



HAL
open science

Evaluation de l'inflammation synoviale par IRM, avant et après une injection intra-articulaire d'IL-1Ra (Anakinra) chez 7 patients souffrant de gonarthrose

Hervé Dintinger

► To cite this version:

Hervé Dintinger. Evaluation de l'inflammation synoviale par IRM, avant et après une injection intra-articulaire d'IL-1Ra (Anakinra) chez 7 patients souffrant de gonarthrose. Sciences du Vivant [q-bio]. 2005. hal-01733933

HAL Id: hal-01733933

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733933>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2005

N° 114

183806



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

DINTINGER Hervé

Le 14 octobre 2005

**EVALUATION DE L'INFLAMMATION SYNOVIALE PAR IRM,
AVANT ET APRES UNE INJECTION INTRA-ARTICULAIRE D'IL-1Ra
(ANAKINRA) CHEZ 7 PATIENTS SOUFFRANT DE GONARTHROSE**

Examineurs de la thèse :

M. Professeur J. Pourel

Président

M. Professeur A. Blum)

M. Professeur P. Gillet)

Juges

Mme. Professeur I. Chary-Valckenaere)

M. Professeur D. Loeuille)

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 051006 5

THESE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

DINTINGER Hervé

Le 14 octobre 2005

**EVALUATION DE L'INFLAMMATION SYNOVIALE PAR IRM,
AVANT ET APRES UNE INJECTION INTRA-ARTICULAIRE D'IL-1Ra
(ANAKINRA) CHEZ 7 PATIENTS SOUFFRANT DE GONARTHROSE**

Examineurs de la thèse :

M.	Professeur J. Pourel)	Président
M.	Professeur A. Blum)	
M.	Professeur P. Gillet)	Juges
Mme.	Professeur I. Chary-Valckenaere)	
M.	Professeur D. Loeuille)	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –

Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur François LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE -
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND –
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Jacques POUREL
Professeur de Rhumatologie

Nous sommes sensible à l'honneur que vous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous vous remercions de l'enseignement que vous nous avez prodigué tout au long de notre parcours en Rhumatologie.

Puissiez-vous trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A note Maître et juge

Monsieur le Professeur Alain BLUM

Professeur de Radiologie et d'Imagerie médicale

Nous sommes honoré que vous acceptiez de juger notre travail.

Nous sommes impressionné par vos connaissances en imagerie ostéo-articulaire.

Nous vous remercions pour la qualité des images de votre service qui ont permis la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Nous avons été impressionné par vos connaissances que ce soit lors d'exposés ou lors de nos discussions dans le service.

Soyez assuré de notre profonde considération.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Isabelle CHARY-VALCKENARE

Professeur de Rhumatologie

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir enseigné la
Rhumatologie de façon précise et rigoureuse.

Votre enseignement qu'il soit au lit du malade ou devant le
négatoscope a toujours été d'une clarté remarquable.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Damien LOEUILLE

Professeur de Rhumatologie

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail et de nous avoir aidé tout au long de sa réalisation.

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir fait progresser dans la rédaction de travaux scientifiques et dans l'interprétation de clichés IRM.

Nous admirons votre simplicité et votre gentillesse.

A Monsieur le Docteur Patrice PERE

Je vous remercie de m'avoir toujours soutenu tout au long de mon cursus d'interne. Je vous suis reconnaissant de m'avoir enseigné la Rhumatologie avec tant de clarté. J'admire votre dévouement et votre gentillesse envers les malades.

A Monsieur le Docteur Philippe THOMAS

Votre conception dynamique et interventionniste de la Rhumatologie m'ont fait aimer cette discipline. Votre acharnement au travail a toujours suscité mon admiration. Je suis fier d'être votre premier remplaçant dans votre exercice libéral.

A Monsieur le Docteur Jean-Luc ALEXANDRE

Vous êtes l'un des meilleurs cliniciens que j'ai pu rencontrer au cours de ma formation médicale. Votre talent n'a d'égal que votre gentillesse et votre sens de l'humour. Je serais un homme heureux si je pouvais avoir le dixième de vos compétences.

A Monsieur le Docteur Jean-Noé TAMISIER

Votre culture médicale a permis de donner à votre stage un intérêt certain.

Aux Docteurs J TOUBA, V CLEMENT et MC GAUTHIER

Je vous remercie de m'avoir offert mon premier remplacement en libéral.

Aux Docteurs P GRANDHAYE, R TISSERANT et MH THOMAS-VOIRY

Je vous remercie de m'avoir fait confiance en tant que remplaçant, en espérant que vous me renouvelerez cette confiance.

Aux Docteurs JL PAUL, JM PROUTAUX, JL VERAN et D VITOUX

J'ai été très honoré d'être le premier remplaçant à pouvoir exercer au cabinet PAIXHANS. J'espère que cette superbe structure pourra encore m'accueillir durant mon année de médaille d'or.

A mes chefs de cliniques avec qui j'ai eu des relations aussi diverses que variées.

A mon père qui n'est plus de ce monde mais à qui je dédie cette thèse.
J'espère que de là-haut il a pu suivre ces dix années de labeur.
J'ai l'impression qu'il a toujours été à mes côtés pour me donner cette force d'avancer.
Puisse cette thèse lui donner un peu de fierté.

A ma mère en qui j'admire son courage et sa détermination.
Je lui serais à jamais reconnaissant pour tous les sacrifices qu'elle a pu faire pour moi durant toutes ces années.

A mon parrain Pierre DINTINGER, ma tante Geneviève DINTINGER, mon oncle Pierre SCHMITT et ma marraine Marie-Joséphine SCHMITT.
Ils ont su canaliser toute la violence qu'ils ont trouvé en moi à l'âge de 18 ans, ils m'ont écouté et ont permis à l'enfant que j'étais de devenir l'adulte que je suis aujourd'hui.
Puisse-ils trouver ici l'expression de ma gratitude pour ce qu'ils ont fait pour ma mère et moi.

A toute la famille KAISER chez qui j'ai toujours été accueilli chaleureusement.
Leur foi en moi m'a toujours profondément touché.
Puisse mon père les remercier pour leur gentillesse à mon égard.

A ma tante Lilliane DINTINGER et mon oncle Robert DINTINGER que je ne vois pas assez souvent mais que j'aimerais voir plus souvent autour d'une bonne table.

A mes cousines Anne, Danièle, Sylvie et mes cousins Daniel et Vincent pour leur soutien et leur confiance en moi.

Aux familles BRICHLER Marie-Bernadette et Gilbert, FRENZEL Colette et Hubert et à Madame LINDER Anne.

Vous êtes les rayons de soleil de ma mère. Puisse notre amitié durer à jamais.

A Christophe, Frédéric et Olivier. Vous avez eu beaucoup de patience avec moi. Vous avez su écouter mes nombreux coups de gueule et parfois les comprendre.
Votre amitié et votre soutien m'ont été précieux dans les moments difficiles.
J'espère que d'autres événements heureux nous unirons à nouveau.

A la famille BERNARD Julie et Jérôme

Vous m'avez fait l'honneur de me convier aux plus beaux moments de vos vies.

J'ai également partagé avec vous les plus grands fou-rires de ma vie.

Puisse la vie nous donner d'autres moments de cette intensité.

A la famille BRICHLER Christelle et Eric et à leurs deux puces

De Strasbourg à Nancy en passant par Réding, quelque soit l'endroit vous avez toujours su donner à des moments simples quelque chose d'exceptionnel.

A la famille CHARISSOU Anne-Marie et Alan

Votre amitié m'a permis de me faire à la vie Nancéenne.

J'espère que nous partagerons ensemble encore d'autres moments de bonheur.

A Emmanuel CHATELUS

Qui serait un mec parfait s'il n'était pas alsacien.

Je lui souhaite un avenir plus souriant que celui du RCS.

A Fabrice FRANCHI

Je le remercie pour son amitié et son soutien lors de la préparation du concours de l'internat.

A Matthieu KANDEL

Qui fut mon externe le plus doué et qui deviendra sans aucun doute un médecin de qualité.

Je le remercie pour son aide précieuse à la réalisation de ce travail.

A mes collègues internes qui sont pour la plupart devenus mes amis :

Aurélien, Bénédicte, David, Christine, Elise, Jean-Philippe, Lorraine, Marie-Virginie, Michaela, Nathalie, Nicolas, Norbert, Virginie.

A tout le personnel soignant du service de Rhumatologie de Brabois avec qui j'ai aimé travailler dans la joie et la bonne humeur.

A tous les malades que j'ai eu le plaisir de soigner.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

A	INTRODUCTION	23
B	DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA GONARTHROSE	25
1	Définition :	26
2	Epidémiologie :	27
2.1	L'arthrose :	27
2.2	La gonarthrose :	29
3	Anatomie pathologique :	30
3.1	La membrane synoviale normale :	30
3.1.1	Aspect macroscopique :	31
3.1.2	Aspect microscopique :	31
3.1.3	Ultra-structure :	32
3.1.4	Quelques données histo-physiologiques :	33
3.2	La synoviale au cours de l'arthrose :	34
3.3	La membrane synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde :	35
3.3.1	Aspect macroscopique :	35
3.3.2	Aspect microscopique :	37
3.4	La synoviale au cours des spondylarthropathies :	39
3.5	Anatomie normale du cartilage articulaire :	39
3.5.1	Aspect macroscopique :	39
3.5.2	Aspect microscopique :	40
C	PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ARTHROSE ET ROLE DE L'INTERLEUKINE 1	41
1	Rappel historique :	42
2	Physiopathologie :	43
2.1	Physiologie du cartilage :	43
2.2	Physiopathologie, les deux conceptions de la maladie arthrosique :	43
2.2.1	Conception « mécaniste »:	43
2.2.2	Les limites de la conception « mécaniste » :	44
2.2.3	La conception cellulaire :	44
2.2.4	Rôle de l'IL1 dans l'arthrose :	45
3	La modulation de l'IL-1, le rôle de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 :	46
3.1	La découverte de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1Ra) :	46
3.2	La famille des récepteurs à l'IL-1 :	46

3.3	Anakinra, IL-1Ra recombinant utilisé comme traitement de fond de la PR :	48
3.3.1	Rôle de l'IL-1 et de l'IL-1Ra dans la PR :	48
3.3.2	Anakinra (Kineret®, Amgen Inc., Thousand Oaks, California):	48
3.3.3	Efficacité clinique, structurale et tolérance de l'anakinra dans la PR :	49
3.4	La diacérhéine, inhibiteur de l'interleukine-1 β :	53
4	Evaluation des différents traitements de la gonarthrose, les recommandations de l'EULAR 2004 :	54
	D L'EVALUATION DE LA GONARTHROSE : DE LA CLINIQUE A L'IRM	57
1	Clinique :	58
1.1	Données de l'interrogatoire et de l'examen physique :	58
1.2	L'évaluation du handicap lié à la maladie arthrosique :	59
1.2.1	Les principales échelles d'incapacité fonctionnelle :	59
1.2.2	Les questionnaires de qualité de vie :	60
2	Evaluation radiographique :	60
3	L'imagerie par résonance magnétique :	62
3.1	La membrane synoviale en IRM :	63
3.1.1	La membrane synoviale normale et lors des rhumatismes inflammatoires : ..	63
3.1.2	Différentes évaluations de la membrane synoviale :	65
3.1.3	La membrane synoviale en IRM au cours de l'arthrose :	67
3.2	Evaluation IRM de la synoviale lors des traitements intra articulaires :	69
3.2.1	L'acide osmique :	69
3.2.2	La méthylprednisolone :	70
3.2.3	Le samarium et autres radioéléments :	70
3.2.4	Le 210396/CE 9.1, anticorps anti-CD4 :	71
	E ETUDE PERSONNELLE	73
1	Patients et méthodes :	76
1.1	Patients :	76
1.1.1	Critères d'inclusion :	76
1.1.2	Critères d'exclusion :	77
1.2	Données biologiques :	79
1.3	Données radiographiques :	79
1.4	Etude IRM :	81
1.4.1	Etude IRM de l'inflammation synoviale :	81

1.4.2	Evaluation IRM de l'épanchement articulaire :	85
1.5	Etude statistique :	86
2	Résultats :	86
2.1	Evolution des paramètres cliniques : WOMAC, EVA douleur, EVA activité :	86
2.1.1	Evolution du WOMAC et des EVA de J0 à J4 :	86
2.1.2	Evolution des paramètres WOMAC et EVA de J0 à S12 :	90
2.2	Evolution de l'évaluation de la réponse clinique par l'investigateur :	93
2.3	Evolution de la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non) :	94
2.4	Effets indésirables survenus en cours de traitement :	97
2.5	Evolution des données pharmacocinétiques :	98
2.6	Evolution des mesures IRM avant et après injection intra-articulaire :	99
2.6.1	Evolution de l'inflammation synoviale :	100
2.6.2	Evolution de l'épanchement :	113
3	Discussion :	116
3.1	Population étudiée:	116
3.2	Réponse thérapeutique :	117
3.3	Evolution de la consommation de médicaments :	118
3.4	Effets indésirables survenus en cours d'étude :	118
3.5	Données IRM :	118
3.5.1	Evolution de l'inflammation synoviale :	119
3.5.2	Pourquoi avoir étudié l'épanchement articulaire ?	120
3.6	Comparaison des données cliniques, IRM et pharmacocinétiques :	120
3.6.1	Comparaison des données cliniques et IRM	120
3.6.2	Comparaison des données pharmacocinétiques et IRM :	122
3.7	Originalité et critique de ce travail :	123
3.7.1	Originalité :	123
3.7.2	Critique :	125
F	CONCLUSION	126
G	ANNEXES	128
H	BIBLIOGRAPHIE	132

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACR : American College of Rheumatology

ADN : Acide Désoxyribonucléotidique

AH : Acide Hyaluronique

AIMS : Arthritis Impact Measurement Scales

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Cox : Cyclo-oxygénase

Coxibs : Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2

CRP : Protéine C réactive

CREDES : Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé

EMIR : Echelle de Mesure de l'Impact de la polyarthrite Rhumatoïde

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : Echelle visuelle analogique

FDA : Food and Drug association

Gd-DTPA : Gadolinium

GF : Growth Factor

HAQ : Health Assesement Questionnaire

IFN : Interferon

IL : Interleukine

IL-1Ra : Antagoniste du récepteur à l'interleukine 1

IRM : Imagerie par résonance magnétique

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PG : Protéoglycane

PH : Potentiel hydrogène

PR : Polyarthrite rhumatoïde

ROI : Region Of Interest

SpA : Spondylarthropathie

TGF : Tissue Growth Factor

TIGRE : Traitements Intra-articulaires dans la Gonarthrose par les Rhumatologues: Enquête sur leur usage

TIMP : Tissue Inhibitor of MetalloProteinase

TNF : Tumor Necrosis Factor

VS : Vitesse de sédimentation

VSR : Volume de Synoviale Rouge

VST : Volume de Synoviale Total

WOMAC : Western Ontario and Mc Master universities

A INTRODUCTION

L'arthrose est la forme de rhumatisme la plus fréquente dans les pays occidentaux [1], [2].

Elle constitue le premier motif de consultation chez le rhumatologue en France [3].

Sa prévalence chez les adultes caucasiens, âgés de 60 ans et plus est de 17 % chez les hommes et de 9 % chez les femmes [1], [4].

Son étendue nous amène à la notion de coût, en effet il s'avère que l'arthrose est également l'affection la plus coûteuse de la personne âgée [1], [5].

Ce coût se matérialise d'une part par le poids de la chirurgie prothétique et d'autre part par l'abondance des traitements médicaux disponibles qu'ils soient généraux ou locaux.

Le genou est une des localisations les plus fréquentes de la maladie [2].

Il existe de multiples moyens d'évaluer la gonarthrose tant sur le plan clinique à l'aide d'indices algo-fonctionnels et d'échelles de qualité de vie que par le biais de l'imagerie conventionnelle et par résonance magnétique (IRM).

L'IRM semble pertinente de par sa capacité à établir une cartographie précise des lésions cartilagineuses mais également de par sa capacité à évaluer le degré d'inflammation de la membrane synoviale, composante qui fait partie intégrante de la maladie arthrosique.

L'arthrose et plus spécifiquement sa localisation au genou disposent de multiples traitements de fond ou locaux qui ont été évalués selon leur niveau de preuve scientifique.

L'anakinra qui est un antagoniste recombinant du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1), cytokine clé de la physiopathologie de l'arthrose, semble être un traitement prometteur.

Une étude a ainsi été proposée pour évaluer l'effet de l'anakinra en injection intra-articulaire dans la gonarthrose, effet qui a été analysé sur le versant clinique et sur le versant IRM.

**B DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE
ET ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE
LA GONARTHROSE**

1 Définition :

La première description de la gonarthrose est attribuée à J. Hunter au cours de la première moitié du 18^{ème} siècle.

L'arthrose ou rhumatisme chronique généralisé a une définition purement anatomique d'après Vignon en 1974 [6].

C'est une arthropathie caractérisée par des lésions dégénératives du cartilage (conduisant à la mise à nu de l'os sous chondral) et des lésions prolifératives ostéophytiques (siégeant à la périphérie de l'articulation), les lésions synoviales inflammatoires n'étant que secondaires.

Mais cette hypothèse est remise en cause.

L'OMS et l'american academy of orthopaedic surgeons en 1994 proposent une définition physiopathologique : « L'arthrose est la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, de développement, métaboliques et traumatiques. L'arthrose atteint tous les tissus de l'articulation diarthrodiale et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice cartilagineuses conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte de cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous chondral avec production d'ostéophytes et de géodes sous chondrales. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale ».

L'arthrose peut toucher un ou plusieurs compartiments du genou à savoir : le compartiment fémoro tibial interne, fémoro tibial externe et/ou fémoro patellaire.

2 Epidémiologie :

2.1 L'arthrose :

D'une façon générale l'arthrose est l'affection rhumatismale la plus répandue dans les pays occidentaux [1], [2].

Du fait du vieillissement de la population sa prévalence est en augmentation croissante [7].

Sa prévalence générale (pourcentage des cas dans une population donnée) relevée par des dépistages radiologiques systématiques est de 52% des adultes [8].

L'incidence de l'arthrose (nombre de nouveaux cas sur une période donnée) est très mal connue. Cette incidence augmente avec l'âge et atteindrait 1% chez la femme de plus de 50 ans et l'homme de plus de 70 ans. L'incidence de l'arthrose des mains a été chiffrée à 4% par an chez l'homme [9].

Un travail récent trouve même des chiffres d'arthrose symptomatique plus élevés : 1/1000/an pour l'arthrose digitale, 0,88 pour la coxarthrose et 2,4 pour la gonarthrose [10].

L'arthrose affecte certaines articulations tandis qu'elle en épargne d'autres. Par exemple les interlignes inter phalangiens proximaux et distaux sont souvent touchés alors que la localisation au poignet est rare.

D'autres sites fréquemment atteints sont : la hanche, le genou, le rachis cervical et lombaire ainsi que les métatarso phalangiennes. La cheville et le coude sont par contre souvent épargnés.

Approximativement 32,5% des adultes de 30 ans et plus ont des signes radiographiques d'arthrose de la main sur au moins une articulation [1].

En se référant à l'étude Framingham, les signes radiographiques de gonarthrose sont retrouvés chez au moins 33% des personnes âgées de 60 ans et plus [2].

Une coxarthrose symptomatique est rencontrée dans 3% des cas dans la population âgée et à une proportion moindre dans l'ensemble de la population adulte.

La prévalence d'une arthrose symptomatique de la main est comprise entre 10 et 15% des personnes âgées [11]. La prévalence plus importante de l'arthrose radiographique par rapport à l'arthrose symptomatique de la main s'explique par le fait que seul un pourcentage minime de personnes ayant des lésions radiographiques ressentent les symptômes.

L'atteinte arthrosique d'une articulation est souvent associée à d'autres localisations articulaires, ce qui entraîne l'évolution vers une forme généralisée.

Cette forme a été décrite pour la première fois dans les années 50 et touche les mains, les genoux, le rachis et les hanches. Elle est séparée en deux formes suivant qu'il y ait des nodosités d'Heberden ou pas [12]. Cette forme généralisée est plus fréquente chez la femme et pourrait être corrélée à un haut risque de stérilité.

Différents facteurs de risques sont observés dont les deux plus importants sont l'âge et le sexe féminin [8]. Pour la plupart des articulations et ce avant 50 ans, les hommes sont plus atteints que les femmes. Ceci s'explique par la pratique sportive plus répandue chez les hommes et par les blessures dues à ces activités sportives.

Après 50 ans, la prévalence s'inverse. Cette différence pourrait s'expliquer par la perte de l'imprégnation hormonale survenant à la ménopause.

Il semble que les oestrogènes jouent un rôle protecteur contre l'arthrose, l'augmentation de la fréquence de la maladie après la ménopause le suggère [13] et les femmes gonarthrosiques sont plus souvent hystérectomisées que les autres, mais l'étude de Framingham ne retrouve pas cette donnée [14].

L'origine ethnique semble également influencer la prévalence de l'arthrose. En effet celle-ci semble plus importante en Chine qu'aux Etats-Unis.

Cependant les chinois développeraient moins de coxarthrose [15].

L'obésité est un facteur de risque de gonarthrose comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

D'un point de vue socio-professionnel, l'arthrose est la seconde cause d'invalidité après les maladies cardiovasculaires [8].

Les données épidémiologiques françaises sont parcellaires et approximatives. Deux sources de données sont disponibles :

- L'enquête de consommation médicale du CREDES, faites tous les dix ans sur un échantillon représentatif de 10 000 personnes ; le chiffre estimé est de 6 millions d'arthrosiques avec un rapport arthrose des membres sur arthrose du rachis de 1,6 ; la fiabilité de ce chiffre est cependant sujette à caution.
- La seconde source est issue d'un panel d'assurés sociaux suivis par la caisse d'assurance maladie de régime général et le CREDES : 3,4 millions de personnes consultent pour arthrose chaque année, ce qui représente les formes symptomatiques de la maladie [16].

2.2 La gonarthrose :

Comme nous l'avons vu dans le précédent paragraphe, la prévalence de l'arthrose augmente après la cinquantaine et ce surtout chez la femme. Cette prévalence varie selon le site articulaire incriminé. Dans la tranche d'âge 65-75 ans chez la femme, la prévalence est de 35% pour le genou [17].

Des variations ethniques sont observées : L'arthrose des genoux est plus fréquente chez les noires américaines [18] ou chez les jamaïcaines [19] que chez les caucasiennes.

Dans le comté d'Olmstrad (Minnesota), l'incidence de la gonarthrose symptomatique a été chiffré à 2/1000 adultes par an et celle de la coxarthrose à 0,5/1000, confirmant ainsi la notion classique que la gonarthrose est au moins deux fois plus fréquente que la coxarthrose [20].

Hormis le sexe féminin, l'autre facteur de risque de la gonarthrose est la surcharge pondérale. Mais des biais sont possibles dans les études transversales entre autre : l'arthrose des genoux peut augmenter la sédentarité et ainsi favoriser l'obésité.

Cependant l'enquête longitudinale de Framingham montre que l'obésité précède l'arthrose des genoux [21].

L'obésité joue-t-elle un rôle par le biais de maladies métaboliques plus générales ?

Mais les taux de lipides circulants, d'uricémie, la fréquence du diabète, la distribution des graisses sont comparables chez les gonarthrosiques et la population témoin [22].

Cependant d'autres auteurs montrent que la gonarthrose est associée à l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie en dehors de l'obésité [23].

3 Anatomie pathologique :

3.1 La membrane synoviale normale :

La synoviale est une membrane qui tapisse intérieurement la cavité d'une diarthrose, en dehors des zones occupées par le cartilage articulaire [24].

Les articulations sans cavité : synarthrose (voûte du crâne) et amphiarthrose (articulations intervertébrales) n'en possèdent pas. Notons que ces deux types d'articulations sont immobiles ou semi mobiles.

Cette corrélation entre la présence de synoviale et la fonction de mobilité annonce le rôle primordial de cette structure, c'est à dire la sécrétion du liquide synovial.

Structure et fonction de la synoviale ont été étudiées depuis deux siècles (Hunter 1743, Bichat 1800). Depuis ces travaux on sait que la synoviale est composée de deux parties : une couche bordante tournée vers la cavité articulaire et une couche profonde ou de soutien.

En 1894 le suédois Hammar montre l'absence d'épithélium proprement dit sur la synoviale.

C'est l'embryologie qui va confirmer l'origine mésenchymateuse de la synoviale, d'abord par les travaux en culture de tissus de Vaubel en 1933, puis par ceux d'Andersen en 1964.

Au cours de l'embryogénèse, la synoviale apparaît de la façon suivante : l'ébauche mésenchymateuse primitive se densifie et donne le scléroblastème qui fournira les ébauches squelettiques et les zones articulaires.

Dans les zones articulaires la portion périphérique densifiée donne les ligaments articulaires, tandis que la portion centrale avasculaire, se creuse pour former la cavité articulaire.

En bordure de cette dernière le blastème mésenchymateux vascularisé donne la membrane synoviale ; il n'existe donc pas à ce niveau de séreuse vraie.

La membrane synoviale est donc un tissu conjonctif lâche, banal et en tant que tel constitue un matériel d'étude permettant la confrontation entre anatomo-pathologie et affections rhumatologiques.

3.1.1 Aspect macroscopique :

La membrane synoviale présente des aspects très variables : sa surface est lisse et brillante sur la plus grande partie de son étendue, plissée rude au toucher en d'autres points [25].

Les parois de la cavité articulaire présentent des replis ou « franges » d'aspect variable rouge ou blanc, formés de bourgeons adipeux, de pelotons vasculaires et coiffés par la synoviale.

Il existe aussi des bourrelets synoviaux, constants, très développés dans les grosses articulations et les plis synoviaux volumineux.

Par sa face interne elle tapisse la capsule fibreuse ainsi que les ligaments intra articulaires.

Elle se réfléchit sur les extrémités osseuses dépourvues de cartilage et se prolonge avec le périoste juxta-articulaire.

3.1.2 Aspect microscopique :

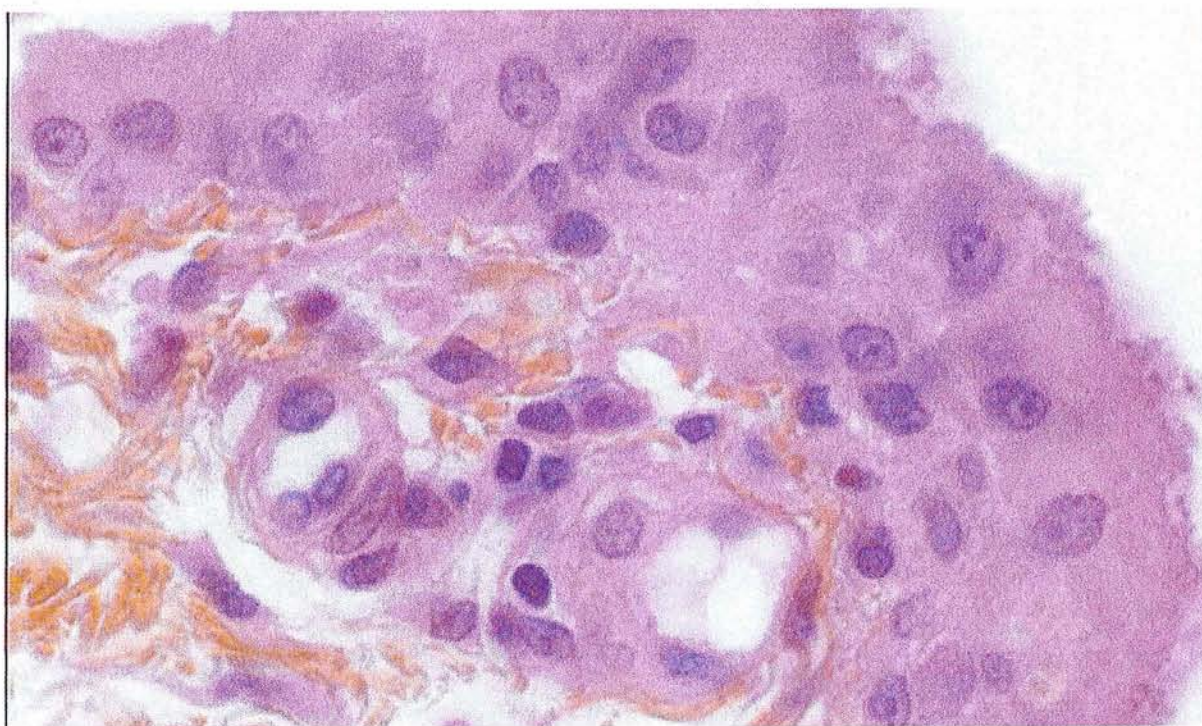


Photo n°1 : Membrane synoviale normale, microscopie optique.

Service d'Anatomie pathologique, hôpital de Nancy-Brabois.

La membrane synoviale apparaît formée de deux couches sans limite nette et jamais séparées par une membrane basale [26].

On observe :

- Une couche interne ou couche bordante, d'épaisseur variable, les cellules disposées sur une à quatre assises. Ces synoviocytes sont séparés les uns des autres par une substance intercellulaire plus ou moins abondante. Le cytoplasme est plutôt basophile. On peut y mettre en évidence des mitochondries, un appareil de Golgi, ainsi que des vacuoles lipidiques ou d'autres colorables par le rouge neutre.
- Une couche externe ou tissu de soutien qui est constitué par un tissu conjonctif d'aspect variable selon la topographie dans une même articulation. Cette couche est richement vascularisée avec de volumineux capillaires situés sous la couche bordante . Ce tissu de soutien forme l'axe de soulèvements microscopiques, cylindro-coniques, les villosités synoviales insérées sur la marge des franges.

3.1.3 Ultra-structure :

La première description de l'ultra-structure de la synoviale a été faite par Barland, Novikoff, Hammerman et Coulter en 1962 [27].

- La couche bordante est constituée par deux types de cellules : les cellules A et B. Les cellules A : Ce sont les plus nombreuses, caractérisées par un appareil de Golgi développé, de nombreuses vacuoles de grande taille. Il existe également des lysosomes. Vacuoles et lysosomes représentent les capacités de macrophagie. Ces cellules possèdent des prolongements cytoplasmiques, hérissés de nombreuses digitations fines et dont l'axe est occupé par des mitochondries.
- Les cellules B : sont moins nombreuses, elles sont caractérisées par un ergastoplasme développé, des mitochondries nombreuses ainsi qu'un appareil de Golgi réduit et quelques vacuoles et vésicules.
- La couche profonde se constitue d'un tissu conjonctif banal avec fibroblastes, macrophages, cellules adipeuses et substance fondamentale. Un point est intéressant, c'est la disposition des capillaires superficiels avec leur endothélium à pores diaphragmés, orientés vers la cavité articulaire. Cette disposition favorise les échanges

entre le liquide synovial et le plasma sanguin ; elle est également propice aux hémorragies intra articulaires.

3.1.4 Quelques données histo-physiologiques :

Le rôle primordial de la membrane synoviale est l'élaboration et la résorption du liquide synovial.

Ce liquide est visqueux, de pH faiblement alcalin (7,35 à 7,80) ; les mouvements abaissent ce pH. Il contient quelques cellules sanguines et synoviales ainsi que des structures fibrillaires. Le liquide synovial contient également des protéines (15 à 25 g/l) mais aucune dont le poids moléculaire soit supérieur à 160000. Enfin et surtout il contient des mucines et de l'acide hyaluronique. On peut y détecter des enzymes et des traces de complément.

Le rôle du liquide est double :

- d'une part nutritif pour le cartilage (grâce aux protéines liées à l'acide hyaluronique).
- d'autre part mécanique de par sa viscosité.

L'existence de ce liquide engendre deux problèmes : son origine et son renouvellement.

Il peut être considéré comme un dialysa sélectif de plasma sanguin [28].

Certaines substances sont en concentration égale, d'autres sont plus concentrées (albumine) ou inversement moins concentrées (globulines) que dans le plasma.

Les cellules B de la couche bordante grâce à leur ergastoplasme produisent l'acide hyaluronique (AH) qui joue le rôle de filtre du plasma.

Expérimentalement un plasma sanguin filtré par un gel d'AH donne un liquide voisin en composition du liquide synovial.

C'est Barland en 1968 qui a localisé l'AH dans certains synoviocytes par des techniques d'autoradiographie [29].

Le renouvellement du liquide est assuré par phagocytose des synoviocytes A. Par ce phénomène la membrane synoviale assure un maintien du volume à des valeurs assez limitées. Cette propriété est utilisée lors des synoviorthèses isotopiques, en effet l'injection intra-articulaire de produits radioactifs émetteurs de rayonnement bêta va détruire les cellules de la couche bordante qui ont phagocyté ces radio-éléments.

3.2 La synoviale au cours de l'arthrose :

D'une manière générale les modifications macroscopiques et microscopiques de la membrane synoviale au cours de l'arthrose sont les mêmes que celles observées dans le cadre de rhumatismes inflammatoires tels que la PR d'un point de vue qualitatif mais non quantitatif. De ce fait aucune caractéristique histologique n'est spécifique de l'arthrose [30].

Au cours de l'arthrose on retrouve une synovite modérée, les sites d'inflammation synoviale étant proches des lésions cartilagineuses [24].

Ainsi on peut retenir comme anomalies histologiques de la synoviale au cours de l'arthrose :

- hyperplasie cellulaire
- modifications vasculaires (congestion, œdème)
- infiltrat péri-vasculaire mononucléaire mais d'importance moindre que dans la PR
- dépôts de fibrine

Par contre les follicules lymphoïdes sont quasiment toujours absents de la membrane synoviale arthrosique [31].

Nous décrirons à titre comparatif les différentes caractéristiques macroscopiques et microscopiques de la membrane synoviale au cours de rhumatismes inflammatoires.

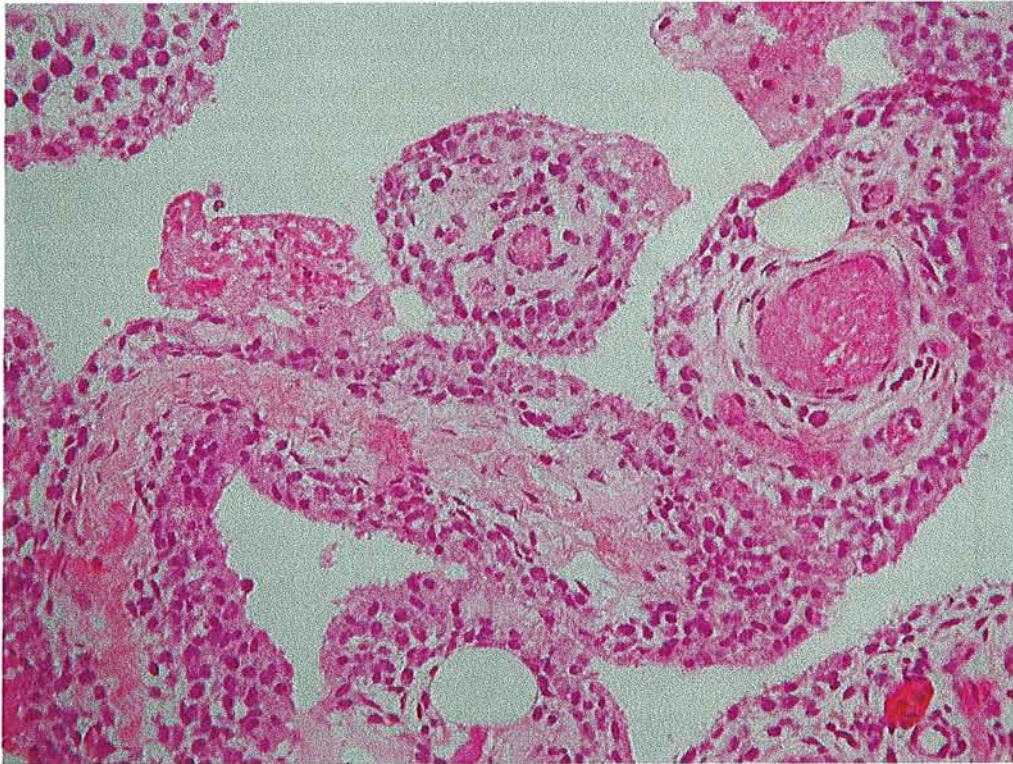


Photo n°2 : Membrane synoviale au cours de l'arthrose.

Service d'Anatomie pathologique, hôpital de Nancy-Brabois

3.3 La membrane synoviale au cours de la polyarthrite rhumatoïde :

La Polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme caractérisé par une inflammation chronique de la membrane synoviale [32].

La destruction de l'os et du cartilage est causée par la formation d'un panus synovial et la production d'enzymes protéolytiques [33].

3.3.1 Aspect macroscopique :

Ce sont les études arthroscopiques qui ont permis une analyse macroscopique de la membrane synoviale [34], [35]. Des scores ont été proposés incluant des paramètres qualitatifs comme le degré de prolifération villositaire et d'hyperhémie.

D'une façon globale la membrane synoviale au cours de la PR est caractérisée par une vascularisation accrue, une hyperhémie capillaire, des granulations synoviales et des villosités [35].



Photo n°3 : Synoviale de PR, pièce arthroscopique. Anapath-paris.7aphp.fr.

3.3.2 Aspect microscopique :

Les caractéristiques d'une membrane synoviale de PR sont [31] :

- hyperplasie cellulaire (de la couche bordante)
- modifications vasculaires (œdème, congestion) touchant surtout veinules et artérioles
- infiltrat péri-vasculaire mononucléaire (lymphocytes, cellules géantes)
- follicules lymphoïdes
- dépôts de fibrine

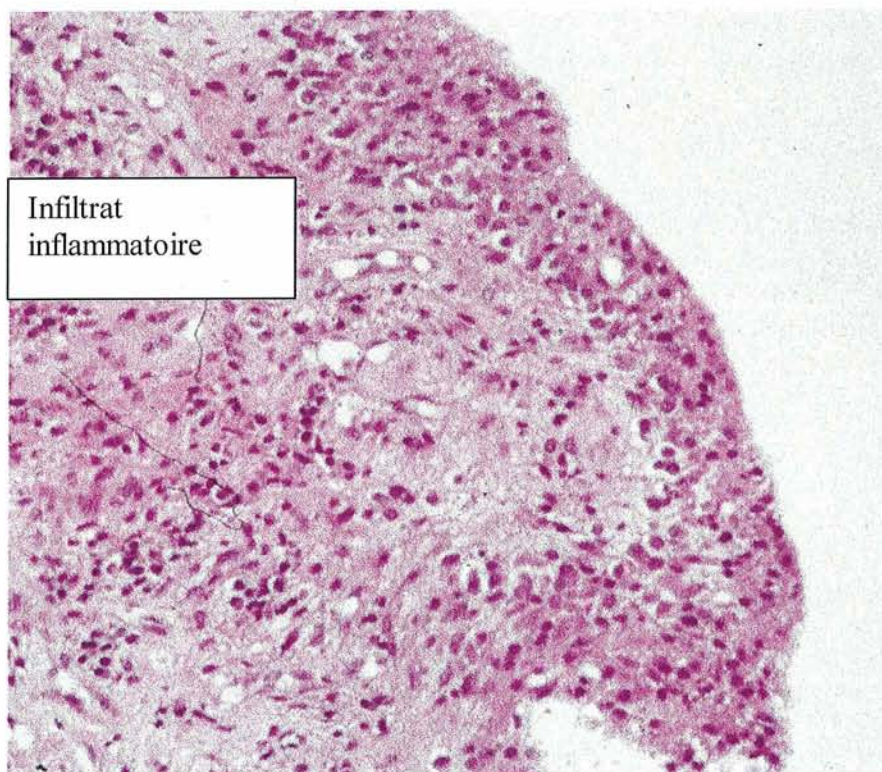


photo n°3 : Synoviale de PR, microscopie optique.

Service d'anatomie pathologique, hôpital de Nancy-Brabois.

SYNOVIALE = POLYARTHRITE RHUMATOÏDE (LAME N°17)

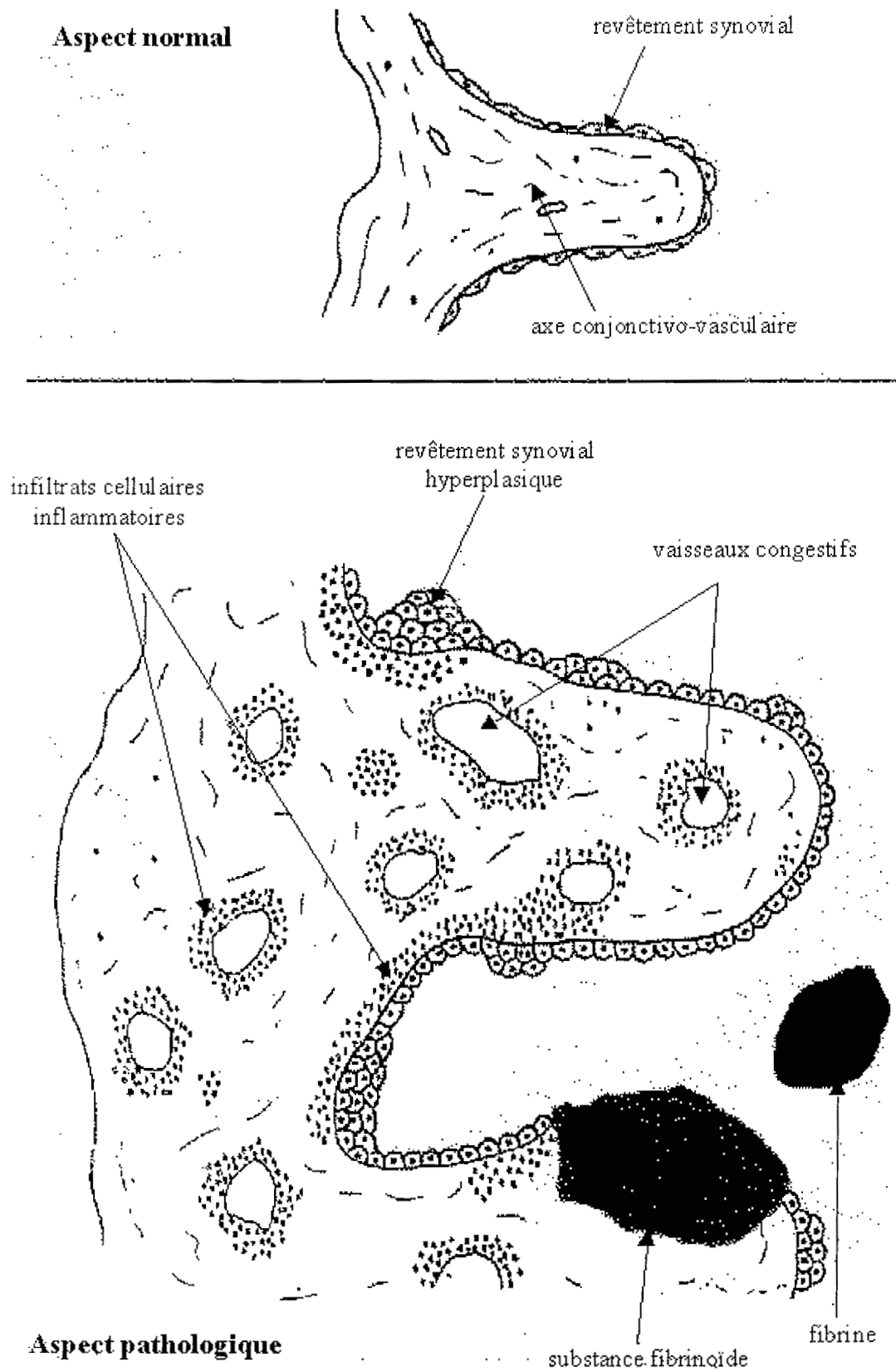


Figure n°1 : Synoviale normale et pathologique. Anapath-paris.7aphp.fr.

3.4 La synoviale au cours des spondylarthropathies :

Baeten a tenté de comparer les aspects macroscopiques et histologiques de la synoviale au cours des deux grands rhumatismes inflammatoires que sont la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies (SpA) [36].

Comme dans la PR, on retrouve dans les SpA une hypertrophie des franges synoviales mais la vascularisation est encore plus importante. Qui plus est la morphologie des vaisseaux diffère, dans les SpA ils ont un aspects plus tortueux.

La microscopie retrouve également une vascularisation plus importante dans les SpA que dans la PR. Le nombre de macrophages et de polynucléaires ne change pas dans ces deux affections. Par contre l'infiltrat lymphocytaire est moindre dans les SpA notamment les cellules CD3+. De même les follicules lymphoïdes sont moins fréquents au cours des SpA (44,44% dans la PR contre 15,38% dans les SpA, selon Baeten).

3.5 Anatomie normale du cartilage articulaire :

3.5.1 Aspect macroscopique :

Lors d'une exploration arthroscopique, le cartilage apparaît blanc, lisse, nacré, brillant et épais [37].

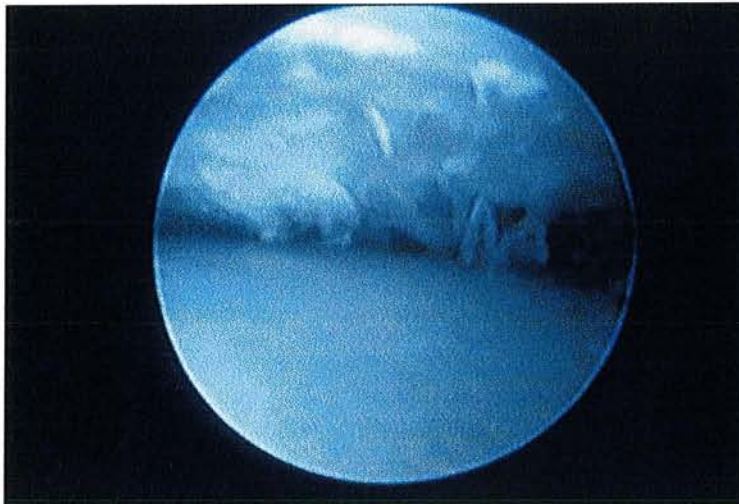


Photo n°4 : Vue arthroscopique , aspect normal du cartilage articulaire du genou.

Service de Rhumatologie, hôpital de Nancy-Brabois.

3.5.2 Aspect microscopique :

Le cartilage est entouré d'un tissu conjonctif fibreux, dense appelé le périchondre. Ce tissu contient des vaisseaux et des nerfs qui ne pénètrent pas dans la masse cartilagineuse.

La transition se fait progressivement entre le périchondre et le cartilage.

Le cartilage comprend des chondrocytes entourés de logettes limitées par une zone fortement colorée, le halo cellulaire. Ces cellules sont réparties en colonnes perpendiculaires à l'axe du périchondre.

Entre les chondrocytes se dispose la substance fondamentale cartilagineuse qui est faite de fibrilles de collagène et de protéoglycanes (PG) riches en chondroïne-sulfate [38].

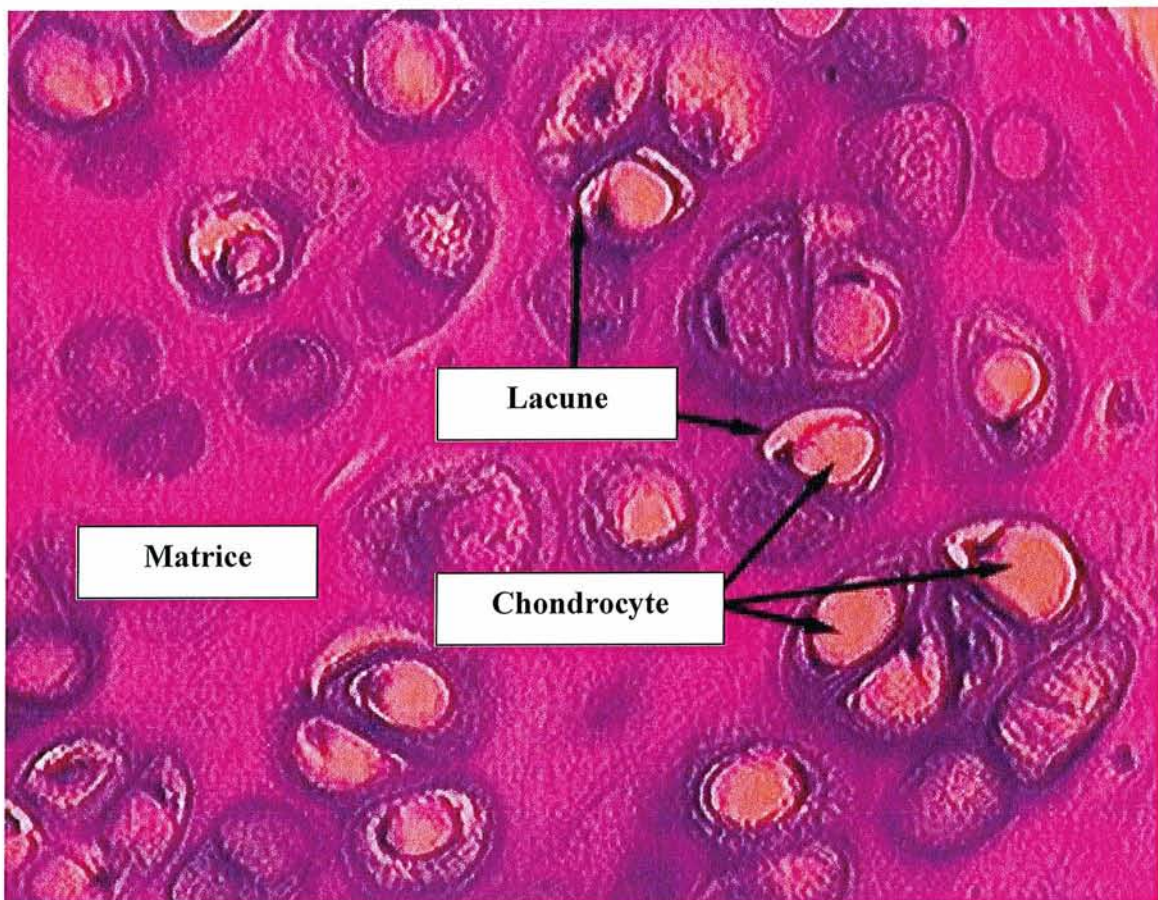


Photo n°5 : Cartilage articulaire normal, microscopie optique (x 630). W Tackmann Repetitorium, der histologie, Verlag Berlin 1991.

**C PHYSIOPATHOLOGIE DE
L'ARTHROSE ET ROLE DE
L'INTERLEUKINE 1**

1 Rappel historique :

Afin de mieux comprendre la physiopathologie de l'arthrose du genou, rappelons quelques données historiques.

La première description de gonarthrose est à attribuer à Hunter au cours de la première moitié du 18^{ème} siècle [39].

Jusqu'en 1930, l'arthrose du genou était considérée comme une maladie para-articulaire de cause métabolique ou endocrinienne.

Après 1930, la gonarthrose est considérée comme une usure prématurée du cartilage aggravée par des facteurs mécaniques.

Jusqu'en 1950 environ, la gonarthrose était tenue pour presque toujours primitive. Depuis on a appris à mieux connaître le rôle des troubles statiques du genou d'abord dans le plan frontal (*genu varum, genu valgum*), puis sagittal et le rôle des malpositions rotuliennes à l'origine des gonarthroses secondaires.

Ces dernières années la meilleure prise en charge de la gonarthrose a été marquée par trois ordre de faits :

- Une meilleure connaissance de la biomécanique du genou grâce aux travaux de Marquet [40], qui soulignent le rôle de l'hyper-pression fémoro-patellaire externe conséquence des déséquilibres rotuliens.
- La multiplication des anti-inflammatoires non-stéroïdien (AINS) administrés *per os* et l'apparition de nouveaux corticoïdes de synthèse d'action prolongé permettant d'espacer les injections intra-articulaires.
- L'application au genou des techniques de prothèses partielles ou totales.

2 Physiopathologie :

Actuellement on admet que les lésions d'arthrose débutent dans le cartilage qui se fissure puis s'ulcère et que les altérations osseuses (condensation sous-chondrales, ostéophytes) sont secondaires [6].

2.1 Physiologie du cartilage :

Le chondrocyte assure anabolisme et catabolisme de la matrice.

Le taux de PG est le reflet de la balance entre anabolisme et catabolisme.

Le chondrocyte est un producteur de cytokines et de facteurs de croissance qui vont réguler son métabolisme [41].

- La cellule produit de l'interleukine 1 (IL-1) et du *tumour necrosis factor* (TNF) qui induisent une diminution de synthèse des PG et de collagène [42] et une augmentation de production de métalloprotéinases (MMP), de radicaux libres et de prostaglandines E.
- Les facteurs de croissance les plus importants pour le cartilage sont l'hormone de croissance (GF), l'*insulin-like growth factor 1* (IGF 1), le *fibroblast growth factor* (FGF) et le *transforming growth factor beta* (TGF β). Ils favorisent la prolifération chondrocytaire [43] et la synthèse de PG [44].

2.2 Physiopathologie, les deux conceptions de la maladie arthrosique :

2.2.1 Conception « mécaniste » [45] :

Sous l'effet d'une hyper-pression sur fibre normale ou d'une mauvaise répartition des pressions à cause d'un os sous-chondral anormal ou d'une pression normale sur fibre fragilisée, le filet collagénique se rompt par places, permettant une expansion anormale des PG et une hyper hydratation du cartilage.

L'augmentation de la teneur en eau du tissu cartilagineux est le premier signe biochimique de l'arthrose.

Sous l'effet des pressions persistantes, ce cartilage hyper hydraté va perdre son élasticité. La teneur en AH diminue, les agrégats de PG se dépolymérisent. L'élasticité du tissu cartilagineux diminue ; il va moins bien amortir les pressions sur l'os sous chondral qui réagit en se condensant et en développant une ostéophytose réactionnelle.

2.2.2 Les limites de la conception « mécaniste » :

Cette vision semble insuffisante, en effet les études anatomo pathologiques d'arthroses expérimentales chez l'animal montrent qu'à côté des signes de destruction on observe une prolifération chondrocytaire de cellules qui se regroupent en grappes, perdant leur répartition normale en colonnes.

Parallèlement les études biochimiques de ces mêmes cartilages au cours des arthroses expérimentales montrent une augmentation de la synthèse de collagène et surtout de PG, associée à une production d'enzymes dégradatives de la matrice.

Le chondrocyte jouerait donc un rôle central dans la physiopathologie de l'arthrose.

Ce qui nous amène à la conception cellulaire.

2.2.3 La conception cellulaire :

Le chondrocyte joue un rôle clé et un par analogie avec le « lymphocyte activé » de la PR, on peut parler dans l'arthrose de « chondrocyte activé » [46].

Le chondrocyte activé synthétise plus d'acide désoxyribonucléique (ADN), de collagène et de PG. Mais la concentration du tissu en PG et collagène diminue traduisant une augmentation de la voie catabolique.

Ce catabolisme est le fait d'enzymes dégradatives, les Matrix Metallo Protéases (MMP), (MMP1 pour cliver le collagène, stromélysine (MMP3) pour dégrader les PG).

Le chondrocyte activé secrète aussi des prostaglandines qui vont altérer les PG.

Les cytokines principales comme expliqué plus haut sont : l'IL-1 et le TNF α .

A la surface du chondrocyte normal on dénombre 2500 récepteurs à l'IL-1. Sur le chondrocyte arthrosique ce chiffre est multiplié par deux.

Il-1 et TNF α vont donc induire la synthèse des MMP et par là même dégrader les PG.

L'IL-6 et l'interféron γ (IFN γ) s'opposent par contre à ces cytokines. L'IL-6 stimule la synthèse du *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP) qui dégrade les MMP.

Concernant les facteurs de croissance dans l'arthrose, l'IGF-1 sérique est diminué [47].

Cette conception donne une importance certaine à l'IL-1 dans la physiopathologie de l'arthrose ; de ce fait un antagoniste de cette cytokine pourrait jouer un rôle intéressant dans le traitement de l'arthrose.

2.2.4 Rôle de l'IL1 dans l'arthrose :

Comme nous l'avons vu plus haut l'IL1 est la cytokine-clé dans la physiopathologie de l'arthrose. Elle dégrade le tissu cartilagineux par l'intermédiaire du chondrocyte [48].

Elle va ainsi augmenter le catabolisme du tissu cartilagineux par le biais des metalloprotéases mais également diminuer l'anabolisme par son action génomique directe ou indirecte, notamment par l'augmentation d'expression des cyclo-oxygénases (Cox) et du nitric oxydase synthetase (NOs). Ceci aura pour conséquences une augmentation de la synthèse de prostaglandines (PGE2) et de monoxyde d'azote (NO), ce qui se traduira par la diminution de l'anabolisme chondrocytaire.

3 La modulation de l'IL-1, le rôle de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 :

3.1 La découverte de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1Ra) :

L'existence d'un inhibiteur de l'IL-1 était déjà suspectée avant les années 1983/84, date à laquelle l'IL-1 a été clonée [49]. Il existe deux formes (IL-1 α , IL-1 β).

En 1985 Arend observe un inhibiteur de la réponse à l'IL-1 sur des chondrocytes et des thymocytes en culture, mais le mécanisme d'action n'est pas identifié.

C'est en 1987 que le l'IL-1Ra est découvert lors d'une étude de la liaison ligand récepteur de lymphocytes [50].

Prieur montre les variations du taux d'IL-1Ra au cours de la forme systémique de l'arthrite chronique juvénile. Le taux d'IL-1Ra est haut en période d'apyrexie et élevé en période fébrile [51].

L'IL-1Ra a été cloné pour la première fois en 1990 [52], [53].

L'IL-1Ra recombinant a été utilisé dans la cadre d'essai chez des patients atteints de PR en 1990 [54], [55].

3.2 La famille des récepteurs à l'IL-1 :

Il existe deux types de récepteur à l'IL-1 :

- L'IL-1Ra de type I (IL-1RI) possède un long prolongement cytoplasmique et induit la réponse intra cellulaire après la liaison avec l'IL-1. La liaison ligand- récepteur entraîne la formation d'un hétéro dimère. Ce complexe va permettre la transduction du signal vers le noyau par différentes voies (TRAF 6, P1,3 kinase, MEKK, p38MAPK). Ainsi l'IL-1Ra inhibe de façon compétitive IL-1RI, empêchant la formation de l'hétéro dimère et par là même la transduction du signal.
- L'IL-1Ra de type II (IL-1RII) a un domaine cytoplasmique court. L'IL-1RII est séparé de la surface cellulaire et se présente sous forme soluble. En se liant à l'IL-1RII sous forme soluble l'IL-1 n'atteint pas la cellule cible.

Dayer démontre qu'in vitro la liaison l'IL-1RII soluble- IL-1Ra est plus efficace pour bloquer la production par les synoviocytes de collagénases et de prostaglandines E2, production induite par l'IL-1. De plus IL-1RI s'oppose à l'effet synergique du couple IL-1RII- IL-1Ra en se liant à l'IL-1Ra [48].

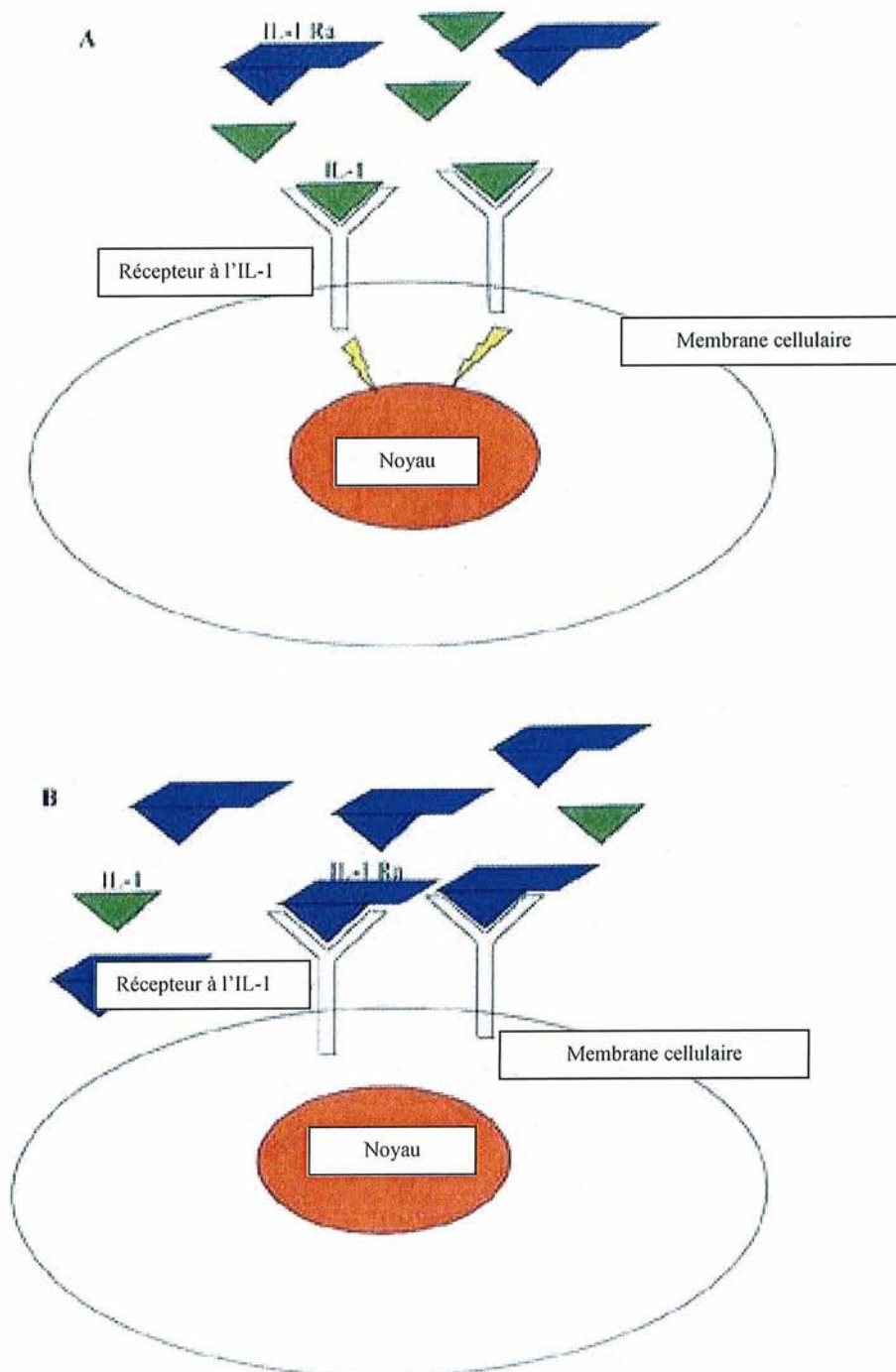


Figure n°2 : Interaction IL-1- IL-1Ra et signal intracellulaire. Norsk Revmatikerforbund, www.rheuma.no/oslo.

3.3 Anakinra, IL-1Ra recombinant utilisé comme traitement de fond de la PR :

3.3.1 Rôle de l'IL-1 et de l'IL-1Ra dans la PR :

Comme dans l'arthrose l'IL-1 joue un rôle important dans la physiopathologie de la PR.

L'IL-1 est pro inflammatoire par le biais de l'attraction des polynucléaires, l'activation des macrophages et par la différenciation des lymphocytes T et B. Qui plus est l'IL-1 induit la synthèse d'enzymes protéolytiques qui vont engendrer des dégâts structuraux majeurs tant au niveau de l'os qu'au niveau du cartilage [56], [57].

Les expériences réalisées sur l'animal montrent que l'injection intra articulaire d'IL-1 provoque la survenue d'arthrites [58].

De même les modèles animaux ont montré l'effet anti-inflammatoire de l'IL-1Ra. Par exemple en bloquant la synthèse d'IL-1Ra chez la souris, on voit apparaître le développement d'une polyarthrite dont le tableau ressemble à celui de la PR [59].

L'administration d'IL-1Ra atténue la sévérité de la polyarthrite chez les animaux qui ont été exposés à l'IL-1 [60].

3.3.2 Anakinra (Kineret®, Amgen Inc., Thousand Oaks, California):

Anakinra est une forme recombinante, non glycosylée de l'IL-1Ra humain natif.

Cette molécule est synthétisée à partir de souches bactériennes d'*E Coli* [51].

L'anakinra diffère de l'IL-1Ra humain par l'ajout d'un résidu méthionine sur l'extrémité amine. Anakinra antagonise l'activité biologique de l'IL-1 en inhibant de façon compétitive l'IL-1RI.

Chez l'animal l'anakinra supprime la réponse induite par l'IL-1 à savoir l'inflammation chronique, l'activation des ostéoclastes et la résorption osseuse si un niveau adéquat est maintenu dans le sang [61], [62].

La biodisponibilité de la molécule est de 95 % (suite à un bolus de 70 mg en sous-cutané chez le sujet sain), la concentration plasmatique maximale est obtenue en 3 à 7 heures, et la demi-vie est de 4 à 6 heures (suite à l'injection de 1 à 2 mg/kg en sous-cutané chez des patients atteints de PR) [63].

L'efficacité et la sécurité du traitement ont été évaluées chez des patients atteints de PR, soit en monothérapie [64], soit en association avec le méthotrèxate [65] ou d'autres traitements de fond [66].

Ces essais ont aboutis à une AMM, délivrée par la Food and Drug Administration (FDA) en novembre 2001, les doses délivrées étaient de 100mg/j en sous-cutané.

3.3.3 Efficacité clinique, structurale et tolérance de l'anakinra dans la PR :

Afin de rester synthétique, nous discuterons essentiellement des résultats obtenus par l'anakinra en monothérapie dans la PR, l'effet structural et l'association avec les anti- TNF.

Cinq études ont été publiées répondant à des critères d'inclusion bien précis, quatre afin de juger de l'efficacité de la molécule (dont deux utilisant l'anakinra en monothérapie : 0560 [67], 0182 [68] , les deux autres utilisant l'association anakinra- méthotrèxate) et une basée sur la sécurité du produit (mais utilisant l'anakinra en association avec le méthotrèxate : 0757 [69]).

a) Efficacité :

L'étude de Bresnihan (étude 0560) [66] comprend une cohorte de 472 patients atteints de PR, répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR). Il s'agit d'une étude multicentrique européenne, randomisée, contrôlée, contre placebo.

Les patients ont reçu soit un *placebo* (n=121), soit de l'anakinra en sous-cutané de façon quotidienne ; les doses étant de 30mg (n=119), 75mg (n=116) ou 150mg (n=116) pendant 24 semaines.

Les résultats retrouvent une différence significative à la 24^{ème} semaine entre le *placebo* et la dose de 150mg en se référant aux critères de réponse ACR (43 % de réponse ACR 20 pour la dose de 150mg contre 27% pour le *placebo*, p=0,014).

Pour les doses de 30 et 75mg, il existe une différence avec le comparateur mais dans les deux cas elle n'est pas significative.

Dans le groupe ayant reçu l'anakinra à la dose de 150mg/j, on voit une diminution significative du nombre d'articulations tuméfiées et douloureuses par rapport au groupe contrôle (p<0,01).

De même le score HAQ est significativement amélioré dans le groupe 150mg par rapport au témoin à la 24^{ème} semaine ($p < 0,001$).

Pour les trois dosages d'anakinra, on observe une baisse significative des paramètres biologiques de l'inflammation (VS, CRP) ($p < 0,01$).

L'étude a été poursuivie en ouvert à la 48^{ème} semaine, les résultats retrouvés à la 24^{ème} semaine se maintiennent [70].

Ces études démontrent l'efficacité de l'anakinra en monothérapie dans la PR.

Dans l'étude Amgen (0128) [67] qui regroupait 141 malades atteints de PR, quatre groupes étaient constitués :

- un groupe recevant un *placebo* (n=30)
- un groupe recevant l'anakinra à la dose de 2,5mg/j (n=42)
- un autre recevant une dose de 10mg/j (n=40)
- un dernier recevant 30mg/j (n=29)

L'évaluation se faisait à la 12^{ème} semaine par les critères ACR 20.

Malheureusement les résultats n'ont pas été en faveur de l'anakinra. A la 12^{ème} semaine on observait 43% d'ACR 20 dans le groupe témoin contre 26, 28 et 34% pour les patients traités respectivement aux doses de 2,5, 10, 30mg d'anakinra.

Même si l'effet *placebo* est important il n'est pas significativement différent de la dose faible d'anakinra.

Citons juste l'étude de Cohen [64] qui montre la supériorité de l'anakinra par rapport au *placebo* chez des patients atteints de PR déjà traités par méthotrèxate.

b) Tolérance :

L'étude de Bresnihan [66] ainsi que celle de Nuki [69] confirment le peu d'effet secondaire rencontré en monothérapie avec anakinra.

L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est la réaction au point d'injection.

Durant les 24 semaines de l'étude Bresnihan la fréquence de cet événement est de 25% dans le groupe témoin contre 50% pour la dose de 30mg/j, 73% pour la dose de 75mg/j et 81% pour 150mg/j [66]. Mais cette irritation locale n'entraîne pas de différence significative en ce qui concerne l'arrêt du traitement (2% dans le groupe *placebo* contre 1, 3 et 5% pour les doses respectives de 30, 75 et 150mg/j).

Les autres effets indésirables sont peu importants en terme de fréquence et surtout il n'y a pas de différence significative dans la survenue des infections entre groupe témoin (12 %) et les groupes traités par l'IL-1Ra recombinant (entre 15 et 17%).

Dans l'étude de Cohen [64] (anakinra + méthotrécate), l'effet le plus retrouvé est également la réaction cutanée au point d'injection. Dans cette étude on observe aussi cinq cas de leucopénie sous anakinra. Mais cet effet n'est pas dose-dépendant et disparaît en deux à quatre semaines. Aucun autre effet secondaire sérieux n'est observé au cours de cet essai.

c) Effet structural :

L'essai de Bresnihan [66] n'a pas évalué que la tolérance et l'efficacité, il a pu aussi montrer un effet structural manifeste de IL-1Ra recombinant. Jiang démontre également cette propriété de l'anakinra [71].

Des radiographies de mains et de poignets sont réalisées à J0 et à la 24^{ème} semaine de traitement dans les trois groupes (*placebo*, 30mg, 75mg et 150mg d'anakinra) [66], [70].

A la 24^{ème} semaine une réduction significative du nombre d'érosions, de pincements articulaires et de la combinaison des deux est notée dans les groupes sous IL-1Ra recombinant par rapport au *placebo* ($p < 0,01$) [70].

Dans l'étude de Cohen [64] (anakinra + méthotrécate) l'effet structural est aussi vu.

Anakinra et méthotrécate semblent avoir un impact ostéo et chondro protecteur [72], [73].

La réduction du score de Sharp est de 36 % supérieur par rapport au *placebo* dans le groupe anakinra (1,70 *versus* 2,64 ; $p < 0,001$) [72].

Même chez les patients qui n'arrivent pas à obtenir une réponse ACR 20 sous IL-1Ra recombinant une réduction significative des destructions articulaires est constatée à la 24^{ème} semaine ($p = 0,006$) [71].

d) Anakinra et anti-TNF α :

Le TNF alpha étant l'autre cytokine pro inflammatoire impliquée dans la pathogénie de la PR, il était intéressant d'étudier l'association IL-1Ra et anti-TNF α .

Citons l'étanercept (Enbrel®, Wyeth Inc.) dont une étude a étudié l'association avec l'anakinra dans le cadre du traitement de fond de la PR [74], [75].

Dans le premier essai [73], l'anakinra est ajouté à la dose de 1mg/kg/j chez des patients

souffrants de PR active malgré un traitement de fond par étanercept (2 fois 25 mg/semaine).

Chez ces 58 patients traités par bi thérapie l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé fut la survenue d'une réaction cutanée au point de ponction (83 %).

De plus, 28 patients ont développé une infection (28 %) et 4 patients (7 %) ont fait une infection sévère nécessitant une hospitalisation. Mais toutes ces infections ont été maîtrisées par une antibiothérapie bien conduite.

21 patients ont arrêté le traitement (36 %), 7 pour inefficacité, 11 pour effets secondaires.

L'efficacité de la combinaison était évaluée par les critères ACR.

Ce qui a été retenu c'est l'importance des effets indésirables sous traitement.

Un autre essai plus récent [74] n'a pas montré de supériorité de la combinaison anakinra-étanercept par rapport à l'étanercept seul, en se référant aux critères ACR (20, 50 et 70).

En plus le risque d'effet secondaire est augmenté de façon conséquente lors d'une thérapie combinée, notamment infectieux.

Il faut en retenir qu'il n'y a pas d'intérêt à associer un anti-TNF α à de IL-1Ra recombinant, aucun bénéfice clinique n'est démontré.

Citons également l'étude RADIUS 1 [76] où l'anakinra a été utilisé après un traitement par anti-TNF α chez des patients atteints de PR. Les résultats montrent que l'IL-1Ra recombinant peut être une alternative dans le cadre du traitement de fond de la PR rebelle aux anti-TNF α .

e) Est-ce qu'anakinra peut être un traitement prometteur de l'arthrose ?

Comme nous avons pu le voir plus haut, les essais ont montrés qu'anakinra pouvait avoir une efficacité et une bonne tolérance dans le traitement de la PR en monothérapie ou en association avec d'autres traitements de fond.

Mais la nécessité d'injections quotidiennes a limité son utilisation. L'anakinra devenant ainsi un traitement de seconde intention en cas d'échec des traitements de fond conventionnels ou des anti-TNF alpha.

D'ailleurs la demi-vie courte et le besoin de saturer plus de 90% des récepteurs, font de l'anakinra un agent inefficace pour bloquer la voie de signalisation de l'IL-1 [77].

D'autres mécanismes d'inhibition de l'IL-1 sont explorés actuellement comme le développement d'anti-corps monoclonaux anti-IL-1 ou encore la création de récepteurs solubles à l'IL-1.

L'expérience mitigée de l'IL-1Ra recombinant dans la PR mais son effet structural indéniable nous amène à nous poser la question de son efficacité potentielle dans l'arthrose.

En nous rappelant que l'IL-1 joue un rôle majeur dans la pathogénie de l'arthrose, nous développerons l'effet lors d'injection intra-articulaire de l'anakinra sur la membrane synoviale dans le cadre de la gonarthrose.

En se référant au statut inflammatoire de la synoviale évaluée par IRM avant injection, nous voulons observer soit un effet « synoviorthèse » soit un effet toxique, amplifiant l'inflammation initiale.

Mais avant cela, il paraît nécessaire de refaire un bref rappel sur les différents traitements de la gonarthrose qu'ils soient médicamenteux, chirurgicaux ou physiques.

3.4 La diacérhéine, inhibiteur de l'interleukine-1 β :

L'étude ECHODIAH, étude contrôlée contre placebo menée sur trois ans, montre que la prise quotidienne de diacérhéine à 100mg/j ralentit la progression du pincement de l'interligne articulaire au cours de la coxarthrose [5].

Par contre les recommandations de l'EULAR 2004 concernant l'approche de la thérapeutique de la gonarthrose fondée sur les niveaux de preuve n'accordent qu'une force de recommandation B à la diacérhéine [78].

Un seul essai comparatif randomisé dans la gonarthrose a montré une diminution significative des scores de douleur et de handicap dans le groupe traité à la dose de 100mg/j de diacérhéine par rapport au groupe placebo. Aux posologies plus élevées, un nombre significatif d'événements indésirables a été enregistré [79].

Les effets indésirables sont principalement représentés par des modifications du transit intestinal entraînant des diarrhées, des douleurs abdominales et des selles molles [80].

4 Evaluation des différents traitements de la gonarthrose, les recommandations de l'EULAR 2004 :

Les différents traitements ont été évalués en analysant la littérature et le niveau de preuve scientifique selon le type de publication (essai randomisé, étude ouverte, avis d'expert).

Ainsi ont pu être établies des recommandations et la force de celles-ci [77].

Ont reçu une force de recommandation A :

- Acétaminophène / paracétamol
- AINS classiques
- Coxibs
- Sulfate de glucosamine
- Chondroïtine sulfate
- AINS en topiques
- Capsaïcine en topiques
- Education
- Exercice physique
- Corticoïdes en intra articulaire

Dix recommandations ont ainsi été formulées permettant de guider le rhumatologue dans ses choix de traitements :

- 1 La prise en charge optimale de la gonarthrose nécessite l'association de modalités thérapeutiques non pharmacologiques et pharmacologiques.
- 2 Le traitement de la gonarthrose doit être individualisé en fonction :
 - a) des facteurs de risque pour le genou (obésité, contraintes mécaniques, activité physique)
 - b) des facteurs de risque généraux (âge, comorbidités, polymédication)
 - c) du niveau d'intensité de la douleur et du handicap
 - d) des signes d'inflammation, par exemple un épanchement
 - e) de la situation et du degré des lésions structurelles
- 3 Le traitement non pharmacologique de la gonarthrose doit comporter les éléments suivants : information régulière, exercice physique, appareillage (cannes, semelles orthopédiques, orthèses) et réduction pondérale.
- 4 Le paracétamol est l'analgésique par voie orale de première intention : en cas de succès, on lui accordera la préférence comme analgésique au long cours.
- 5 Les applications locales d'AINS ou de capsaïne sont cliniquement efficaces et sans effet nocif.
- 6 Les AINS doivent être envisagés en l'absence de réponse au paracétamol. Chez les patients présentant un risque gastro-intestinal élevé, il convient d'utiliser des AINS non sélectifs associés à des agents gastro-protecteurs efficaces ou des inhibiteurs de la COX-2.
- 7 Les analgésiques opiacés, associés ou non au paracétamol, sont des alternatives utiles chez les patients présentant une contre-indication aux AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou chez lesquels ils sont inefficaces et/ou mal tolérés.
- 8 Les traitements de fond (SYSADOA) (sulfate de glucosamine, chondroïtine sulfate, extraits insaponifiables d'avocat ou de soja, diacérhéine, acide hyaluronique) ont des effets symptomatiques et sont susceptibles d'entraîner des modifications structurelles.
- 9 L' injection intra articulaire de corticoïdes retard est indiquée pour les poussées douloureuses , en particulier lorsqu'elles s'accompagnent d'un épanchement.
- 10 Une prothèse totale doit être envisagée chez des patients ayant des signes radiographiques de gonarthrose avec douleurs réfractaires et handicap.

Comme nous allons être amenés à évaluer un traitement par voie intra articulaire, citons l'étude T.I.G.R.E [81] qui montre les habitudes des rhumatologues français en matière d'injection intra articulaire dans la gonarthrose.

Les corticoïdes intra articulaires et l'acide hyaluronique (AH) sont très fréquemment utilisés par la quasi totalité des rhumatologues dans des indications différentes et assez complémentaires : pour les corticoïdes, les poussées douloureuses et hydarthrodiales ; pour l'AH, les patients symptomatiques malgré un traitement antalgique ou AINS de première intention.

Nos travaux vont peut être contribuer à préciser l'effet de l'anakinra sur l'articulation arthrosique.

**D L'EVALUATION DE LA
GONARTHROSE : DE LA CLINIQUE
A L'IRM**

Ce chapitre n'est pas une liste exhaustive des méthodes d'évaluation de l'arthrose du genou. Nous rappellerons les principaux indices fonctionnels utilisés en pratique courante, nous détaillerons brièvement le score radiologique de Kellgren et Lawrence et nous décrirons surtout l'évaluation de la membrane synoviale arthrosique du genou par IRM.

1 Clinique :

1.1 Données de l'interrogatoire et de l'examen physique :

La gonarthrose est un syndrome anatomo clinique fait d'une douleur mécanique évoluant parfois par poussées, associée à une raideur et une déformation à un stade tardif, parfois à un épanchement articulaire [1].

La douleur mécanique est typiquement une douleur d'effort, de mise en charge. Elle n'apparaît au début que pour les efforts importants et n'entrave que peu les gestes courants de la vie quotidienne. Elle se produit après un certain temps d'utilisation de l'articulation et donc se manifeste plus volontiers en fin de journée que le matin. Elle est calmée par le repos. Elle ne réveille pas la nuit le malade endormi. Ces caractères l'opposent à la douleur inflammatoire qui réveille le malade dans la seconde partie de nuit et s'accompagne d'un dérouillage matinal variable mais qui peut être de plusieurs heures.

Parfois les caractéristiques de la douleur ne sont pas aussi bien définies, c'est ainsi qu'une douleur mécanique pourra réveiller le patient la nuit lors des mouvements au cours du sommeil. Qui plus est une douleur mécanique peut s'accompagner d'un dérouillage matinal mais qui ne dépasse pas 30 minutes le plus souvent.

La raideur articulaire de l'arthrose n'apparaît que tardivement. Elle est limitée au début à un simple secteur du jeu articulaire.

Des déformations articulaires peuvent survenir à un stade avancé, ainsi on observera un gros genou osseux d'une gonarthrose avancée avec laxité induisant un *genu varum*.

Un épanchement articulaire peut accompagner le tableau clinique, celui-ci est mécanique contenant moins de 2000 cellules et moins de 50% de polynucléaires.

Un liquide inflammatoire exclut le diagnostic de gonarthrose.

1.2 L'évaluation du handicap lié à la maladie arthrosique :

La douleur est difficile à évaluer car subjective, mais elle peut s'apprécier indirectement par la quantité de comprimés d'antalgiques ou d'AINS que prend le malade pour être soulagé.

On peut surtout demander au malade, sur une échelle visuelle analogique de 10cm, de situer sa douleur entre deux situations extrêmes : « absence totale de douleur » et « maximum de douleur que vous puissiez imaginer ». On obtient ainsi un reflet quantifié et reproductible pour un même malade de sa douleur des dernières 24 heures, de la dernière semaine, de sa douleur lors de la marche ou du repos [1].

1.2.1 Les principales échelles d'incapacité fonctionnelle :

Leur but est d'intégrer la douleur et la raideur afin d'évaluer au mieux le degré d'incapacité.

Citons à titre d'exemples l'indice algo-fonctionnel de Lequesne.

Nous allons surtout détailler l'indice de WOMAC, indice que nous utilisons dans notre étude. C'est un indice composite qui évalue [82] :

- La douleur en 5 questions
- La raideur en 2 questions
- L'impotence fonctionnelle en 17 questions

Pour répondre aux questions il existe deux systèmes, l'échelle de Lickert et l'échelle visuelle analogique (EVA). Dans notre étude nous avons retenu l'EVA.

Le patient place une croix sur le niveau de douleur, raideur ou de gêne sur une échelle visuelle de 100mm où 0 correspond à l'absence de douleur, raideur ou de difficulté et où 100 correspond à douleur ou raideur ou difficulté extrême.

Les données manquantes sont prises en compte, nous reviendrons sur le détail dans notre chapitre étude personnelle.

Le calcul peut se faire en prenant chaque dimension séparée ou en calculant un score global.

Comme nous utilisons l'EVA dans notre protocole, les valeurs du WOMAC douleur vont de 0 à 500, de 0 à 200 pour le WOMAC raideur et de 0 à 1700 pour la partie fonction.

Le WOMAC total consiste à additionner les notes obtenues aux 24 questions sans tenir compte des différents domaines.

Dans notre travail nous exprimons les résultats sur 100 en faisant appel au WOMAC normalisé.

Cela consiste à appliquer un coefficient aux sommes des valeurs (S) obtenues dans les trois domaines ($S \times 0,2$ pour la douleur, $S \times 0,5$ pour la raideur et $S \times 0,059$ pour la fonction).

1.2.2 Les questionnaires de qualité de vie :

Ces questionnaires ont pour but de ne pas limiter l'incapacité à une conception purement fonctionnelle. Il faut ainsi tenir compte du rôle de l'environnement social dans l'incapacité.

La qualité de vie du patient est estimée par des auto questionnaires standardisés, remplis par le patient lui-même.

Plusieurs questionnaires sont utilisés dans l'arthrose tel *l'arthritis impact measurement scales* (AIMS) et sa version française EMIR.

2 Evaluation radiographique :

Elle vise à étudier l'évolution anatomique de l'arthrose et trouve son utilité dans l'évaluation des médicaments chondroprotecteurs [83].

On sensibilise la méthode et surtout on l'automatise en numérisant les clichés et en mesurant la surface de l'interligne et non sa hauteur [84].

Globalement la hauteur de l'interligne ne varie pas avec l'âge, et dans l'arthrose la perte de hauteur est de l'ordre du quart de millimètre par an. De plus la perte de hauteur de l'interligne varie d'un arthrosique à l'autre et chez un même patient, d'une période à une autre, rendant compte notamment des chondrolyses rapides (gonarthroses destructrices rapides).

Afin d'évaluer la progression structurale des lésions arthrosiques de l'articulation fémoro-tibiale, on utilise le score radiologique de Kellgren et Lawrence [81], [85].

Ce score est composite prenant en compte à la fois les ostéophytes et le pincement de l'interligne articulaire :

- Grade 0 : Normal
- Grade I : Ostéophyte de signification douteuse
- Grade II : Ostéophyte net sans modification de l'interligne articulaire
- Grade III : Ostéophyte net et diminution de l'interligne articulaire
- Grade IV : Pincement sévère de l'interligne articulaire et sclérose de l'os sous-chondral



Photo n° 7 : Cliché de face en « schuss », genou droit. Arthrose fémoro- tibiale interne de stade III. Service de radiologie, CHU Nancy-Brabois.

3 L'imagerie par résonance magnétique :

Avant de rentrer dans le vif du sujet nous faisons tout de même référence aux autres techniques d'imagerie.

Nous rappelons que la tomодensitométrie du fait des coupes horizontales est surtout utile pour visualiser les articulations dont l'interligne est surtout vertical comme l'articulation fémoro-patellaire.

La scintigraphie osseuse avec injection de bisphosphonates marqués au technétium (^{99m}Tc) montre une hyper fixation non spécifique mais précoce par rapport à la radiographie standard qui peut être quasi normale. L'hyper fixation peut traduire des remaniements de l'os sous chondral, l'ostéophytose ou l'inflammation synoviale.

Le coût et le manque de spécificité ne permettent pas d'en faire un outil de dépistage précoce systématique mais l'hyper fixation des genoux peut traduire une propension à évoluer. Ainsi cet examen pourrait dépister les arthroses potentiellement évolutives [86].

L'IRM permet une étude dans plusieurs plans de l'espace. Le cartilage normal présente un aspect tri-laminaire sur les séquences en pondération T2 avec une couche superficielle en hypo-signal, une zone de signal intermédiaire et une zone profonde en hypo-signal [87].

L'IRM est un remarquable outil d'évaluation du cartilage articulaire en montrant non seulement des pertes focales du tissu cartilagineux [88], [89] comme une arthrographie, mais aussi en détectant les anomalies de signal intra cartilagineux dans un tissu dont l'épaisseur est encore préservée. Ces anomalies sont le reflet de l'hyper-hydratation, premier signe du cartilage arthrosique [90].

L'IRM permet également d'étudier les ménisques et les ligaments croisés, qui à l'état normal, sont en hypo-signal sur toutes les séquences.

3.1 La membrane synoviale en IRM :

3.1.1 La membrane synoviale normale et lors des rhumatismes inflammatoires :

Sur le plan histologique, la membrane synoviale est constituée d'une seule rangée de cellules. En IRM, une membrane synoviale normale n'est pas visible que ce soit avec ou sans injection de gadolinium (Gd-DTPA). Une membrane pathologique, siège d'une inflammation est épaissie et sera ainsi visible [91], [92].

Sur des séquences non injectées, une membrane synoviale épaissie apparaît [90], [93] :

- en hypo-signal T1
- en iso-signal T2

Si la membrane est remaniée par de la fibrose, elle sera alors en hypo-signal T1 et T2 [94].

Dans le cadre de rhumatismes inflammatoires, un épanchement articulaire est fréquent, celui-ci se présente en hyper-signal T2 et peut donc être indistinct de la membrane.

Des séquences fortement pondérées en T2 permettent la distinction entre les deux ; la membrane synoviale étant en iso-signal et l'épanchement en hyper-signal.

Afin de préciser l'étude de la membrane synoviale, on a recours à l'utilisation de produit de contraste notamment le Gd-DTPA.

Ce Gd-DTPA est une substance paramagnétique de faible poids moléculaire qui abaisse le temps de relaxation T1 des tissus richement vascularisés [95].

La vascularisation d'une articulation se fait essentiellement par la membrane synoviale.

Le Gd-DTPA est injecté par voie intraveineuse à la dose de 0,1mmol/kg, il diffuse très rapidement du compartiment plasmatique vers la synoviale puis au bout de 20 minutes dans le liquide synovial de façon centripète [96].

Le rehaussement peut être accéléré si l'épanchement est très abondant ou en cas d'inflammation marquée de la synoviale [97].

Le rehaussement de la synoviale est aussi fonction du degré de vascularisation.

Donc en cas d'inflammation rencontrée dans certains rhumatismes, le Gd-DTPA diffuse vers le tissu synovial hyper-vascularisé et le rehausse.

Dans le cas de la PR, le *panus* synovial est rehaussé de façon hétérogène en cas d'inflammation importante [91], [98].



Photo n°8 : Coupe sagittale, séquence T2 avec saturation du signal de la graisse sans injection membrane et épanchement apparaissent en hyper-signal. Service d'imagerie Guilloz, CHU Nancy.



Figure n°9 : Coupe sagittale, séquence T1 avec saturation du signal de la graisse et injection de gadolinium. La synoviale est rehaussée par le gadolinium. Service d'imagerie Guilloz, CHU Nancy.

En cas de synovite aiguë, le rehaussement est très précoce, de l'ordre d'une minute [99].

En cas de synovite chronique, le rehaussement apparaît plus tardivement.

Le rehaussement par le Gd-DTPA serait identique en cas de synovite chronique ou aiguë au bout de 20 minutes [98].

De ce fait deux pièges sont à éviter :

- En cas d'inflammation aiguë, les séquences tardives à 20 minutes peuvent surestimer l'inflammation synoviale.
- En cas d'inflammation chronique, les séquences précoces sous estiment le volume synovial.

3.1.2 Différentes évaluations de la membrane synoviale :

a) L'épaisseur : Le score d'Ostergaard : [100]

Ce score est le premier à quantifier l'inflammation synoviale en se référant à l'épaisseur de la membrane. Au cours de la PR, l'épaississement de la membrane synoviale est bien corrélée au degré d'inflammation macroscopique et microscopique.

Le score possède quatre stades :

- Stade 0 : absence de rehaussement correspondant à une synoviale normale.
- Stade 1 : rehaussement inférieur à 2 mm correspondant à une synoviale faiblement inflammatoire.
- Stade 2 : rehaussement compris entre 2 et 4 mm correspondant à une synoviale modérément inflammatoire.
- Stade 3 : rehaussement supérieur à 4 mm pour une synoviale très inflammatoire.

D'autres études montreront l'intérêt des séquences par transfert de magnétisation et T1 fat sat en gradient d'écho pour étudier la morphologie de la membrane synoviale [101].

b) Le volume :

Clunie étudie des genoux de patients atteints de rhumatismes inflammatoires (18 patients, 34 genoux étudiés) [102].

Pour déterminer le volume de la membrane synoviale, des séquences FLASH pondérées T1 sont utilisées avant et après Gd-DTPA (temps de relaxation (TR) : 27ms, temps d'écho (TE) : 4ms). Les mesures sont réalisées avant Gd-DTPA et 300ms après.

Le volume varie ainsi de 52 à 267ml.

L'étude montre aussi une corrélation significative entre volume de la synoviale et le rehaussement maximal de la synoviale ($r=0,5$, $p=0,01$).

Ostergaard réalise une étude IRM sur 18 genoux de patients atteints de PR (10 synovites aiguës et 8 synovites chroniques) et 5 genoux de patients sains [103].

Le but étant de montrer que le volume synovial est un paramètre d'évaluation chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires comme la PR.

Des séquences T1 spin-écho avant et après injection de Gd-DTPA sont réalisées (TR : 500 ms, TE : 15-17 ms).

Le volume varie ainsi :

- de 13 à 125 ml pour une synovite aiguë
- de 3 à 64 ml pour une synovite chronique
- de 2 à 8 ml pour un genou sain

L'étude montre une bonne corrélation entre les volumes de l'épanchement et de la synoviale, le coefficient de corrélation de Pearson étant de 0,904.

c) Aspect qualitatif : étude cinétique :

Ostergaard dans ces études a réalisé des évaluations partielles [99] ou totales [102] du volume de la membrane synoviale au cours de rhumatismes inflammatoires.

Ostergaard a également réalisé une approche cinétique du volume synovial en soulignant l'intérêt des séquences FLASH qui permettent d'estimer le volume synovial dans le cadre de genoux sains et de genoux inflammatoires [98].

Veale et de Emery proposent une exploration cinétique du rehaussement de la synoviale par le Gd-DTPA au cours de la PR [104].

Dans leur article Veale et Emery évalue la réponse à un anticorps anti-CD4 par la mesure du rehaussement de la synoviale par le Gd-DTPA sur 13 genoux de patients atteints de PR.

Les séquences utilisées sont des séquences gradient d'écho pondérées T1 avant et après Gd-DTPA. Deux régions d'intérêt sont choisies (region of interest : ROI) : le cul de sac sous-quadriceps et l'articulation fémoro patellaire.

Le volume synovial est calculé en comptant le nombre de pixels des ROI où le rehaussement par le Gd-DTPA est supérieur à 50%.

3.1.3 La membrane synoviale en IRM au cours de l'arthrose :

Les travaux de Fernandez-Madrid montrent tout d'abord sur des séquences sans Gd-DTPA en gradient d'écho un épaissement de la synoviale chez les patients atteints de gonarthrose qui n'est pas retrouvé chez les sujets témoins [105].

En corrélant les données IRM à celles de l'arthroscopie il retrouve chez 9 patients atteints de gonarthrose un épaissement de la membrane synoviale et une bonne correspondance entre macroscopie et données IRM [106].

Ostergaard propose également une étude comparative IRM de genoux de patients atteints d'arthrose (n=25) et de PR (n=17) [107].

Des séquences T1 spin écho avant et après Gd-DTPA sont utilisées (TR : 500-750ms, TE : 15-17ms) et des coupes sagittales et axiales sont réalisées.

L'étude montre que le volume synovial est significativement plus élevé dans la PR que dans l'arthrose ($p < 0,05$).

Le volume de la membrane synoviale varie de 4 à 93cm³ (médiane 36cm³).

Ce volume est donc de :

- 4 à 93cm³ (médiane 56cm³) dans la PR
- 5 à 79cm³ (médiane 34cm³) dans l'arthrose

Qui plus est l'étude montre une corrélation significative entre les paramètres histologiques de l'inflammation et le volume synovial (test de Spearman $r=0,55$, $p < 0,001$).

Dans le service des travaux ont été établis par D.Loeuille et F.Toussaint pour comparer histologie, macroscopie à l'aide d'un chondroscope et données IRM de la membrane synoviale au cours de la gonarthrose [108], [109].

Ces travaux reprennent le score d'Ostergaard [99] et l'appliquent à 5 ROI (rampes condyliennes externe et interne hautes, trochlée et rampes condyliennes basses).

Le score total en théorie varie ainsi de 0 à 15 en sommant le score de chaque ROI.

Dans l'étude de Loeuille [108], étude ancillaire qui explore 40 genoux arthrosiques ; le score IRM varie de 0 à 13 avec une médiane de $7,51 \pm 3,8$.

Les principales données sont :

- Pas de corrélation entre données IRM, taux de CRP, données radiographiques.
- Pas de variation pour le degré d'inflammation dans les différentes ROI.
- Il existe une faible mais significative association entre le degré d'inflammation de la ROI correspondant à la rampe condylienne interne et l'importance des lésions cartilagineuses.
- Les lésion synoviales évaluées à l'IRM sont corrélées significativement avec les paramètres quantitatifs et qualitatifs de la chondroscopie ($r=0,49$, $p<0,001$; $r=0,57$, $p<0,001$).
- Pour les différents paramètres de l'évaluation histologique, la corrélation est faible mais significative ; pour le score histologique total la corrélation est meilleure ($r=0,41$, $p<0,0001$).

Cette étude met en évidence un score simple de l'inflammation synoviale et des lésions cartilagineuses permettant de classer les patients lors d'essais cliniques et de déterminer quel patient nécessitera un geste intra articulaire.

3.2 Evaluation IRM de la synoviale lors des traitements intra articulaires :

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe précédent, l'évaluation IRM des lésions synoviales permet de poser l'indication d'un geste intra articulaire.

Certains auteurs se sont penchés sur le problème jugeant que la membrane synoviale et son niveau d'inflammation pouvait être un facteur prédictif de sévérité au cours des rhumatismes inflammatoires notamment la PR, notamment Ostergaard [110].

L'IRM devenant ainsi un moyen d'évaluer la réponse à un médicament injecté en intra articulaire en mesurant le degré d'inflammation synoviale avant et après injection.

Nous détaillerons 4 grandes études qui ont évalué l'effet sur la membrane synoviale de 4 médicaments différents :

- l'acide osmique [111]
- la méthylprednisolone [109], [112]
- le samarium [113] et autres radioéléments [114]
- le SB-210396/CE 9.1 [103]

3.2.1 L'acide osmique :

Ostergaard se propose d'évaluer l'effet de l'acide osmique sur la membrane synoviale lors d'arthrites rhumatismales de genou.

L'effet de l'acide osmique est de coaguler la couche superficielle de la synoviale inflammée.

18 genoux sont examinés en IRM avant la synoviorthèse et 1 mois après.

Les séquences utilisées sont des séquences spin-écho pondérées T1 avant et après Gd-DTPA.

Des séquences FLASH sont faites chez 12 patients pour évaluer l'intensité de rehaussement de la synoviale par le Gd-DTPA.

L'étude est ainsi quantitative avec mesure du volume et qualitative avec la mesure du rehaussement par le produit de contraste.

Plusieurs résultats ressortent :

- 9 patients sont en rémission clinique à 1 mois, et dans ce groupe le volume synovial diminue de façon significative ($p < 0,01$).
- pour les 9 patients en échec, la diminution n'est pas significative ($p = 0,29$).

- l'acide osmique n'entraîne pas de variation du rehaussement par le produit de contraste sur les séquences spin-écho ou FLASH.

Cette étude est la première à évaluer par IRM la réponse de la membrane synoviale à un traitement intra-articulaire et évoque le rôle de cette technique d'imagerie dans l'évaluation des traitements locaux.

3.2.2 La méthylprednisolone :

L'étude d'Ostergaard se propose d'étudier la réponse de la membrane synoviale à l'injection intra articulaire de corticoïdes en mesurant le volume synovial par IRM avant le geste puis à J1, J7, J30 et J180 [109].

18 genoux de patients atteints de PR et autres rhumatismes inflammatoires sont explorés par IRM. Les séquences sont en spin-écho pondérées T1 avant et après Gd-DTPA (TR : 500-700ms, TE : 15-17ms).

Il s'agit d'une étude volumique.

Les résultats sont les suivants :

- à J7 on observe une diminution significative du volume synovial ($p < 0,001$).
- à J30 et J180 pour les genoux en rémission clinique, le volume synovial continue de décroître ($p < 0,01$).
- volumes synovial et de l'épanchement sont corrélés ($r = 0,82$).
- volume synovial et vitesse de sédimentation ne sont que faiblement corrélés ($r = 0,25$).

Ces observations montrent que la bonne corrélation entre les volumes de l'épanchement et celui de la membrane suggère que le volume synovial est un marqueur de l'inflammation.

Il est également montré que les variations de volume sur une coupe sont superposables à celles du volume total. De ce fait le volume calculé sur une coupe peut être employé dans les études.

3.2.3 Le samarium et autres radioéléments :

Clunie réalise une étude volumique partielle afin de suivre l'évolution du volume synovial suite à l'injection intra articulaire de samarium [112].

18 genoux de patients atteints de synovite chronique reçoivent soit le samarium associé à la triamcinolone soit la triamcinolone seule.

L'évaluation IRM se fait une semaine avant et 3 mois après injection à l'aide de séquences en écho de gradient pondérées T1 avant et après Gd-DTPA (TR : 10 ms, TE : 4 ms).

Le volume est déterminé à l'aide d'une ROI.

On observe ainsi :

- à 3 mois une diminution significative du volume dans le groupe triamcinolone ($p < 0,001$) mais la réduction ne l'est pas dans le groupe samarium ($p = 0,07$).
- La diminution est plus importante dans le groupe triamcinolone ($p < 0,05$).

Ces données suggèrent que le samarium paraît peu efficace pour assécher les synovites et que au contraire il pourrait aggraver l'inflammation synoviale au début.

Alonzo-Ruiz réalise une étude qui évalue la cinétique de rehaussement de la synoviale au cours des synoviorthèses isotopiques [113].

Cette évaluation est faite 6 mois après le geste afin de ne pas prendre en compte l'effet de l'injection de corticoïdes associés.

Dans cette étude la diminution du rehaussement est significative ($p < 0,05$).

3.2.4 Le 210396/CE 9.1, anticorps anti-CD4 :

Veale propose une étude dynamique du rehaussement de la membrane synoviale afin d'évaluer l'effet d'un anticorps anti-CD4, injecté en intra articulaire dans 13 genoux rhumatoïdes [103].

Les patients reçoivent soit l'anticorps à la dose de 0,4mg soit à la dose de 40mg soit un *placebo*. L'évaluation IRM se fait avant injection d'anti-CD4 et 6 semaines après.

Les séquences sont dynamiques en gradient d'écho pondérées T1 avant et après Gd-DTPA. 2 ROI sont déterminées (articulation fémoro tibiale et recessus supra patellaire).

Les données IRM sont comparées à des données arthroscopiques et immunohistologiques.

De cette étude découle plusieurs résultats :

- pour les doses de 40mg, on observe une augmentation du rehaussement de la synoviale.
- le volume synovial demeure stable au cours de l'étude.

- il existe une bonne corrélation entre les différentes techniques, rehaussement synovial en IRM au cul de sac supra patellaire et arthroscopie ($r=0,77$, $p=0,003$) ; rehaussement synovial en IRM et immunohistologie ($r=0,70$, $p=0,011$).

L'article de D.J. Veale est le premier à évaluer un traitement intra articulaire en comparant les données IRM, arthroscopiques et immunohistologiques.

On note ainsi une corrélation intéressante entre ces différentes techniques par contre on ne voit pas de diminution du rehaussement synovial ni de modification du volume synovial suite à l'injection du 210396/CE 9.1 ; ce qui ne permet pas de placer ce traitement dans les alternatives aux infiltrations cortisonées dans le cadre de synovites chroniques.

Ces différentes données sont issues d'études réalisées dans le cadre de rhumatismes inflammatoires notamment la PR où la membrane synoviale joue un rôle clé dans la genèse des lésions. Il en sort que l'IRM est un moyen fiable pour évaluer tant sur le plan quantitatif que qualitatif l'inflammation synoviale qui est un critère d'évolutivité de la maladie.

Les données sont corrélées à la clinique, la biologie, l'arthroscopie et l'immunohistologie.

E ETUDE PERSONNELLE

Le but de l'étude est de tester l'effet et la tolérance de l'anakinra dans la gonarthrose dite non inflammatoire.

Nous avons vu que l'IL-1 est la cytokine-clé de l'arthrose et que l'Il-1Ra a déjà été utilisé comme traitement de fond de la PR.

Nous voulons également rappeler que cette molécule a déjà été évaluée en intra-articulaire dans la gonarthrose. En effet une étude randomisée, en double aveugle multicentrique incluant 14 patients a montré une efficacité clinique significative à J4 et à un mois de l'anakinra en intra-articulaire dans la gonarthrose [115].

Dans l'étude dirigée par les professeurs Goupille et Chevalier, les paramètres évalués été : l'EVA douleur et le WOMAC normalisé ; la dose d'anakinra testée était de 150mg pour 13 patients et 50mg pour un patient.

Une étude multicentrique , en double aveugle Il-1Ra *versus placebo* a été proposée. Cette étude coordonnée par le professeur Chevalier et les laboratoires Amgen a été menée dans 10 centres français et 10 nord-américains.

L'objectif principal de l'étude était de tester l'efficacité et la tolérance de la molécule sur 170 malades.

L'objectif secondaire était représenté par une étude pharmacocinétique qui consistait a mesurer la concentration plasmatique de la molécule, la concentration maximale et le temps de résidence maximal dans le compartiment plasmatique sur 30 malades au cours d'une hospitalisation de 48 heures.

Ceci impliquait de savoir quels étaient les facteurs pouvant influencer le passage systémique de la molécule. Deux facteurs ressortaient : l'inflammation de la membrane synoviale et la mobilisation articulaire. Comme tous les patients étaient au repos, le principal facteur était l'inflammation synoviale.

Nous avons proposé une étude IRM sur 7 malades afin d'évaluer cette inflammation synoviale.

Nous avons vu que plusieurs auteurs ont proposé une étude IRM pour évaluer la réaction de la membrane synoviale à une injection intra-articulaire d'une molécule [103], [109], [111], [112], [113]. Nous avons proposé d'évaluer la réaction de la synoviale avant et 36 heures après l'injection intra-articulaire.

Nous avons ainsi déterminé le statut inflammatoire initial de la synoviale et étudié sa relation avec le passage systémique de l'IL-1Ra (Amgen IL-1Ra-20040100).

Nous avons également pu voir si l'anakinra avait une action toxique ou anti-inflammatoire sur la synoviale.

Nous avons ainsi des outils IRM pour étudier cette inflammation. L'inflammation a été évaluée de 3 façons :

- Un score semi-quantitatif ou score d'inflammation total.
- Un score quantitatif ou volumique total.
- Un score qualitatif ou de synovite active.

Nous nous sommes également intéressés à l'existence d'un épanchement articulaire et son évolution après injection de Kineret®.

La présence d'un épanchement articulaire étant souvent retrouvé en IRM lorsque l'on objective une inflammation synoviale bien que le genou paraisse cliniquement sec.

1 Patients et méthodes :

1.1 Patients :

Neuf malades atteints de gonarthrose ont été inclus dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo afin d'évaluer l'efficacité et la sûreté de l'anakinra en intra-articulaire. Deux doses d'anakinra ont été proposées : 50mg et 150mg ; la randomisation est de 2/3, à savoir qu'un malade reçoit la dose de 50mg et deux la dose de 150mg.

Ces personnes ont été recrutées par le Professeur Loeuille en consultation dans le service de Rhumatologie du Professeur Pourel. La durée d'évolution de la symptomatologie était variable allant de 197 jours (NOE) à 3815 jours soit 10 ans et 165 jours (GEO) avec une moyenne de $1338,11 \pm 1420,48$ jours.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont les suivants :

1.1.1 Critères d'inclusion :

- Sujets présentant une gonarthrose répondant aux critères de l'ACR, gonalgies et ostéophytes à la radiographie avec au moins un des trois critères suivants :
 - o Age > 50 ans.
 - o Dérouillage matinal inférieur à 30min.
 - o Craquements lors du mouvement.
- Douleur définie par une EVA > 30mm sur 100.
- Pas de synovite ou de signes locaux d'inflammation, confirmé par l'investigateur.
- Signes radiographiques d'arthrose fémoro-tibiale durant les 12 derniers mois avant l'inclusion.
- Sujets de plus de 18 ans.
- Doses stables d'anti-arthrosiques (diacérhéine, extrait de soja) durant les deux derniers mois avant l'inclusion.

- Pas de modification dans le rythme des séances de kinésithérapie, pas d'utilisation de nouvelle orthèse ou de pose de prothèse durant les deux derniers mois avant l'inclusion.
- Arrêt des AINS trois jours avant l'inclusion.
- Un consentement éclairé écrit doit être obtenu du sujet ou de son représentant légal.

1.1.2 Critères d'exclusion :

- Diagnostics suivants :
 - Cancer de moins de 5 ans à l'exception des basocellulaires et des carcinomes *in situ*.
 - Hémopathie active.
 - Infection active ou signes histologiques d'infections chroniques.
 - Seropositivité pour le VIH, l'hépatite B ou C.
 - Diabète ou maladies cardiovasculaires dont l'hypertension non stabilisés
 - Rhumatisme inflammatoire incluant une arthrose secondaire.
 - Arthrose isolée du compartiment fémoro-patellaire. (La gonarthrose bi ou tri-compartimentale ne représente pas un critère d'exclusion)
 - Contact osseux, stade IV radiographique selon Kellgren et Lawrence.
 - Coxarthrose homolatérale.
- Biologie : Taux de leucocyte $< 2,0 * 10^9/L$ et/ou un taux de plaquettes $< 100 * 10^9/L$ durant les deux derniers mois.
- Médicaments :
 - Injection antérieure d'anakinra ou IL-1Ra expérimental.
 - Traitement de fond par anakinra en sous-cutanée.
 - Usage continu ou récent (< 1 mois) d'un traitement expérimental.
 - Injection intra-articulaire de corticoïdes de moins d'un mois.
 - Viscosupplémentation de moins de 3 mois.
 - Contre indication aux injections intra-articulaires.
- D'une manière générale :
 - Personnes enceintes ou allaitantes ou susceptibles d'être enceinte lors de l'étude.
 - Non utilisation d'une contraception efficace.

- Allergie connue aux produits dérivés d'*E Coli*.
- Doute sur la compliance du sujet au protocole de l'étude.
- Sujet non disponible pour le suivi.
- Abus de substances actives.

Une radiographie pulmonaire systématique est réalisée avant l'inclusion.

Puis lors d'une consultation ou lors d'une courte hospitalisation au service l'injection intra-articulaire d'anakinra est réalisée par les Professeurs Chary-Valckenaere et Loeuille.

Nous avons étudié 9 genoux de 9 patients différents.

On compte 4 genoux droits pour 5 gauches et 4 femmes pour 5 hommes.

Sept patients ont été sélectionnés pour une étude pharmacocinétique de l'anakinra. Ces sept malades ont été hospitalisés pour suivre l'étude. Les deux autres malades sont suivis en ambulatoire.

Les patients seront également évalués par IRM avant l'infiltration et 36 heures après pour essayer de voir quel est l'effet de l'anakinra sur l'inflammation de la membrane synoviale et d'autre part pour déterminer le rôle du statut inflammatoire initial de la synoviale dans le passage systémique du médicament.

Lors de l'interrogatoire la douleur et l'activité de la maladie sont évaluées par échelle visuelle analogique et le handicap fonctionnel est mesuré par l'indice algo-fonctionnel WOMAC.

L'âge des patients va de 40 à 77ans avec un âge moyen de $57,22 \pm 12,47$ ans.

L'évaluation clinique a lieu lors de consultations successives ou en cours d'hospitalisation à J0, J1, J4, S4, S8 et S12 et comprend :

- Une évaluation de la douleur et de l'activité de la maladie par EVA.
- Un score WOMAC douleur, raideur et fonction.
- L'évolution de la consommation de médicaments antalgiques et anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non).
- La maladie sera également évaluée par l'investigateur à l'aide d'un score global variant de 0 à 4 (0 correspondant à une activité faible et 4 à une activité importante).

1.2 Données biologiques :

Au cours de la première visite, un bilan biologique est prélevé comportant une numération formule sanguine, les marqueurs de l'inflammation (VS et CRP), une crase et les constantes biologiques usuelles avec notamment le bilan phospho-calcique.

Le but de ce bilan est d'éliminer un rhumatisme inflammatoire ou une infection ostéo-articulaire.

Les données pharmacocinétiques de l'anakinra sont obtenues à H0, H1, H4, H8, H12, H24, H36 et H48 après injection intra-articulaire. Ces données sont exprimées en ng/ml avec détermination de la concentration maximale (Cmax) et du temps maximal de résidence dans le compartiment sanguin (Tmax).

1.3 Données radiographiques :

Des radiographies de genoux de face en charge à 30 degrés de flexion (incidence de Schuss), de profil ainsi que des incidences fémoro-patellaires à 45 degrés de flexion sont réalisées chez tous les patients et ceci de manière bilatérale.

Les patients présentent tous une gonarthrose fémoro-tibiale prédominant sur le versant interne.

La sévérité de l'atteinte interne est appréciée par le score de Kellgren et Lawrence [81], [84].

Nous rappelons que ce score présente 4 grades :

- Grade 0 : Normal.
- Grade I : Ostéophyte de signification douteuse.
- Grade II : Ostéophyte net sans modification de l'interligne articulaire.
- Grade III : Ostéophyte net et diminution de l'interligne articulaire.
- Grade IV : Pincement sévère de l'interligne articulaire et sclérose de l'os sous-chondral.

On observe 2 stades I, 3 stades II et 4 stades III.

Tableau n°1 : Données cliniques et radiographiques des 9 patients à J0.

NOM	AGE	LATERALITE (D/G)	SCORE KELGREN LAWRENCE	WOMAC DOULEUR /100	WOMAC RAIDEUR /100	WOMAC FONCTION /100	EVA DOULEUR /100	EVA ACTIVITE /100
GRO	58	D	II	50	56,5	46,079	43	71
GEO	67	D	III	68,8	65,5	68,971	79	65
GUI	40	G	I	53	50,5	57,466	57	60
FOU	69	D	III	93,6	100	68,322	48	96
NOE	51	G	I	53	46,5	48,911	36	47
BON	61	G	II	37,2	60	53,985	59	41
STR	43	G	III	52	42,5	12,744	52	70
LEJ	49	D	III	63,2	86,5	75,579	79	83
OBL	77	G	II	82,6	78,5	81,951	91	92

1.4 Etude IRM :

Les 7 patients sélectionnés pour l'étude pharmacocinétique ont été explorés avant et après infiltration à l'aide d'un imageur de 1,5 tesla muni d'une antenne volumique de genou.

Les examens IRM ont tous été réalisés dans le service d'imagerie Guilloz des professeurs Blum et Roland.

Le but de cette étude IRM est double :

- D'une part évaluer l'effet de l'IL-1Ra sur l'inflammation de la membrane.
- D'autre part voir si le statut inflammatoire initial de la membrane joue un rôle dans le passage systémique de l'anakinra.

Nous avons étudié l'inflammation de la membrane synoviale et l'importance de l'épanchement articulaire.

L'inflammation de la membrane synoviale est analysée de 3 façons :

- Etude semi-quantitative.
- Etude volumique totale.
- Etude du volume de synovite active.

Ces données sont obtenues en utilisant des séquences pondérées T1 3D FRGE en coupes sagittales et axiales Spin Echo T1 avec suppression du signal de la graisse, avant et après injection de Gd-DTPA (0,1mmol/kg).

L'épanchement est coté en 4 stades : absent, faible, modéré et important grâce à l'utilisation de séquences pondérées T2 en coupes axiales, sagittales et coronales.

Les mesures sont effectuées en aveugle du traitement reçu (placebo, anakinra 50mg, anakinra 150mg) et de la chronologie par 2 lecteurs : (DL : observateur 1 et HD : observateur 2).

Nous avons ainsi pu tester notre reproductibilité inter et intra-observateur.

1.4.1 Etude IRM de l'inflammation synoviale :

a) Etude semi-quantitative :

Nous utilisons des coupes axiales en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse après injection de Gd-DTPA.

Nous analysons la membrane synoviale dans 5 régions d'intérêt déterminées sur les coupes axiales.

Les coupes les plus hautes passent par la base de la rotule et permettent ainsi de décrire 3 régions : les rampes condyliennes interne et externe dans leur partie haute et la trochlée.

Les coupes les plus basses étudient 2 autres régions : les rampes condyliennes dans leur partie basse.

Nous reprenons le score d'Ostergaard [99] que nous appliquons à ces 5 régions d'intérêt comme l'avaient fait D. Loeuille et F. Toussaint dans leur travaux.

Nous rappelons que le score d'Ostergaard comprend 4 stades qui sont fonction du rehaussement de la membrane synoviale par le Gd-DTPA.

- Stade 0 : Pas de rehaussement, synoviale normale.
- Stade 1 : rehaussement inférieur à 2 mm.
- Stade 2 : rehaussement compris entre 2 et 4 mm.
- Stade 3 : rehaussement supérieur à 4 mm.

Le score qui varie de 0 à 3 est appliqué à chaque ROI, le score total varie donc de 0 à 15 et correspond au degré d'inflammation de la membrane synoviale.

Ce score a pour corollaire le fait que l'inflammation synoviale objectivée en IRM est corrélée avec les signes d'inflammation observés en histologie [107].

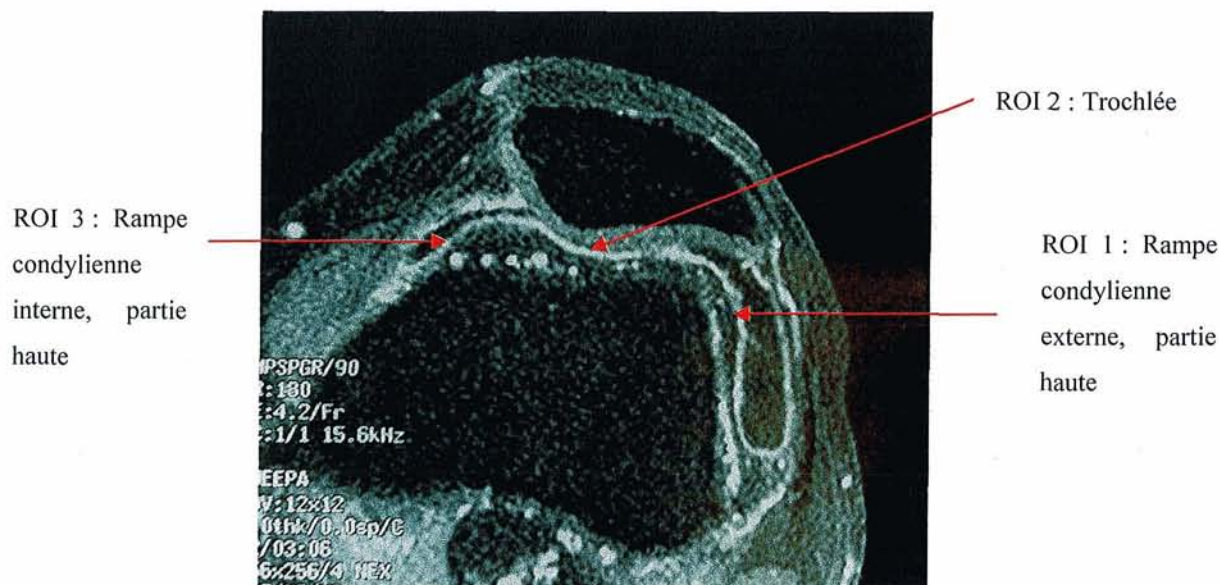


Figure n°10 : Coupe axiale pondérée T1 avec saturation du signal de la graisse, après injection de Gd-DTPA. Coupe passant par la base de la rotule permettant l'étude de la trochlée et des rampes condyliennes externe et interne dans leur partie haute.

b) Etude volumique totale

Nous calculons le volume total de la membrane synoviale à l'aide de 2 séries de coupes sagittales pondérées en T1. Une série est constituée d'images non injectées, que l'on appelle le masque et l'autre est constituée d'images rehaussées par le gadolinium.

Les séquences utilisées sont de type 3D FSPGR (TR : 20,9 ; TE : 2,1 ; épaisseur : 4 mm).

Les 2 séries ne comportent pas toujours le même nombre d'images. Mais on s'arrange pour regrouper les coupes comportant les mêmes zones à étudier. Les images sont transférées sur un CD ROM. A l'aide d'un logiciel : Matlab®, une soustraction est réalisée entre la série injectée et celle non injectée.

Il reste alors une résultante ne comportant que des structures rehaussées par le Gd-DTPA dont la membrane synoviale.

L'opérateur nettoie alors manuellement à l'aide d'un outil informatique chaque image résultante afin de ne laisser que les parties rehaussées correspondant à la membrane synoviale.

Le logiciel additionne alors toutes les voxels de synoviale pour obtenir un volume total en convertissant les pixels rehaussés en centimètres cubes.



A : Coupe sagittale sans Gd-DTPA B : Coupe sagittale + Gd-DTPA C : Résultante

Figure n°11 : Coupe sagittale T1 sans puis avec Gd-DTPA, l'image C correspond à la soustraction de 2 images (A et B). On obtient ainsi une image correspondant à l'ensemble des structures rehaussées par le Gd-DTPA, l'opérateur nettoie alors manuellement les structures ne correspondant pas à de la membrane synoviale.

Nous avons effectué deux niveaux de seuillage (0,30 et 0,45%) pour déterminer nos volumes totaux. En effet Ostergaard avait déterminé un seuil de 0,50% pour obtenir une bonne reproductibilité de mesures [99].

Or Ostergaard a utilisé des séquences FLASH (190 ms) pour déterminer le seuil de 0,50%.

Nous avons utilisé des séquences plus longues et nous avons voulu tester 2 niveaux de seuillage afin de voir pour lequel la reproductibilité intra-observateur serait la meilleure.

c) Volume de synovite active :

En reprenant la méthode précédente et en appliquant un seuil de rehaussement à 0,45%, on détermine les zones de synovites plus ou moins actives en fonction de la cinétique de rehaussement.

Grâce à une échelle de couleurs on réalise une cartographie des zones d'activité de la membrane synoviale :

- Les zones bleues correspondent à des zones de synoviale faiblement active (taux de rehaussement $< 0,3\%/s$).
- Les zones vertes à des zones de synoviale modérément active (taux de rehaussement compris entre 0,3 et $1\%/s$).
- Les zones rouges à des zones fortement actives (taux de rehaussement $> 1\%/s$).

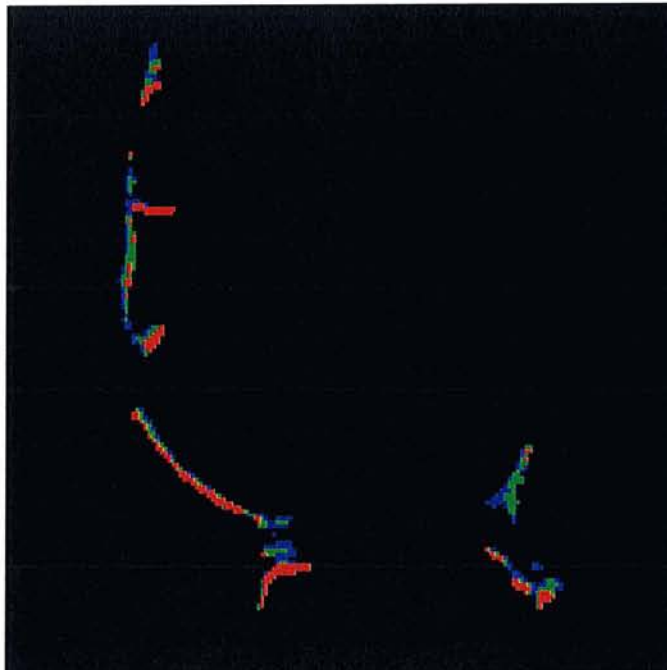


Figure n°12 : Cartographies des zones d'activité de la membrane synoviale.

1.4.2 Evaluation IRM de l'épanchement artriculaire :

Nous avons étudié l'importance de l'épanchement et son évolution après II-1Ra car inflammation synoviale et épanchement artriculaire sont souvent liés.

Nous utilisons des coupes axiales, sagittales et coronales T2 afin de déterminer l'importance du volume de l'épanchement.

Les coupes sagittales permettent une appréciation de l'épanchement dans le compartiment fémoro-patellaire.

Les coupes coronales évaluent le volume dans les rampes condyliennes internes et externes.

Les coupes axiales permettent quant à elle l'appréciation du volume dans les 3 compartiments.

Pour chaque genou la cotation est effectuée sur les trois types de coupes.

Dans les 3 compartiments, l'épanchement est quotté ainsi :

- Stade 0 : pas d'épanchement visible.
- Stade 1 : épanchement de faible abondance.
- Stade 2 : épanchement de moyenne abondance.
- Stade 3 : épanchement de forte abondance.

Un score total est obtenu en réalisant la somme des cotations des 3 compartiments.

Nous divisons chaque total par 3.



Figure n°13 : Coupe axiale pondérée T2, épanchement de stade 1 dans le compartiment fémoro-patellaire et dans la rampe condylienne externe, de stade 2 dans la rampe condylienne interne.

1.5 Etude statistique :

Nous avons utilisé le test de Wilcoxon pour comparer les données cliniques et IRM des 7 patients participant à l'étude pharmacocinétique afin de voir s'il existe des variations significatives des différents scores avant et après injection d'IL-1Ra.

L'analyse statistique des variations des mesures IRM n'a été effectuée que sur les données de l'observateur 1. Le seuil de signification est défini pour $p < 0,05$.

2 Résultats :

2.1 Evolution des paramètres cliniques : WOMAC, EVA douleur, EVA activité :

Afin de comparer l'ensemble des données, nous allons individualiser les 7 patients ayant bénéficié de l'exploration IRM et de l'étude pharmacocinétique

Sur les 7 patients, 6 ont reçu l'anakinra à la dose de 150mg : NOE, OBL, GUI, GEO, LEJ et FOU.

Nous allons également individualiser (GRO) qui a reçu la dose de 50mg.

2.1.1 Evolution du WOMAC et des EVA de J0 à J4 :

a) Patient ayant reçu la dose de 50mg d'IL-1Ra :

Tableaux n°2: Evolution des paramètres WOMAC et EVA chez les 7 patients à J0, J1 et J4.

GRO	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	50	56,5	46,079	43	71
J1	57	53,5	66,375	59	44
J4	49,6	59	56,05	48	50
Δ J4-J0	-0,4	+2,5	+9,971	+5	-21

b) Patients ayant reçu la dose de 150mg d'IL-1Ra :

NOE	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	53	46,5	48,911	36	47
J1	51,4	61,5	NV	46	50
J4	8,2	6,5	6,313	3	3
Δ J4-J0	-44,8	-40	-42,598	-33	-44

NV: non valable, le patient a omis de remplir plus de 5 items .

FOU	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMACc raideur /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	93,6	100	68,322	48	96
J1	91,2	89,5	89,208	54	60
J4	40,8	93,5	47,377	6	9
Δ J4-J0	-52,8	-6,5	-20,945	-42	-87

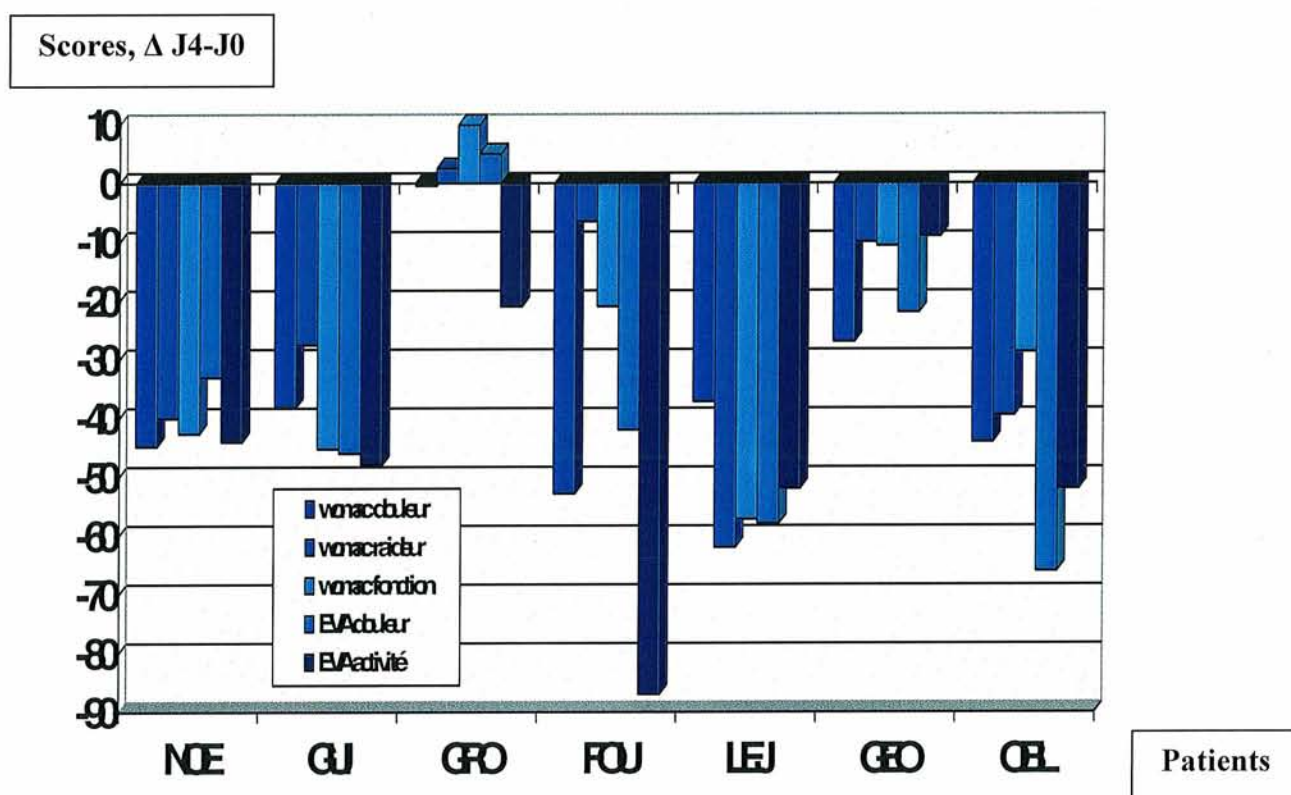
LEJ	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	63,2	86,5	75,579	79	83
J1	71	89	75,638	67	74
J4	26	24,5	18,349	21	31
Δ J4-J0	-37,2	-62	-57,23	-58	-52

GUI	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	53	50,5	57,466	57	60
J1	60,8	64,5	62,953	67	62
J4	14,8	23	12,213	11	12
Δ J4-J0	-38,2	-27,5	-45,253	-46	-48

GEO	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	68,8	65,5	68,971	79	65
J1	62	78,5	61,655	72	69
J4	41,8	55,5	58,292	57	56
Δ J4-J0	-27	-10	-10,679	-22	-9

OBL	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	82,6	78,5	81,951	91	92
J1	90,8	93	95,639	92	93
J4	38,6	39	53,218	25	40
Δ J4-J0	-44	-39,5	-28,733	-66	-52

Δ J4-J0 : Différence entre les valeurs à J4 et J0.

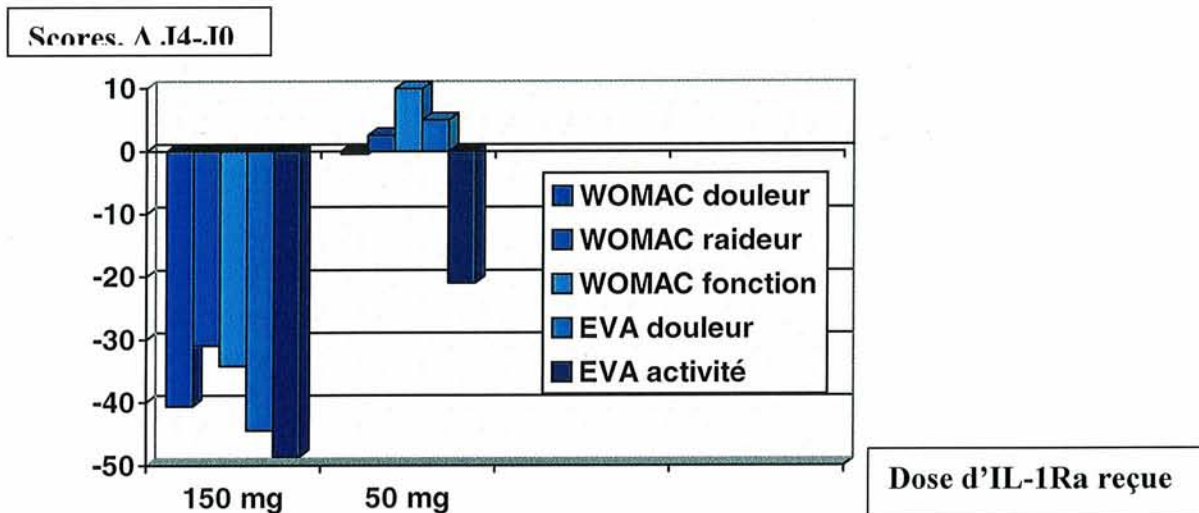


Graphique n°1 : Evolution des paramètres WOMAC et EVA de J0 à J4 des 7 patients.

Afin de distinguer l'effet des deux doses d'anakinra, nous allons effectuer la moyenne des paramètres des 6 patients ayant reçu la dose de 150mg et nous comparerons avec le patient ayant reçu 50mg (Tableau n°3, graphique n°2).

Tableau n°3: Evolution des scores moyens des 6 patients à 150mg.

Moyenne 150mg	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	69	71,25	66,86	65	73,83
J4	28,36	40,33	32,62	20,5	25,16
Δ J4-J0	-40,63	-30,91	-34,23	-44,5	-48,66



Graphique n°2 : Comparaison de l'évolution des scores WOMAC et EVA pour les doses de 50mg et 150mg de J0 à J4.

Pour la personne ayant reçu la dose de 50mg d'anakinra, on observe des résultats à J4 contrastés. En effet les paramètres EVA activité et WOMAC douleur baissent tandis que les autres paramètres à savoir WOMAC raideur, WOMAC fonction et EVA douleur augmentent (Graphiques n°1 et n°2).

Pour les 6 autres patients qui reçu la dose de 150mg, on note : (Tableaux n°2 et n°3).

Une diminution des 5 paramètres dans les 6 cas donc dans 100% des cas.

FOU présente la meilleure amélioration pour les paramètres WOMAC douleur et EVA activité à J4 : (-52,8%; -87%).

OBL montre la plus importante diminution de l'EVA douleur à J4 : -66%.

LEJ présente l'amélioration la plus grande à J4 pour le WOMAC raideur : -62% et pour le WOMAC fonction : -57,23%.

Seul GRO montre une progression de 3 paramètres : (WOMAC raideur : +2,5%, WOMAC fonction : +9,971% et EVA douleur : +5%).

Si l'on regarde l'évolution de la moyenne des 5 paramètres des 7 patients, on obtient une décroissance significative de l'EVA douleur, du WOMAC douleur et du WOMAC fonction (p=0,0105 ; p=0,001 ; p=0,006 test de Wilcoxon).

2.1.2 Evolution des paramètres WOMAC et EVA de J0 à S12 :

Tableaux n°4 : Evolution des paramètres EVA et WOMAC des 7 patients de J0 à S12.

a) Patient ayant reçu la dose de 50mg :

GRO	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	50	56,5	46,079	43	71
S4	46,8	72,5	70,741	70	72
S8	65,8	80	67,378	78	78
S12	71	85,5	71,98	72	75
Δ S12-J0	+21	+29	+25,901	+29	+4

b) Patients ayant reçu la dose de 150mg :

NOE	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	53	46,5	48,911	36	47
S4	8,4	12	5,192	16	11
S8	1,2	0,5	0	0	0
S12	11,4	22	11,623	12	12
Δ S12-J0	-41,6	-24,5	-37,288	-24	-35

FOU	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	93,6	100	68,322	48	96
S4	95,6	96	78,824	96	88
S8	94,6	97	80,24	76	97
S12	89,8	61,5	75,048	72	95
Δ S12-J0	-3,8	-38,5	+6,726	+24	-1

LEJ	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	63,2	86,5	75,579	79	83
S4	57,6	73,5	75,579	61	58
S8	40,6	47	55,283	51	46
S12	15,6	11	16,402	16	63
Δ S12-J0	-47,6	-75,5	-59,177	-63	-20

GUI	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	53	50,5	57,466	57	60
S4	4,6	3,5	5,251	4	4
S8	25,4	5,5	13,924	2	28
S12	4,2	3,5	3,068	2	3
Δ S12-J0	-48,8	-47	-54,398	-55	-57

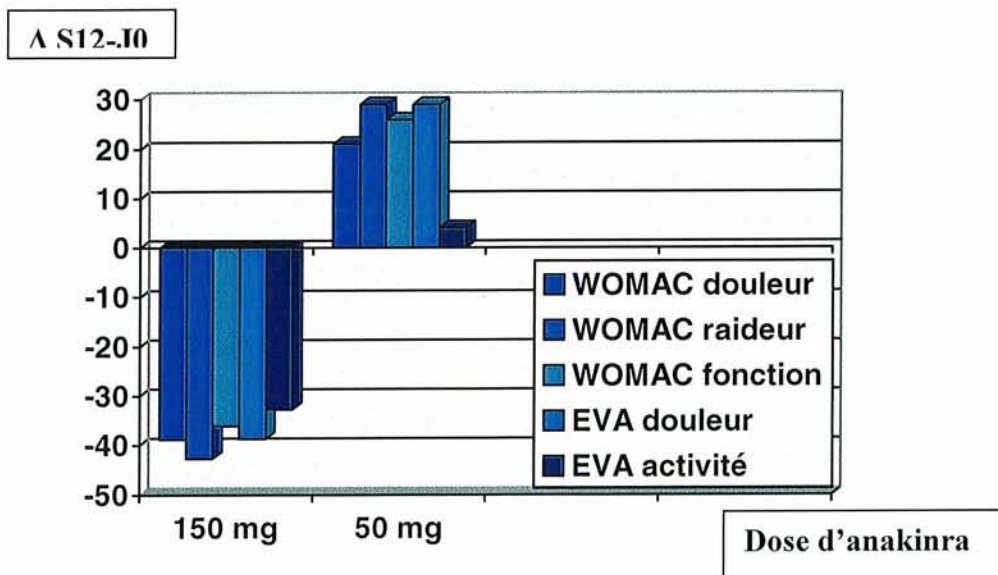
GEO	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	68,8	65,5	68,971	79	65
S4	30,6	29	NV	32	35
S8	33,6	24,5	55,165	56	57
S12	44,8	38,5	53,926	50	40
Δ S12-J0	-24	-27	-15,045	-29	-25

OBL	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	82,6	78,5	81,951	91	92
S4	3,6	3,5	NV	3	4
S8	13,4	54,5	39,825	34	43
S12	15	35	27,612	6	34
Δ S12-J0	-67,6	-43,5	-54,339	-85	-58

Afin de comparer à nouveau l'effet des deux doses d'anakinra, nous effectuons les moyennes des 5 scores des 6 patients ayant reçu la dose de 150mg et nous les comparons aux scores de la personne ayant reçu 50mg.

Tableau n°5: Evolution de la moyenne des scores des 6 patients ayant reçu la dose de 150mg de J0 à S12.

Moyenne 150mg	WOMAC douleur /100	WOMAC raideur /100	WOMAC fonction /100	EVA douleur /100	EVA activité /100
J0	69	71,25	66,86	65	73,83
S12	30,13	28,58	30,76	26,33	41,16
Δ S12-J0	-38,87	-42,67	-36,1	-38,67	-32,67



Graphique n°3 : Comparaison de l'évolution des scores WOMAC et EVA dans les 2 groupes.

Si on compare les 2 groupes de patients on retrouve l'évolution dissociée déjà observée à J4.

A savoir que GRO montre une progression de ses 5 scores ce qui va en faveur d'une absence d'efficacité de la dose de 50mg à S12 (Tableau n°5, graphique n°3).

Par contre dans le groupe 150mg on observe une diminution des 5 scores ce suggère une efficacité clinique de la dose de 150mg d'anakinra à S12.

Si on compare ces données avec celles constatées à J4, on remarque que la réponse WOMAC douleur, EVA douleur et activité est moins bonne à S12 qu'à J4. Pour le WOMAC raideur et fonction c'est l'inverse qui est constaté.

Ceci peut aller dans le sens d'un effet antalgique rapide mais non prolongé du traitement à la dose de 150mg.

Si l'on regarde maintenant de façon individuelle les Scores des 6 patients à 150mg (Tableaux n°4), on note que FOU répond moins bien en progressant même pour le WOMAC fonction (+6,276%) et pour l'EVA douleur (+24%).

Les meilleurs répondeurs à S12 sont OBL (WOMAC douleur : -67,6% ; EVA douleur : -85% ; EVA activité : -58%) et LEJ (WOMAC raideur : -75,5% et WOMAC fonction : -59,177%).

Si compare ces données avec celles constatées à J4, on observe que OBL et LEJ était déjà meilleurs répondeurs à J4 pour les paramètres WOMAC raideur et fonction (LEJ), EVA douleur (OBL).

Par contre FOU présentait à J4 la meilleure réponse pour le WOMAC douleur et l'EVA activité.

Ceci semble également aller dans le sens d'un effet antalgique rapide mais non prolongé de la molécule à la dose de 150mg.

2.2 Evolution de l'évaluation de la réponse clinique par l'investigateur :

Lors de chaque visite l'investigateur évalue l'efficacité du traitement en donnant une note à l'activité de la maladie. Le score va de 0 : pas d'activité à 4 : activité très importante.

Tableau n°6 : Evolution de l'activité de la maladie par l'investigateur de J0 à S12.

Patients	GRO	FOU	GEO	GUI	LEJ	NOE	OBL
IL-1RA	50mg	150mg					
J0	2	3	3	2	3	2	3
J1	2	3	3	2	3	2	3
J4	2	3	3	2	2	1	1
S4	3	3	3	0	3	0	3
S8	3	3	2	2	3	0	3
S12	3	3	2	1	1	0	2
Δ S12-J0	+1	0	-1	-1	-2	-2	-1

L'appréciation du clinicien semble rejoindre l'appréciation des malades (Tableau n°6).

En effet GRO qui a reçu la dose de 50mg progresse.

Dans le groupe à 150mg on remarque globalement une baisse du score d'activité à l'exception de FOU qui augmente son score. Là encore cela rejoint les constatations faites pour l'évolution des scores WOMAC et EVA.

Le clinicien confirme une efficacité à une exception de la dose d'IL-1Ra de 150mg à S12.

2.3 Evolution de la consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non) :

a) Patient ayant reçu la dose de 50mg :

Tableau n°7 : Evolution de la consommation de médicaments (en grammes) de J0 à S12.

Temps/Médicaments	AINS	Palier 1	Palier 2	Chondromodulateur
J0	0	0	0	1
J0-J4	0	4	0	4
J4-S4	0	36	0	27
S4-S12	0	214	0	61
TOTAL	0	254	0	92

On ne note pas chez GROde prise de médicament antalgique ou anti-inflammatoire durant les 24 dernières semaines avant l'inclusion (Tableau n°7).

On observe une prise de paracétamol constante et croissante de J0 à S12.

Il n'y a pas de prise d'anti-inflammatoire associée.

Cette instauration de la prise d'antalgiques à posologie croissante rejoint nos autres constatations qui ne vont pas en faveur d'un effet antalgique de la dose de 50mg.

Signalons que ce patient prend depuis 3 mois avant le début de l'étude un traitement de fond de l'arthrose de type Structum® 1000mg/j, cette posologie reste stable tout au long de l'étude.

b) Patients ayant reçu la dose de 150mg :

Signalons que sur ces 6 patients, seuls 3 prennent un traitement anti-arthrosique d'action lente :

- GEO : Chondrosulf® 1200mg/j depuis 8 ans
- GUI : Chondrosulf® 1200mg/j depuis 6 mois.
- LEJ : Chondrosulf® 1200mg/j depuis 9 mois et Art 50® 1/j depuis 2 mois.

Les posologies sont restées stables tout au long de l'étude.

Aucun patient n'a eu recours à une corticothérapie *per os* ou loco-régionale durant l'étude.

GEO a bénéficié d'une infiltration épidurale pour une lombosciatique 17 jours avant l'inclusion. GUI a pris de la colchicine 3 jours durant l'étude à la dose de 2mg/j.

Tableaux n°8: Evolution de la consommation de médicaments (en grammes) des 6 patients ayant reçu la dose de 150mg de J0 à S12.

Patients	FOU				GEO			
	AINS	Palier 1	Palier 2	Chondromodulateur	AINS	Palier 1	Palier 2	Chondromodulateur
J0	0	0	0	0	0	0,65	0,075	1,2
J0-J4	0	8	0	0	0	14	0	4,8
J4-S4	0	80	0	0	0	27	0	32,4
S4-S12	8	29	0	0	0	61	0	73,2
TOTAL	8	117	0	0	0	102,65	0,075	111,6

Patients	GUI				LEJ			
	AINS	Palier 1	Palier 2	Chondromodulateur	AINS	Palier 1	Palier 2	Chondromodulateur
J0	0	0	0	1,2	0	0	0	1,25
J0-J4	0	0	0	4,8	0	0	0	5
J4-S4	0	0	0	32,4	2,4	6	0	33,75
S4-S12	2,8	12,5	0	73,2	0	0	0	76,25
TOTAL	2,8	12,5	0	111,6	2,4	6	0	116,25

Patients	NOE				OBL			
	AINS	Palier 1	Palier 2	Chondromodulateur	AINS	Palier 1	Palier 2	Chondromodulateur
J0	0	0	0	0	0	0	0,4	0
J0-J4	0	0	0	0	0	4	0	0
J4-S4	0	1,4	0	0	0	18,1	1,26	0
S4-S12	0	0	0	0	0	22,8	1,71	0
TOTAL	0	1,4	0	0	0	44,9	3,37	0

Si on s'intéresse à la consommation d'AINS (Tableaux n°8), on observe une consommation faible sur les 3 mois ; de 2,4g (LEJ) à 8g (FOU).

On remarque que chez FOU l'injection d'IL-1Ra permet de suspendre pendant deux mois la consommation quotidienne d'AINS. Mais au delà de cette période la thérapeutique anti-inflammatoire est reprise.

La prise d'antalgiques de palier 2 est également faible : 0,075g (GEO) à 3,37g (OBL).

L'injection d'IL-1Ra a permis d'arrêter transitoirement les antalgiques de palier 2 chez OBL (17 jours) et durant toute l'étude chez GEO.

La prise d'antalgiques de palier 1 reste modeste variant de 1,4g soit 0,01g/j (NOE) à 117g soit 1,27g/j (FOU).

3 patients sur 6 prennent du paracétamol le lendemain de l'injection (FOU, GEO et OBL).

GEO maintient sa consommation de paracétamol constante toute la durée de l'étude.

OBL reprend un traitement de palier 2 17 jours après et FOU baisse sa consommation pour finalement la substituer par des AINS 40 jours avant la fin de l'étude.

Cette évolution de la consommation médicamenteuse est à mettre en parallèle avec l'évolution de la réponse clinique qui est bonne à J4 et moins à S12.

On remarque également une prise de paracétamol de J4 à S4 pour LEJ et NOE.

Les constatations vont également dans le sens d'un effet antalgique rapide mais non prolongé de l'anakinra à la dose de 150mg . L'anakinra à la dose de 150mg ne permet qu'un épargne transitoire d'antalgiques et/ou d'anti-inflammatoires.

2.4 Effets indésirables survenus en cours de traitement :

a) Patient ayant reçu la dose de 50mg :

On a constaté deux épisodes d'épanchement du genou infiltré avec douleurs, 2 jours et 15 jours après l'injection.

Un épisode de diarrhées sanglantes est également mentionné un mois et demi après.

Tous ces événements ont entraîné la prise de médicaments. Seuls les 2 épisodes d'épanchement du genou pouvaient être en rapport avec l'anakinra.

b) Patients ayant reçu la dose de 150mg :

Tableau n°9 : Evènements indésirables survenus au cours de l'étude chez les 6 patients ayant reçu la dose de 150mg d'IL-1Ra.

Evènements	FOU			GEO			GUI			LEJ			NOE			OBL		
	D	E	A	D	E	A	D	E	A	D	E	A	D	E	A	D	E	A
Nombre	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	2	1	0	1
Imputabilité	O		O						O		O	N				O		N
Médicaments	N		N						N		N	N				O		O

Imputabilité : évènements imputables ou non au traitement

Médicaments : évènements ayant entraîné la prise de médicaments. O : oui, N : non

D : douleur du genou infiltré, E : épanchement du genou infiltré, A : autres évènements

Sur les 6 patients, seul GEO n'a pas présenté le moindre effet indésirable (Tableau n°9).

On dénombre 2 gonalgies simples (FOU, 1 mois après l'injection et OBL 2 jours après).

On note un épanchement chez LEJ 3 jours après l'injection.

Tous ces évènements sont bien sûr imputables au traitement et seul l'épisode douloureux d'OBL a engendré la prise de médicaments.

Parmi les autres évènements, on signale :

- Une douleur de hanche et des gonalgies bilatérales 1 mois après l'injection chez FOU.
- Un malaise vagal lors de l'injection chez GUI.
- Une angine chez LEJ
- 2 épisodes de céphalées à distance de l'injection chez NOE.
- Une sciatique 2 mois après l'injection chez OBL.

Tous ces évènements à l'exception des épisodes douloureux de FOU ont entraîné la prise de médicaments. Mais seuls les évènements douloureux de FOU sont imputables au traitement.

A la dose de 50mg, on observe deux épisodes d'épanchement articulaire précoces par rapport à l'injection.

A la dose de 150mg, on note deux épisodes de gonalgies et/ou d'épanchement précoces chez LEJ et OBL. Une réaction est notée 1 mois après chez FOU.

Le Kineret® pourrait avoir un effet toxique sur la membrane synoviale.

Signalons également que grâce à la radiographie thoracique systématique un nodule pulmonaire a été retrouvé chez 2 patients (FOU, GUI). Seul FOU a bénéficié d'un scanner corps entier qui n'a rien retrouvé au poumon mais un kyste rénal.

2.5 Evolution des données pharmacocinétiques :

Le taux IL-1Ra est mesuré dans le sang de chaque patient aux heures suivantes :

0, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 et 48 après injection intra-articulaire d'anakinra.

Les résultats sont exprimés en concentration plasmatique en ng/ml.

Ils seront comparés dans un second temps aux données IRM pour apprécier le rôle de l'inflammation de la membrane synoviale dans le passage systémique du médicament.

Tableau n°10 : Concentrations plasmatiques d'IL-1Ra à h0, h1, h2, h4, h8, h12, h24, h36 et h48 des 7 patients.

Temps (heures)	Concentrations plasmatiques d'IL-1Ra (ng/ml)						
	50mg	150mg					
0	40	40	40	40	40	40	40
1	228,46	1604,257	987,254	428,402	2059,65	508,737	789,104
2	347,254	1647,278	1062,948	461,942	2272,911	522,997	952,594
4	261,591	850,208	638,417	297,272	1378,021	472,548	548,801
8	128,356	330,929	305,987	178,399	587,376	646,394	308,394
12	55,02	120,867	250,185	171,221	202,529	493,889	99,898
24	40	40	40	58,547	40	119,899	40
36	40	40	40	40	40	40	40
48	40	40	40	40	40	40	40
Patients	GRO	FOU	GEO	GUI	LEJ	NOE	OBL

Nous observons que le pic plasmatique d'IL-1Ra est obtenue dans 6 cas sur 7 (85,7%) à la 2ème heure ; dans un cas (NOE) elle est obtenue à la 8ème heure (Tableau n°10).

Le temps maximal d'IL-1Ra dans le compartiment plasmatique est de 12 heures dans 5 cas sur 7 (71,4 %).

Dans 2 cas (GUI, NOE) ce temps atteint 24 heures.

Le taux maximal d'IL-1Ra détectable dans le sang est de 2272,911ng/ml (LEJ) à la 2^{ème} heure.

Il existe donc une grande hétérogénéité des concentrations plasmatiques maximales avec un facteur de 1 (GUI) à 5 (FOU).

2.6 Evolution des mesures IRM avant et après injection intra-articulaire :

Nous avons mesuré (DL : observateur 1 et HD : observateur 2) en aveugle du traitement injecté et de la chronologie des examens IRM, l'inflammation de la membrane synoviale selon trois méthodes décrites dans le chapitre précédent ainsi que le volume de l'épanchement intra-articulaire avant et après injection.

Nous évaluons également notre reproductibilité intra-observateur (2 lectures pour chaque technique) et inter-observateur.

2.6.1 Evolution de l'inflammation synoviale :

a) Score semi-quantitatif :

Ce score correspond comme nous l'avons expliqué dans le chapitre patients et méthodes à une mesure de l'inflammation de la membrane synoviale.

Une lecture a été faite par chaque médecin, seule la reproductibilité inter-observateur sera testée.

Tableau n°11 : Score IRM inflammation synoviale, lecture observateur 1.

Score inflammation synoviale, lecture observateur 1							
		Partie supérieure			Partie inférieure		
Patients		ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4	ROI 5	Total
NOE	AV	1	2	1	1	1	6
	AP	1	1	1	0	1	4
GUI	AV	1	1	1	1	1	5
	AP	1	1	1	1	1	5
GRO	AV	3	3	3	2	2	13
	AP	3	3	2	3	1	12
FOU	AV	3	2	2	3	3	13
	AP	2	2	2	2	2	10
LEJ	AV	2	3	3	1	2	11
	AP	2	3	2	1	2	10
GEO	AV	1	1	1	1	1	5
	AP	1	1	1	0	1	4
OBL	AV	1	1	2	2	2	8
	AP	2	1	2	1	1	7

Tableau n°12 : Score inflammation IRM, lecture observateur 2.

Score inflammation synoviale, lecture observateur 2							
Patients		Partie supérieure			Partie inférieure		Total
		ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4	ROI 5	
NOE	AV	2	1	2	1	1	7
	AP	1	1	1	1	1	5
GUI	AV	1	2	1	2	1	7
	AP	2	1	1	1	1	6
GRO	AV	2	1	2	1	2	8
	AP	2	2	2	1	1	8
FOU	AV	2	1	2	3	2	10
	AP	1	1	2	1	2	7
LEJ	AV	2	2	2	2	1	9
	AP	1	1	2	1	2	7
GEO	AV	1	1	1	2	1	6
	AP	1	1	1	1	1	5
OBL	AV	1	1	2	1	2	7
	AP	1	1	2	1	1	6

ROI 1 : rampe condylienne externe, partie supérieure.

ROI 2 : trochlée.

ROI 3 : rampe condylienne interne, partie supérieure.

ROI 4 : rampe condylienne externe, partie inférieure.

ROI 5 : rampe condylienne interne, partie inférieure.

AV : avant injection d'anakinra.

AP : après injection d'anakinra.

Tableau n°13: Score semi-quantitatif, reproductibilité inter-observateur.

Reproductibilité inter-observateur				
Patients		Score observateur 1	Score observateur 2	Coefficient de variation
NOE	AV	6	7	7,6
	AP	4	5	27,2
GUI	AV	5	7	16,6
	AP	5	6	12,8
GRO	AV	13	8	33,6
	AP	12	8	28,2
FOU	AV	13	10	18,4
	AP	10	7	24,9
LEJ	AV	11	9	14,1
	AP	10	7	24,9
GEO	AV	5	6	12,8
	AP	4	5	15,7
OBL	AV	8	7	9,4
	AP	7	6	10,8

Le profil évolutif des 7 patients est dans l'ensemble superposable pour les 2 observateurs mais la reproductibilité inter-observateur très moyenne.

En effet pour l'observateur 1 on observe une augmentation du score total dans aucun cas soit 0%, une stabilité dans 1 cas sur 7 (GUI) soit 14,28% et une diminution dans 6 cas sur 7 (NOE, GRO, FOU, LEJ, GEO et OBL) soit 85,71% (Tableau n°11).

Pour l'observateur 2, le profil évolutif est le même : une stabilité et 6 diminutions ; mais pas pour les mêmes patients. La stabilité est notée chez GRO et les diminutions chez les 6 autres (Tableau n°12).

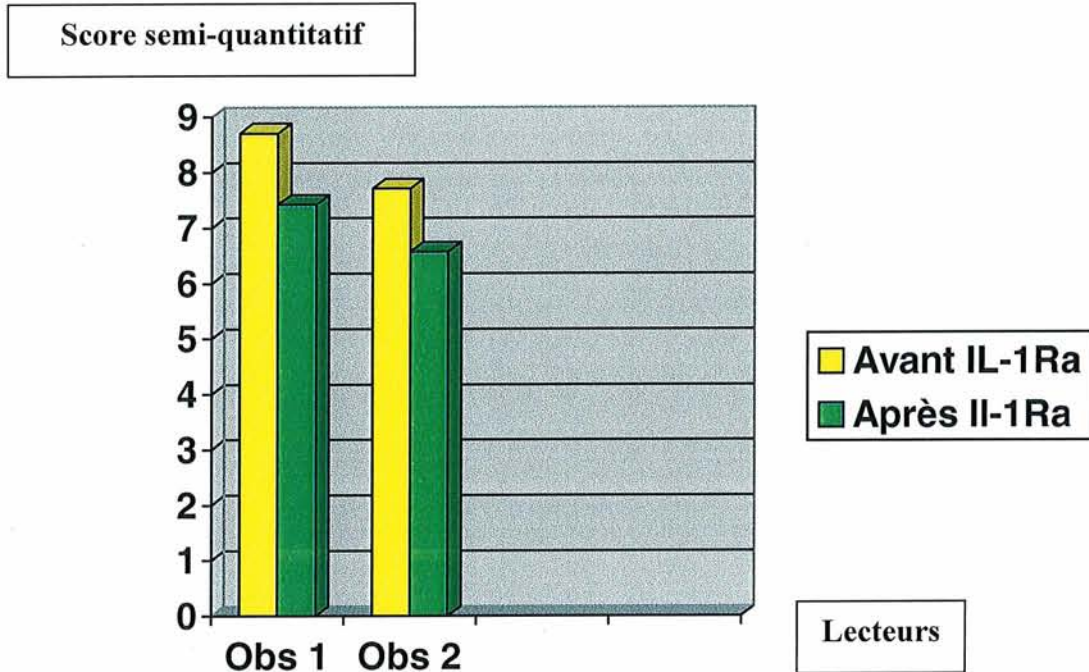
Les valeurs du coefficient de variation s'étendent de 7,6 à 33,6 avec une valeur moyenne de $18,4 \pm 8,02$, ce qui est moyen (Tableau n°13).

Mais en effectuant les moyennes des scores totaux avant et après Kineret®, on obtient une diminution des valeurs pour les 2 observateurs après l'injection de Kineret®.

Pour l'observateur 1, le score moyen passe de $8,71 \pm 3,59$ à $7,42 \pm 3,25$ après IL-1Ra.

Cette différence est statistiquement significative ($p=0,031$ test de Wilcoxon)

Pour l'observateur 2, ce score passe de $7,71 \pm 1,38$ à $6,57 \pm 0,97$ (Graphique n°4).



Graphique n°4 : Evolution des scores semi-quantitatifs (moyenne des scores totaux) avant et après IL-1Ra pour les 2 observateurs.

b) Volume total de la synoviale :

Comme nous l'avons expliqué dans le paragraphe 1.4.1, nous déterminons un volume de synovite total grâce à 2 séries de coupes sagittales de genoux avant et après injection de Gd-DTPA. La soustraction du masque permet de ne garder que les structures articulaires rehaussées par le produit de contraste. L'image obtenue est nettoyée manuellement à l'aide d'un logiciel de traitement de l'image.

Nous évaluons le volume total en utilisant un seuil de rehaussement de 0,30 et 0,45%.

Nous effectuons deux lectures pour chaque volume total, nous testons ainsi notre reproductibilité intra-observateur.

La reproductibilité inter-observateur sera testée uniquement pour le seuillage à 0,45%.

Tableau n°14: Volume de synoviale total, lecture observateur 1, les résultats des volumes sont exprimés en centimètres cubes. Seuillage à 0,45%.

Volume total synovial 0,45, lecture observateur 1							
Dose IL-1Ra	50mg	150mg					
Patients	GRO	NOE	GUI	FOU	LEJ	GEO	OBL
VST av 1	42172,62	1806,64	3518,78	12657,36	22219,41	22080,23	10015,38
2	42963,40	1888,54	3693,87	12577,50	22183,87	22088,24	10111,93
Coef Var	0,92	2,21	2,42	0,31	0,08	0,01	0,48
VST ap 1	24651,50	2967,53	5041,11	37495,47	13272,81	19167,48	31211,91
2	24698,78	2995,89	4921,87	39266,80	13352,83	19458,38	31660,27
Coef Var	0,09	0,47	1,19	2,30	0,30	0,75	0,71

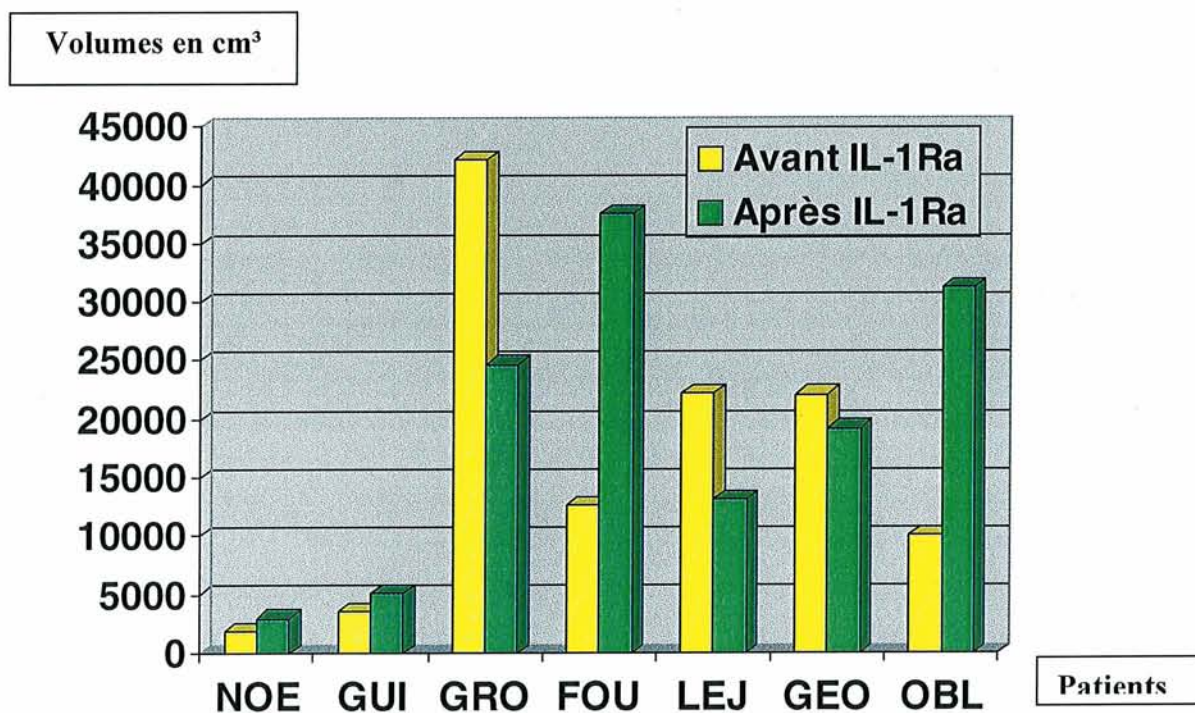
VST : volume total de synoviale.

Av : avant injection de Kineret®.

Ap : après injection de Kineret®.

1 : première lecture.

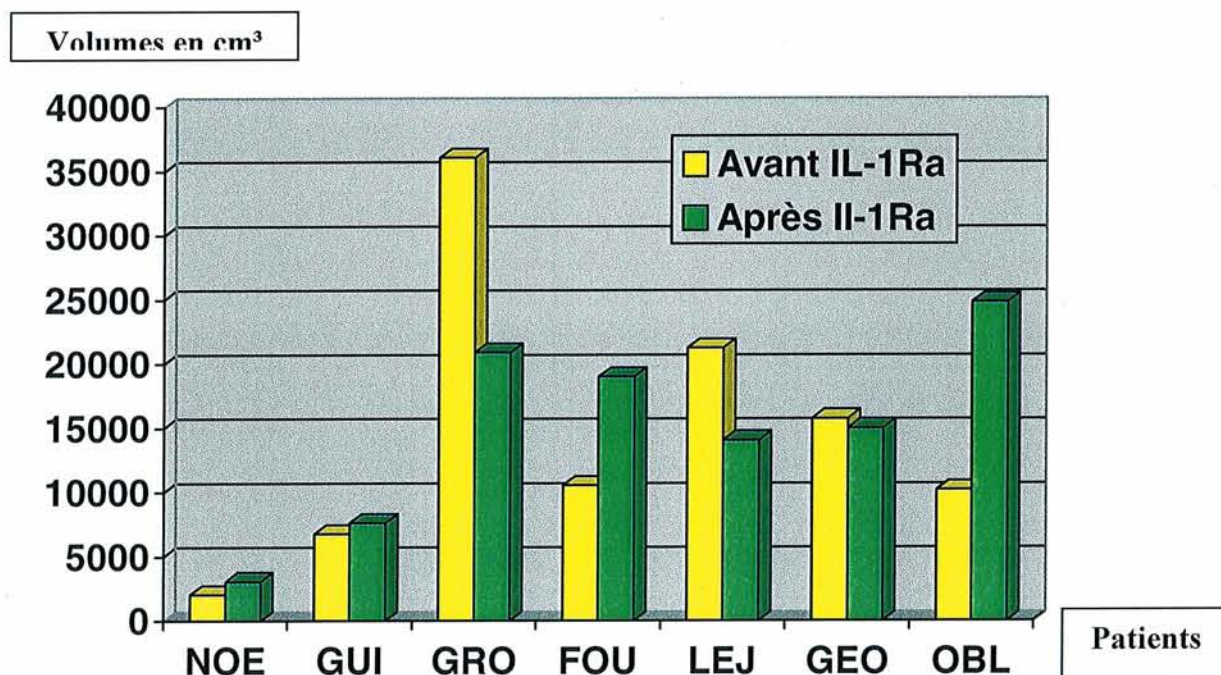
2 : deuxième lecture.



Graphique n°5 : Evolution des volumes totaux, lecture observateur 1, seuillage 0,45%.

Tableau n°15 : Volume total de synoviale, lecture observateur 2. Seuillage à 0,45%.
Résultats en cm³.

Volume total synovial 045 %, lecture observateur 2							
Dose d'IL1-Ra	50 mg	150 mg					
Patients	GRO	NOE	GUI	FOU	LEJ	GEO	OBL
VST av 1	36074,06	2019,28	6749,54	10557,01	21252,72	15742,03	10207,39
2	34006,57	2516,60	6156,03	8853,01	19727,16	15212,86	9863,89
Coef Var	2,95	10,96	6,50	12,41	5,26	2,41	1,71
VST ap 1	20903,20	3055,42	7591,84	18998,14	14042,85	14989,92	24820,43
2	23030,04	3187,14	7677,09	17214,96	11781,87	16153,10	28925,04
Coef Var	6,84	2,98	0,78	6,96	12,38	5,28	10,80

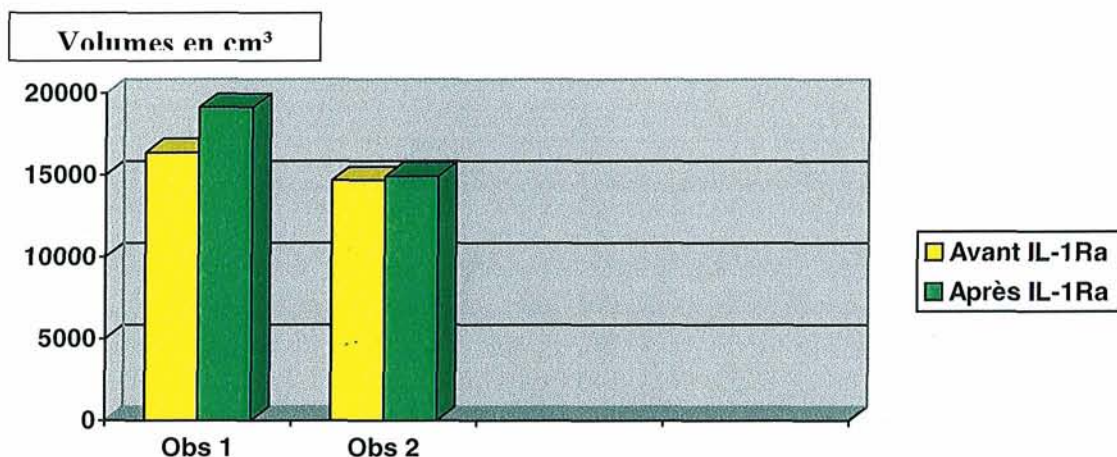


Graphique n°6 : Volumes totaux de synoviale, lecture observateur 2, seuillage 0,45%.

Comme pour le score semi-quantitatif, nous allons comparer la moyenne des 7 patients avant et après Kineret® pour chaque observateurs.

Pour l'observateur, 1 cette moyenne passe de $16352,91\text{cm}^3 \pm 13928,42$ à $19115,40\text{cm}^3 \pm 12960,05$ après IL-1Ra.

Pour l'observateur 2, celle-ci passe de $14657,43\text{cm}^3 \pm 11271,05$ à $14914,54\text{cm}^3 \pm 7590,48$.



Graphique n°7 : Evolution de la moyenne des volumes totaux des 7 patients.

Tableau n°16 : Volume synovial total, reproductibilité inter-observateur.

Reproductibilité inter-observateur							
Patients	NOE	GUI	GRO	FOU	LEJ	GEO	OBL
Av DL 1	1806,64	3518,78	42172,62	12657,36	22219,41	22080,23	10015,38
Av HD 1	2019,28	6749,54	36074,06	10557,01	21252,72	15742,03	10207,39
Coef Var	7,86	44,49	11,02	12,79	3,14	23,69	1,34
Av DL 2	1888,54	3693,87	42963,40	12577,50	22183,87	22088,24	10111,93
Av HD 2	2516,60	6156,03	34006,57	8853,01	19727,16	15212,86	9863,89
Coef Var	20,16	36,35	16,45	24,57	8,28	26,06	1,75
Ap DL 1	2967,53	5041,11	24651,50	37495,47	13272,81	19167,48	31211,91
Ap HD 1	3055,42	7591,84	20903,20	18998,14	14042,85	14989,92	24820,43
Coef Var	2,06	28,55	11,63	46,30	3,98	17,29	16,13
Ap DL 2	2995,89	4921,87	24698,78	39266,80	13352,83	19458,38	31660,27
Ap HD 2	3187,14	7677,09	23030,04	17214,96	11781,87	16153,10	28925,04
Coef Var	4,37	30,92	4,94	55,21	8,83	13,12	6,38

Cette étude montre des profils d'évolution superposables pour les 7 patients.

En effet on note pour les 2 observateurs, une augmentation du volume total après injection d'IL-1Ra dans 4 cas (NOE, GUI, FOU et OBL) soit 57,14% et une diminution dans les 3 autres cas (GRO, LEJ et GEO) soit 42,86% (Tableaux n°14 et 15, graphiques n°5 et 6).

Le volume initial le plus faible est celui de NOE (1806,64cm³ pour l'observateur 1 et 2019,28cm³ pour l'observateur 2).

Le volume initial le plus important est celui de GRO (42963,40cm³ pour l'observateur 1 et 36074,06cm³ pour l'observateur 2).

Si l'on étudie l'évolution des volumes moyens avant et après Kineret®, on remarque le même profil évolutif chez les 2 observateurs : une progression (Graphique n°7).

Pour l'observateur 1, l'augmentation est de 2762,49cm³, ce résultat n'est pas statistiquement significatif et pour l'observateur 2 l'augmentation est de 257,11cm³.

La reproductibilité intra-observateur de l'observateur 1 est excellente, le coefficient de variation va de 0,018 à 2,42 avec une moyenne de 0,86±0,84.

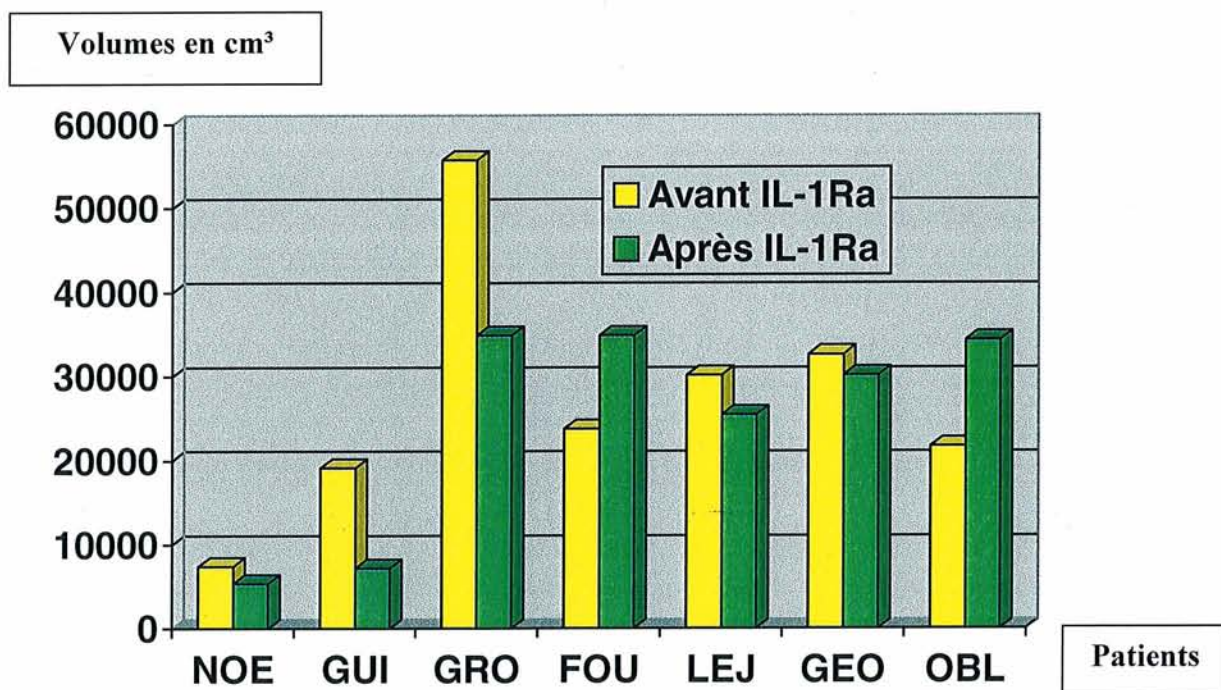
La reproductibilité intra-observateur de l'observateur 2 est bonne, le coefficient de variation va de 0,7896 à 10,96 avec une moyenne de 6,30±3,99.

La reproductibilité inter-observateur est nettement moins bonne, le coefficient de variation s'étend de 1,34 à 55,21 avec une moyenne de 17,42±14,61 (Tableau n°16).

Seuillage à 0,30% :

Tableau n°17: Volumes totaux synoviale, seuillage 0,3%, résultats en cm³.

Volume total synovial, seuillage 0,30%, lecture observateur 2							
Dose IL-1Ra	50mg	150mg					
Patients	GRO	NOE	GUI	FOU	LEJ	GEO	OBL
VST av 1	55681,22	7405,51	19146,53	23758,15	30153,59	32624,81	21689,81
2	39780,12	5011,10	13426,61	24061,32	28524,43	31225,89	22389,77
Coef Var	23,55	27,27	24,83	0,89	3,92	3,09	2,24
VST ap 1	43875,22	5328,28	7206,06	34842,89	25423,48	30130,00	34304,19
2	39886,46	5563,24	9490,91	32084,92	20657,89	25718,53	29613,79
Coef Var	6,73	3,05	19,35	5,82	14,62	11,17	10,37



Graphique n°8 : Volumes totaux de synoviale, seuillage à 0,30%, lecture observateur 2.

Le profil de réponse au traitement est différent à 0,30% par rapport au seuillage à 0,45% avec un coefficient de variation différent (Tableau n°17, graphique n°8).

On a une baisse du volume total dans 5 cas soit 71,42 % (NOE, GUI, GRO, LEJ et GEO) et une augmentation dans les 2 autres cas (FOU, OBL) soit 28,58%.

De plus quand on compare les moyennes, on observe une évolution inverse de celle observée à 0,45% à savoir une baisse. Le volume moyen passe de $27208,51\text{cm}^3 \pm 14990,11$ à $25872,87\text{cm}^3 \pm 14517,16$ soit une baisse de $1335,64\text{cm}^3$.

De plus le coefficient de variation est moins bon pour ce seuillage, il oscille entre 0,89 et 27,27 avec une moyenne de $11,21 \pm 9,18$.

Ce qui est moins bon qu'à 0,45% où le coefficient moyen est de $6,30 \pm 3,99$.

C'est pourquoi nous avons déterminé notre reproductibilité inter-observateur qu'au seuil de 0,45%.

c) Volume de synovite active :

Nous nous intéressons uniquement à l'évolution des zones de synovites dites fortement actives afin d'apprécier l'action du Kineret® : pro ou anti-inflammatoire.

Tableau n°18 : Volume de synoviale active, seuil à 0,45% ; lecture observateur 1.

Volume de synovite active, lecture observateur 1							
Dose IL-1Ra	50mg	150mg					
Patients	GRO	NOE	GUI	FOU	LEJ	GEO	OBL
VSR av 1	23547,36	160,03	155,48	3506,56	7284,00	9301,3	2496,33
2	24237,21	170,41	196,92	3530,40	7210,06	9210,89	2509,64
Coef Var	1,44	3,14	11,76	0,33	0,51	0,48	0,26
VSR ap 1	19776,19	141,56	2184,96	17490,46	550,41	5532,07	7854,98
2	19869,63	96,67	2203,41	18007,76	557,37	5638,96	7994,87
Coef Var	0,23	18,83	0,42	1,45	0,62	0,95	0,88

VSR : Volume de synoviale rouge = volume de synovite aiguë.

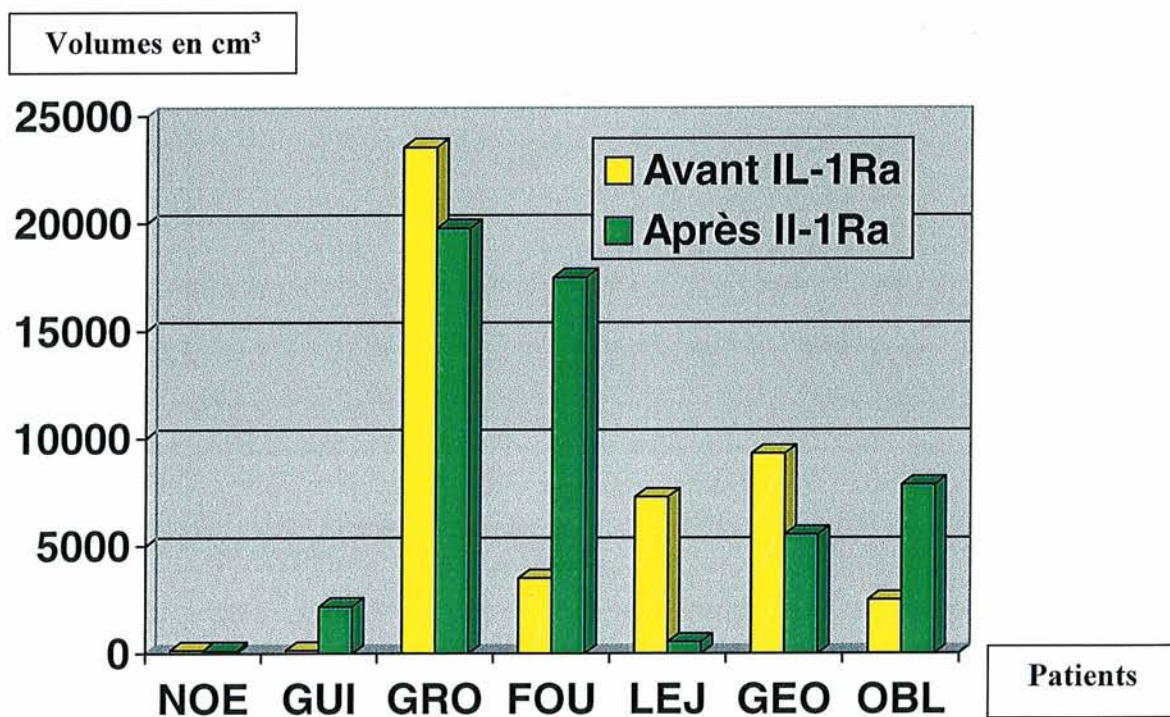
AV : Avant injection d'IL-1Ra.

AP : Après injection d'IL-1Ra

1 : Première lecture

2 : Deuxième lecture.

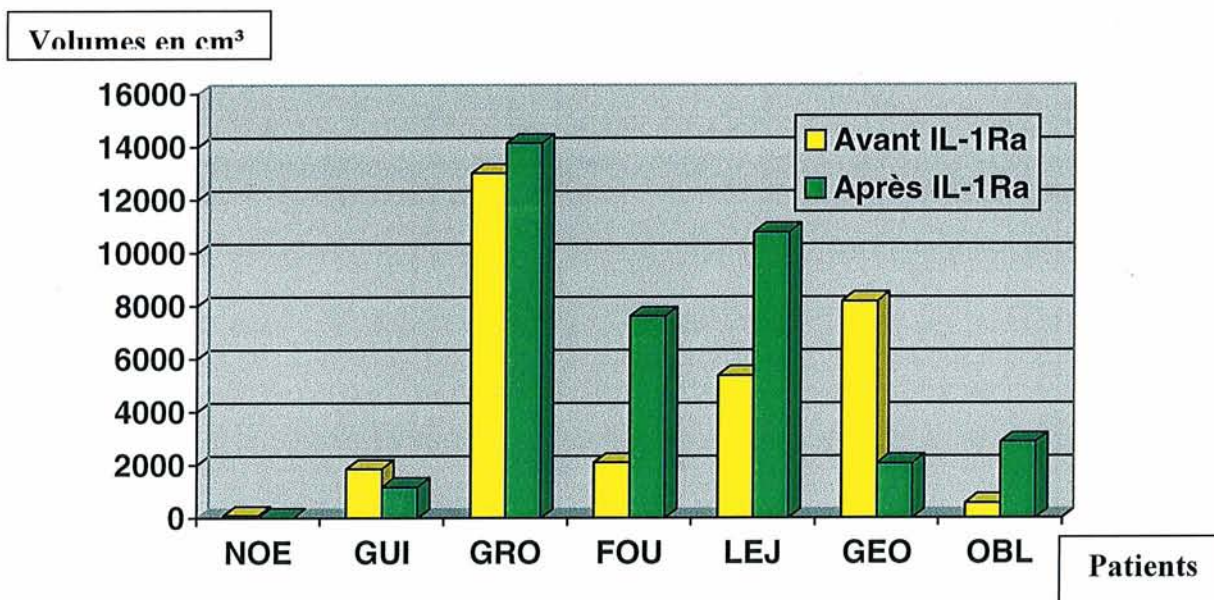
Coef Var : Coefficient de variation.



Graphique n°9 : Volumes de synovite active, seuillage 0,45%, lecture observateur 1.

Tableau n°19 : Volume de synoviale active, seuil à 0,45% ; lecture observateur 2.

Volume de synovite active, lecture observateur 2							
Dose IL-1Ra	50mg	150mg					
Patients	GRO	NOE	GUI	FOU	LEJ	GEO	OBL
VSR av 1	13016,96	95,45	1846,52	2096,67	5386,28	8179,09	559,69
2	13093,64	122,31	1999,99	1677,83	4990,92	7782,86	566,16
Coef Var	0,41	17,43	5,64	15,69	5,38	3,51	0,81
VSR ap 1	14151,33	9,72	1163,81	7617,59	10787,04	2058,57	2869,26
2	15313,75	11,60	1213,18	6709,60	9199,00	2123,56	3142,21
Coef Var	5,57	12,43	2,93	8,96	11,23	2,19	6,42



Graphique n°10 : Scores de synovite active, seuil 0,45 % ; lecture observateur 2.

Les résultats sont discordants. En effet même si l'on retrouve le même profil évolutif chez les 2 observateurs à savoir 4 augmentations de volume et 3 diminutions soit respectivement 57,14 et 42,86%, les variations ne sont pas observées chez les mêmes patients.

Pour l'observateur 1, l'augmentation de volume est notée chez : GUI, FOU, GEO et OBL ; la diminution chez : NOE, GRO et LEJ (Tableau n°18, graphique n°9).

Pour l'observateur 2, l'augmentation est constatée chez : GRO, FOU, LEJ et OBL ; la diminution chez NOE, GUI et GEO (Tableau n°19, graphique n°10).

Seuls 3 patients ont le même profil évolutif chez les 2 lecteurs, à savoir : NOE, FOU et OBL.

Le plus gros volume de synovite active avant injection d'IL-1Ra est observé chez GRO (24237,21cm³ pour l'observateur 1 et 13093,64cm³ pour l'observateur 2).

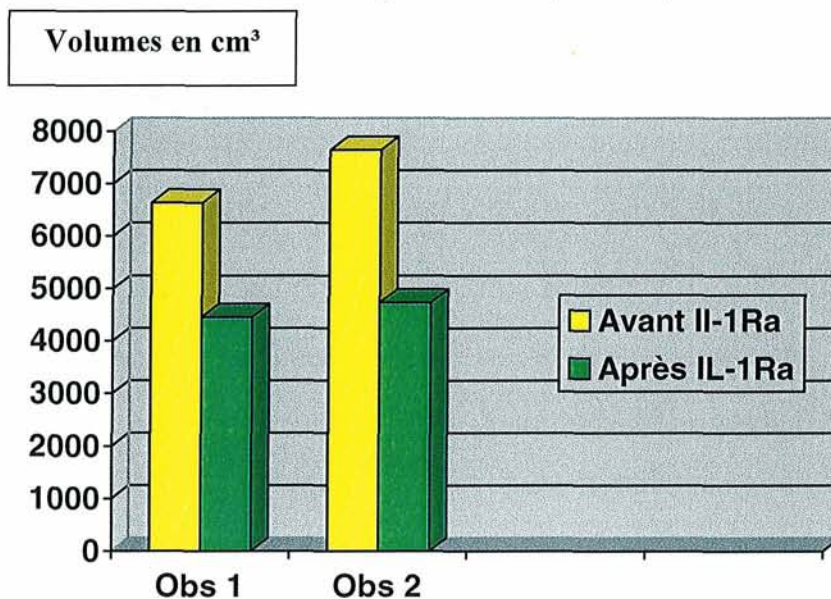
Le plus faible volume de synovite active avant injection d'IL-1Ra est noté chez NOE (160,03cm³ pour l'observateur 1 et 95,45cm³ pour l'observateur 2).

Les plus gros et plus petits volumes après IL-1Ra sont retrouvés chez les mêmes patients, respectivement GRO (19869,63cm³ pour l'observateur 1 et 15313,75cm³) et NOE (96,67cm³ pour l'observateur 1 et 9,72cm³ pour l'observateur 2).

Si on compare l'évolution des moyennes des volumes de synovite active, on observe le même profil évolutif à savoir une augmentation. Pour l'observateur 1, le volume moyen passe de 6635,86cm³ ± 8209,58 à 7647,23cm³ ± 8010,97 après IL-1Ra soit une augmentation de 1011,37cm³ ; ce résultat n'est pas statistiquement significatif. Pour l'observateur 2, ce volume moyen passe de 4454,38cm³ ± 4736,17 à 5522,47cm³ ± 5400,44 soit une progression de 1068,09cm³ (Graphique n° 11).

La reproductibilité intra-observateur de l'observateur 1 est bonne, le coefficient de variation s'étend de 0,23 à 18,83 avec une moyenne de 2,95±5,46.

La reproductibilité intra-observateur de l'observateur 2 est très moyenne, les valeurs du coefficient de variation sont comprises entre 0,41 et 17,43 avec une moyenne de 7,04±5,37.

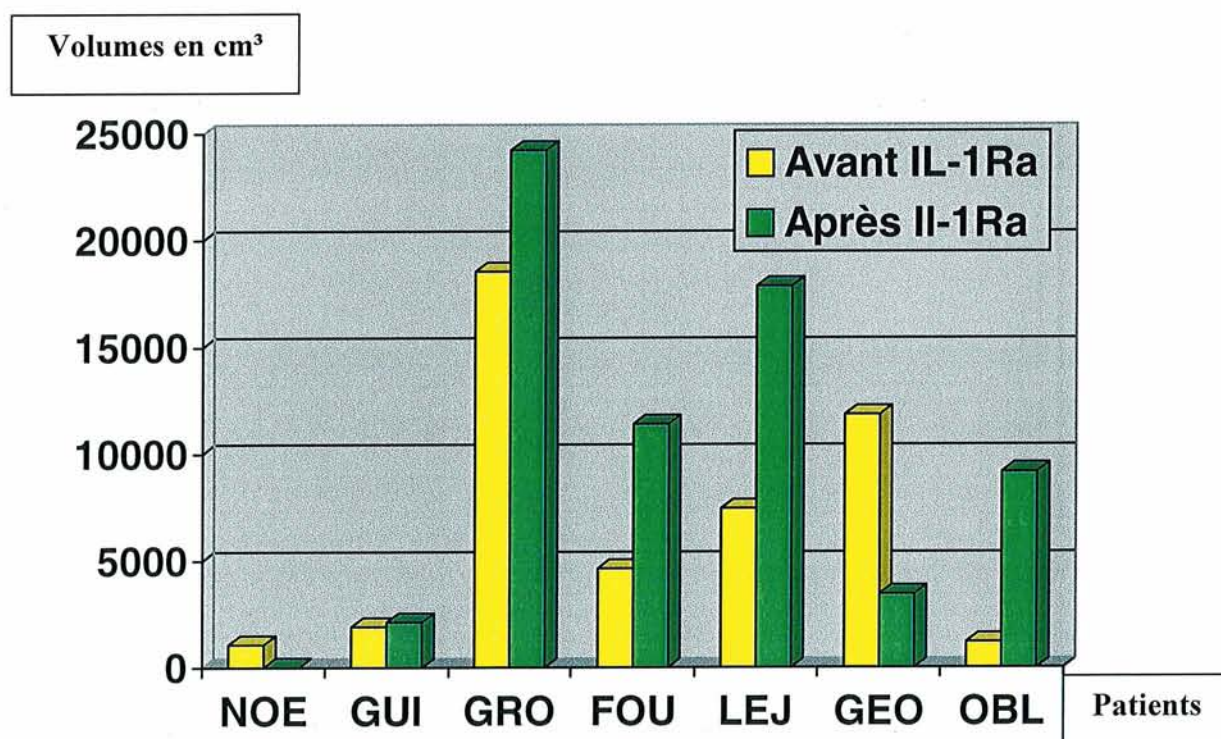


Graphique n°11 : Evolution de la moyenne des volumes de synovite active des 7 patients.

Tableau n°20: Volume de synovite active, lecture observateur 2, résultats en cm³.

Seuillage à 0,30%:

Volume de synovite active, seuil à 0,30%							
Dose IL-1Ra	50mg	150mg					
Patients	GRO	NOE	GUI	FOU	LEJ	GEO	OBL
VSR av 1	18546,06	1072,02	1912,15	4625,14	7451,28	11852,87	1200,31
2	14679,10	197,63	2735,10	4972,37	7797,67	11965,25	1257,81
Coef Var	16,45	97,39	25,04	5,11	3,21	0,66	3,30
VSR ap 1	24228,80	11,36	2114,20	11397,75	17851,16	3427,73	9168,70
2	21597,50	34,45	1443,01	10832,86	14748,18	2603,07	3239,01
Coef Var	8,12	71,25	26,68	3,59	13,46	19,33	67,58



Graphique n° 12 : Volume synovite active, seuil 0,30%; lecture observateur 2.

Comme nous l'avons remarqué pour le calcul de volume total, les résultats à 0,30% sont décevants du fait de la mauvaise reproductibilité (Tableau n°20).

Le coefficient de variation a des valeurs comprises entre 0,66 et 97,39 avec une valeur moyenne de $25,80 \pm 30,51$.

A 0,45%, la valeur moyenne est de $7,04 \pm 5,37$.

Le profil évolutif est quasi superposable à l'exception de GUI chez qui le volume de synovite augmente à 0,30% après IL-1Ra tandis qu'il diminue à 0,45 % (Graphique n°12).

Si l'on regarde l'évolution des chiffres moyens on observe la même progression, le volume passant de $6665,69\text{cm}^3 \pm 6539,45$ à $9742,81\text{cm}^3 \pm 8864,11$ après Kineret®, soit une augmentation de $3077,12\text{cm}^3$.

Ce chiffre est le triple de celui noté au seuil de 0,45%.

2.6.2 Evolution de l'épanchement :

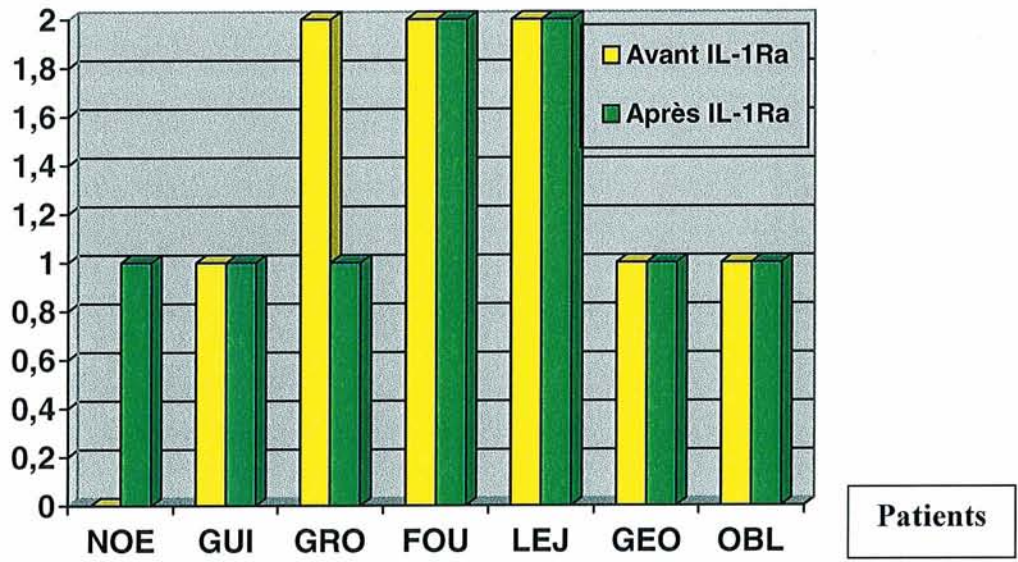
Nous donnons l'épanchement en fonction de son abondance de 0 à 3, 0 correspondant à une absence d'épanchement et 3 à un épanchement abondant.

Nous appliquons la cotation aux récessus latéraux et au cul-de-sac sous-quadricipital. Nous calculons un score global qui est égal à la somme des cotations des 3 régions divisée par 3.

Tableau n°21 : Evaluation de l'épanchement articulaire, lecture observateur 1.

Patients	Cul-de-sac	Recessus interne	Recessus externe	Score total
NOE avant	1	0	0	0
après	1	1	1	1
GUI avant	0	1	1	1
après	0	0	1	1
GRO avant	2	1	2	2
après	2	1	1	1
FOU avant	1	2	2	2
après	2	1	2	2
LEJ avant	2	2	2	2
après	2	1	2	2
GEO avant	1	2	1	1
après	1	2	1	1
OBL avant	1	1	1	1
après	1	1	2	1

Score total épanchement

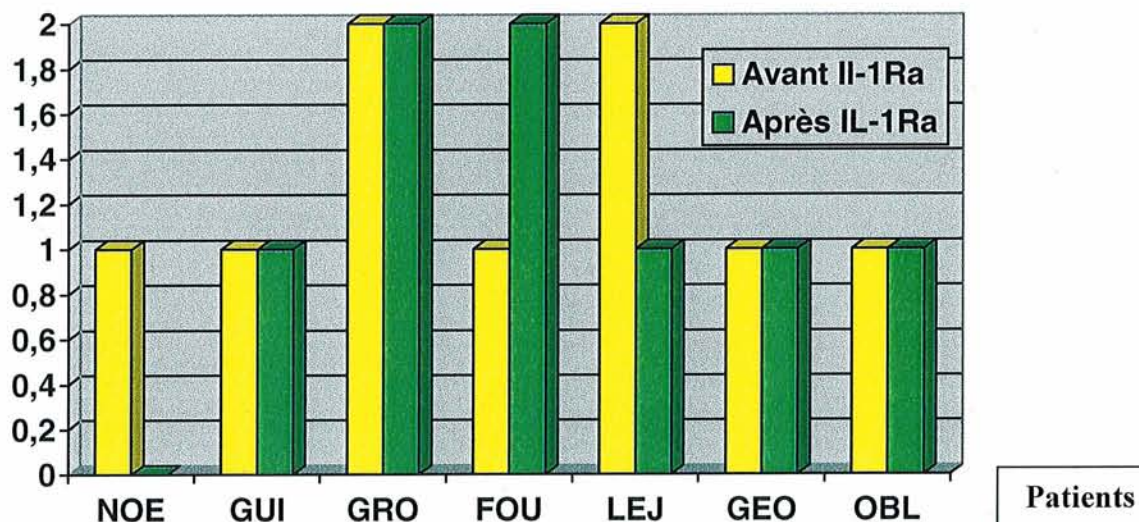


Graphique n°13 : Scores totaux épanchement articulaire, lecture observateur 1.

Tableau n°22 : Evaluation de l'épanchement articulaire, lecture observateur 2.

Patients	Cul-de-sac	Récessus interne	Récessus externe	Score total
NOE avant	1	1	1	1
après	1	1	0	0
GUI avant	1	2	1	1
après	1	0	2	1
GRO avant	3	2	2	2
après	3	2	2	2
FOU avant	1	2	2	1
après	1	2	3	2
LEJ avant	2	2	2	2
après	2	2	1	1
GEO avant	2	2	1	1
après	2	2	1	1
OBL avant	1	2	2	1
après	1	1	2	1

Score total épanchement



Graphique n°14 : Scores totaux épanchement artériel, lecture observateur 2.

L'analyse de l'évolution du score total permet 3 profils pour les 2 observateurs, à savoir : une augmentation du score dans un cas soit 14,28% pour les 2 observateurs; une stabilité dans 4 cas pour l'observateur 2 soit 57,28%, dans 5 cas pour l'observateur 1 soit 71,56% ; une diminution dans 2 cas pour l'observateur 2 soit 28,57%, dans 1 cas pour l'observateur 1 soit 14,28 % (Tableaux n° 21 et 22, graphiques n°13 et 14).

Pour l'observateur 2, la diminution est constatée pour LEJ et NOE, la stabilité pour : GUI, GRO, GEO et OBL tandis que l'augmentation est notée pour FOU.

Pour l'observateur 1, la diminution est observée pour GRO, la stabilité pour :FOU, GUI, GEO, LEJ et OBL et l'augmentation pour NOE.

Si on compare les moyennes, l'évolution est différente pour les 2 observateurs.

Pour l'observateur 1, la moyenne du score des épanchements des 7 patients reste stable à $1,28 \pm 0,48$ avant et après IL-1Ra.

Pour l'observateur 2, la moyenne passe de $1,28 \pm 0,48$ à $1,14 \pm 0,69$ après IL-1Ra. Il y a donc une diminution de 0,14.

C'est la seule fois que l'on remarque une différence entre les 2 observateurs pour l'évolution de moyennes avant et après IL-1Ra.

3 Discussion :

3.1 Population étudiée:

Le nombre de patients de l'étude est faible ($n=9$) par rapport au nombre inclus dans les études visant à évaluer l'efficacité et le coût des traitements conventionnels et par viscosupplémentation dans la gonarthrose ($n=253$ [117], $n=115$ [116]).

L'âge moyen de notre population est de $57,22 \pm 12,47$ ans.

Notre population est plus jeune de 5 à 9 ans par rapport aux population ayant bénéficié d'un traitement par viscosupplémentation lors d'études (66 ± 10) [117] ($62,5 \pm 12,1$) [116].

Dans notre étude la gonarthrose radiographique est de sévérité variable : 22% de stade 1, 33% de stade 2 et 44% de stade 3. Là encore ces données sont proches de celle de l'étude de Kahan concernant la viscosupplémentation [117] où l'on dénombrait 13% de stade 1, 33% de stade 2, 38% de stade 3 et 16% de stade 4. Dans notre population on ne compte pas de stade 4 car il représente un critère d'exclusion.

Si l'on reprend les moyennes des scores EVA et WOMAC initiaux, on a une EVA douleur à $61,85/100 \pm 21,12$, un WOMAC douleur à $66,31/100 \pm 16,56$, un WOMAC raideur à $69,14/100 \pm 19,89$ et un WOMAC fonction à $63,89/100 \pm 13,48$.

Si l'on compare avec l'étude de Kahan et al, on remarque que seule la valeur de l'EVA douleur est comparable ($61,1 \pm 13$). Les paramètres WOMAC sont moins élevés dans cette étude (douleur : $50\% \pm 16,2$; raideur : $45\% \pm 23,4$ et fonction : $45,5\% \pm 19,1$).

La population de l'étude anakinra présente un retentissement fonctionnel plus important de la gonarthrose avec des paramètres WOMAC supérieurs de 16 à 24%.

D'une manière synthétique, nous retiendrons que notre population est plus jeune, la sévérité de l'arthrose est identique mais avec un retentissement fonctionnel plus important que dans la littérature.

3.2 Réponse thérapeutique :

La diminution significative du WOMAC douleur à J4 chez nos 7 patients est retrouvée dans l'étude multicentrique des Professeurs Goupille et Chevalier portant sur 170 malades [115].

Une analyse post-hoc a montré une amélioration du WOMAC douleur dans le groupe anakinra 150mg comparativement au placebo ($p=0,05$ test de Wilcoxon). Par contre il n'y a pas de différence significative sur la variation moyenne du WOMAC entre l'anakinra et le placebo à M1, M2 et M3.

Dans la littérature certains auteurs ont évalué l'effet des injections de corticoïdes et de viscosuppléments dans la gonarthrose en suivant l'évolution du WOMAC à différents intervalles. Castro observe une réduction du WOMAC normalisé de $-7,04\%$ à 3mois d'une série de 5 injections de viscosupplément sur 26 patients et une augmentation négligeable de $+0,07\%$ après une injection de corticoïdes sur 23 patients [118].

Si l'on calcule la moyenne du WOMAC normalisé de notre population et son évolution à 3 mois, on observe une diminution de $-23,87\%$ ($51,60-27,73\%$).

On observe donc un effet 3 fois supérieur de l'anakinra sur le WOMAC par rapport à la viscosupplémentation dans la limite de l'effectif de 7 patients.

Cette supériorité d'effet se vérifie également en comparant nos données à celles de Caborn à S12 [117] concernant l'effet de la viscosupplémentation dans la gonarthrose.

Caborn observe une diminution significative à S12 des paramètres WOMAC douleur, fonction et EVA douleur ($-0,9\%$ $p=0,0071$; $-14,6\%$ $p=0,0006$; $-31,3\%$ $p<0,0001$).

Notre diminution de l'EVA douleur est proche (-29%) mais la diminution constatée pour les domaines WOMAC douleur et fonction est nettement plus importante ($-30,31\%$; $-27,24\%$). Mais nous ne disposons pas d'analyse statistique pour ces données.

Comparons également ces données à celles obtenues après injection d'un placebo. Karlsson et al étudie l'effet de 2 viscosuppléments en comparant les données de l'EVA et du WOMAC comparativement à un placebo à 3 mois [119].

Pour les 57 patients ayant reçu le placebo, l'EVA douleur baisse de -19% , le WOMAC douleur de $-3,9\%$ et le WOMAC fonction de $-12,6\%$. Bien qu'il existe une différence de taille des effectifs, l'effet de l'anakinra semble supérieur.

De ces données nous retiendrons donc que l'effet de l'anakinra semble supérieur à celui de la viscosupplémentation et des corticoïdes.

3.3 Evolution de la consommation de médicaments :

Notre population consomme dans 100 % des cas des antalgiques (de palier 1 ou 2) et/ou des AINS au cours de l'étude. Du fait de la différence d'effectif (n=7 dans l'étude anakinra et n=113 dans l'étude de Caborn [116]), ce chiffre peut être considéré comme voisin de celui observé au cours de l'étude sur la viscosupplémentation (81 %).

Caborn note que 98 % des patients maintiennent leur traitement antalgique et/ou AINS à S12.

Karlsson note un maintien de la consommation d'antalgiques de palier 1 dans 71% des cas à 26 semaines d'un traitement par viscosuppléments (n=153) [119].

Nous observons pour notre part 2 arrêts (LEJ et NOE) soit 71% de maintien de la consommation d'antalgiques à 3 mois.

A première vue l'anakinra aurait la même influence sur la consommation de médicaments que celle observée au cours d'un traitement par viscosuppléments à savoir une relative stabilité de la prise médicamenteuse mais avec deux restrictions : la première concerne le faible effectif de notre population et la deuxième concerne l'absence d'analyse statistique de nos données.

3.4 Effets indésirables survenus en cours d'étude :

Nous n'avons pas observé d'arthrite septique chez nos 7 patients.

Nous avons noté une réaction locale sous forme de douleur ou d'un épanchement dans 57% des cas. Ce qui est plus que lors d'injections de viscosuppléments (37,2%) [116] sous réserve bien sûr de la différence de taille des effectifs.

Nous attendions peut-être encore plus de réaction locales du fait de la fréquence des réactions cutanées observées lors des injections sous-cutanées d'anakinra [64].

3.5 Données IRM :

Les 2 observateurs ont analysé en aveugle de la chronologie les mêmes images réalisées sur le même imageur.

3.5.1 Evolution de l'inflammation synoviale :

Nous avons utilisé 3 outils pour évaluer l'inflammation synoviale : Un score semi-quantitatif, une évaluation volumique et une évaluation qualitative (% de synovite active ou chaude).

Le score semi-quantitatif a déjà été utilisé par Loeuille et al [108] ; le coefficient de variation est bon pour la reproductibilité intra et inter-observateur (0,90 ; $p < 0,001$ dans les 2 cas).

Le volume total de synoviale a été validé par Ostergaard [103] en tant que marqueur de l'activité de la PR. La technique a un coefficient de variation inter-observateur de 0,99.

Nous sommes les premiers à réaliser une étude cinétique sur un volume total, dans la littérature ce type d'étude n'a été fait que sur des régions d'intérêts [104].

Nous avons ainsi déterminé les zones d'activité importante (zones rouges ou de synovite active et zones bleues ou de synovite froide) et étudié leurs réactions après injection intra-articulaire d'IL-1Ra.

Loeuille et al a validé cette méthode sur une série de 15 patients souffrant de gonarthrose congestive débutante en montrant une corrélation inverse du volume de synovite active avec l'EVA douleur et l'indice algo-fonctionnel de Lequesne ($r = -0,43$; $r = -0,42$).

De plus les reproductibilité intra-observateur et inter-observateur sont très bonnes (0,94 ; $p < 0,0001$ et 0,97 ; $p < 0,0001$) [120].

Nous avons testé deux niveaux de seuillage 0,45 et 0,30%.

Ostergaard avait défini un seuil de 0,50% [99] en utilisant des séquences FLASH (190ms).

Nous avons utilisé des séquences plus longues et donc nous avons évalué deux niveaux de seuillage pour essayer d'obtenir la meilleure reproductibilité.

Nous retrouvons un seuil proche de celui d'Ostergaard : 0,45%. Au seuil de 0,30% le logiciel conserve beaucoup trop de structures extra-synoviales rehaussées par le Gd-DTPA. Le nettoyage manuel de l'observateur devient plus fastidieux et la reproductibilité intra-observateur plus mauvaise.

Dans l'ensemble la reproductibilité intra-observateur est acceptable, elle a été évaluée pour la mesure du volume total de la synoviale au seuil de 0.45% [121].

Pour l'observateur 1, elle est de 0.86 ± 0.84 ; pour l'observateur 2 de 6.30 ± 3.99 .

Par contre la reproductibilité inter-observateur est globalement plus mauvaise.

Cette reproductibilité inter-observateur a été évaluée pour les scores quantitatifs et semi-quantitatifs de la membrane synoviale ainsi que pour la mesure de l'épanchement.

- Pour le score semi-quantitatif, elle est de 18.41 ± 8.02 .
- Pour le volume total de synoviale, elle est de 17.42 ± 14.61 .
- Pour le volume de synovite active, elle est de 60.7 ± 37.81 .
- Pour le score de l'épanchement, elle est de 30.30 ± 50.99 .

Le coefficient de reproductibilité global moyen est donc de 31.71 ± 20.19 .

Ces mauvais résultats sont essentiellement dus à la différence d'entraînement à la lecture et à la segmentation d'images IRM des 2 lecteurs.

3.5.2 Pourquoi avoir étudié l'épanchement articulaire ?

Dans la PR Ostergaard a montré que les volumes de synoviale et de l'épanchement articulaire sont corrélés (coefficient de corrélation de Pearson à 0,904) [103].

Nous voulions ainsi étudier les variations de volume de l'épanchement après IL-1Ra après anakinra et les mettre en parallèle avec les variations de volume total de synoviale

Nous avons vu dans la partie résultats que les variations de volume total de synoviale et d'épanchement après IL-1Ra ne sont pas significatives, c'est pourquoi nous n'avons pas été au delà dans l'analyse statistique de ces résultats.

3.6 Comparaison des données cliniques, IRM et pharmacocinétiques :

3.6.1 Comparaison des données cliniques et IRM

a) Influence du score d'inflammation total initial sur la réponse clinique à J4 ?

Nous avons vu dans le chapitre résultats que nous obtenons une diminution significative du score semi-quantitatif après anakinra et que parallèlement à J4 nous observons une diminution significative de la moyenne des scores WOMAC douleur et fonction et de l'EVA douleur.

D'autres questions se posent comme l'influence de l'inflammation synoviale initiale mesurée par un score semi-quantitatif sur la réponse clinique à J4 ?

En observant les variations des paramètres cliniques sus-nommés des 7 patients, on peut individualiser 3 profils de répondeurs :

- GRO qui progresse (dose de 50mg d'anakinra reçue)
- NOE , FOU, LEJ, GUI et OBL qui s'améliorent de façon importante (dose de 150mg)
- GEO qui répond un peu moins bien (dose de 150mg)

Si on compare maintenant ces données avec les scores d'inflammation totale initiaux, on note :

- Des scores importants chez :GRO et FOU : 13, LEJ : 11, OBL : 8.
- Des scores moindres chez NOE : 6, GUI et GEO : 5.

Il ne semble pas y avoir de relation entre l'importance de l'inflammation initiale et la réponse clinique observée à J4. Cela mériterait d'être confirmé par une étude statistique portant sur une plus grande population.

A signaler que pour GRO, on peut retenir un effet dose, la dose d'anakinra reçue étant moindre par rapport aux autres patients et donc peut expliquer en partie la moins bonne réponse clinique constatée à J4.

b) Influence de l'épanchement articulaire initial sur la réponse clinique à J4 ?

Dans la littérature Lussier observe qu'après une première injection de viscosupplément, la réponse clinique est un peu moins bonne chez les patients présentant un épanchement. Il constate 71% d'amélioration et 7,3% d'aggravation en cas d'épanchement et 70% d'amélioration et 1,1% d'aggravation en l'absence d'épanchement. La différence est significative ($p=0,005$). L'effectif est de 366 patients [122].

Bien que nos variations du score d'épanchement ne soient pas significatives, nous avons voulu voir si on ne retrouvait pas un score d'épanchement plus important chez les moins bons répondeurs.

- Chez GRO le score est moyen, coté à 2.
- Chez GEO le score est plus faible à 1.
- Chez les meilleurs répondeurs le score est variable : NOE :0, GUI : 1, FOU : 2, LEJ : 1 et OBL : 1

Dans l'ensemble il ne semble pas y avoir d'influence du score d'épanchement initial sur la réponse clinique à J4. Là encore une étude statistique pourrait être réalisée sur un effectif plus important. La même réserve peut être émise concernant la dose moindre reçue par GRO.

3.6.2 Comparaison des données pharmacocinétiques et IRM :

- a) Rôle des données IRM de la synoviale initiales sur le temps de résidence plasmatique de l'IL-1Ra :

Nous avons constaté dans le chapitre résultats que 2 patients présentent un temps de résidence plasmatique de l'IL-1Ra supérieur aux autres : GUI et NOE.

Ces 2 patients possèdent des scores IRM d'inflammation totale les plus bas : GUI :5 et NOE :6.

Si l'on regarde les autres données IRM de ces patients, on s'aperçoit qu'ils possèdent également les volumes de synoviale et de synovite active les plus faibles.

- GUI : volume total : 3693,87cm³; volume de synovite active : 196,92cm³.
- NOE : volume total : 1888,54cm³ ; volume de synovite active : 170,41cm³.

Ces données suggèrent que plus le degré d'inflammation de la membrane synoviale est faible, plus le passage synovial est long, et plus le temps de résidence dans le compartiment plasmatique s'allonge.

Parmi les études s'intéressant à l'effet d'un médicament intra-articulaire sur la membrane synoviale [103], [109], [111], [112], [113], [114], aucune ne comporte des données pharmacocinétiques pouvant confirmer notre constatation.

- b) Rôle de l'épanchement initial sur le temps de résidence plasmatique de l'IL-1Ra :

Est-ce que l'épanchement articulaire peut ralentir la diffusion de la molécule de la cavité articulaire vers le compartiment plasmatique ?

Pour répondre à cette question reprenons les scores d'épanchement articulaire initiaux :

On distingue 2 groupes de patients :

- Ceux présentant un score modéré à 2 : GRO, FOU, LEJ.
- Ceux présentant un score faible ou nul : NOE : 0, GUI, GEO et OBL : 1.

On constate que les 2 patients présentant un temps de résidence prolongé dans le compartiment plasmatique de l'IL-1Ra ont les scores d'épanchement initiaux les plus bas.

Par contre pour les autres patients les valeurs sont variables, le score pouvant être modéré ou faible. Il ne semble pas qu'il ait d'effet de l'épanchement articulaire sur le passage trans-

synovial de la molécule. Là encore une analyse statistique pourrait être réalisée sur un effectif plus important.

3.7 Originalité et critique de ce travail :

3.7.1 Originalité :

L'originalité principale de ce travail repose sur l'évaluation de l'inflammation synoviale en IRM par 3 modalités : Score semi-quantitatif, quantitatif et qualitatif.

Pourquoi évaluer l'inflammation synoviale par des mesures de volume en IRM ?

Ostergaard a démontré que le volume synovial était le meilleur reflet de l'inflammation synoviale dans les rhumatismes inflammatoires [99].

Il a également prouvé que le volume synovial était corrélé significativement aux paramètres histologiques de l'inflammation ($p < 0,001$) [107].

Dans le cas de l'arthrose, Loeuille et al a validé les 3 méthodes d'évaluation IRM de l'inflammation synoviale sur 15 patients en montrant des corrélations avec des paramètres cliniques et histologiques [120].

Le volume de synovite active est inversement corrélé à l'EVA douleur et à l'indice de Lequesne ($r = -0,43$; $r = -0,42$), le volume de synovite chronique est bien corrélé à l'EVA douleur ($r = 0,61$, $p = 0,03$).

Aucune des 3 approches IRM n'est corrélée à la sévérité des lésions chondrales ou à la biologie (VS et CRP). Le score IRM total est corrélé avec le score histologique total d'inflammation de la membrane synoviale ($r = 0,55$; $p = 0,03$).

Les 3 méthodes d'évaluation de l'inflammation synoviale montrent d'excellentes reproductibilités intra-lecteur (0,94-1 ; $p < 0,0001$) et inter-lecteur (0,97-0,98 ; $p < 0,0001$) [120].

Nous sommes aussi les premiers à évaluer par IRM l'anakinra en intra-articulaire dans la gonarthrose dite « sèche » cliniquement.

Certains auteurs avaient déjà évalué un traitement intra-articulaire en étudiant la réaction de la synoviale après injection à différents intervalles de temps et par différents modalités en IRM :

Tableau n°23 : Récapitulatif des différentes études évaluant les traitements intra-articulaires par IRM

Médicaments	Effectif	Temps	Méthode IRM	Résultats
Acide osmique [111]	n=18	J0, M1	Volumique, seq T1 spin-écho et dynamique, seq FLASH	Diminution du volume à M1 (p<0,01) Pas de modification cinétique
Méthylprednisolone [109]	n=18	J0, J1, J7, J30 et J180	Volumique, seq spin-écho T1	Diminution volume à J1 et J7 (p<0,001)
Samarium [112]	n=18	S-1, M3	Volumique, seq T1 gradient d'écho	Pas de diminution significative à M3 (p=0,07)
SB-210396/CE 9.1 [103]	n=13	J0, S6	Dynamique , seq T1	Augmentation du rehaussement à S6

Ces études utilisent soit une technique volumique, soit dynamique voire les 2 combinées pour apprécier l'inflammation de la membrane synoviale (Tableau n°23).

Nous sommes bien les premiers à évaluer l'inflammation synoviale au cours d'une étude par 3 modalités différentes.

Nous évaluons la réaction de la membrane synoviale de façon précoce (36 heures après injection). Seul Ostergaard a réalisé une analyse plus précoce (24 heures après) [109].

Nous avons également réussi à montrer une diminution significative du score semi-quantitatif sur un effectif restreint de 7 patients.

3.7.2 Critique :

Le faible effectif (7 patients) est une des principales limites de ce travail. Un effectif plus important serait souhaitable pour confirmer l'impression d'effet anti-inflammatoire de la molécule.

L'autre point faible est représenté par la mauvaise reproductibilité inter-observateur des différents scores et volumes. Ces mauvais résultats s'expliquent par la différence d'expérience et d'entraînement des deux observateurs.

F CONCLUSION

L'arthrose est une affection qui touche le cartilage mais aussi la membrane synoviale.

L'IL-1 est la cytokine clé de la physiopathologie de la maladie.

Plusieurs modalités d'imagerie existent pour évaluer les lésions de l'arthrose. L'imagerie par résonance magnétique semble être la technique la plus à même d'établir une cartographie précise des lésions cartilagineuses mais aussi pour apprécier le degré d'inflammation synoviale associé.

Certains auteurs ont évalué l'action de traitements intra-articulaires dans l'arthrose et dans les rhumatismes inflammatoires grâce à l'IRM.

Des techniques quantitatives, semi-quantitatives et qualitatives ont été développées.

Nous avons mené un travail original par son étude IRM.

Nous avons utilisé une évaluation IRM avant et après traitement tri-modale.

Nous avons évalué l'inflammation synoviale avant et après injection intra-articulaire d'IL-1Ra par un score semi-quantitatif mesurant l'épaisseur de la synoviale dans cinq régions d'intérêts, par une évaluation volumique totale et par une évaluation qualitative du volume de synovite active.

Les résultats obtenus suggèrent un effet anti-inflammatoire de l'anakinra.

En effet, on observe une baisse du score semi-quantitatif moyen des 7 patients après injection statistiquement significatif (de $8,71 \pm 3,59$ à $7,42 \pm 3,25$; $p=0,031$, test de Wilcoxon).

Parallèlement on observe à J4 une diminution de la moyenne des scores WOMAC douleur, WOMAC fonction et EVA douleur ($p=0,0105$; $p=0,001$ et $p=0,006$; test de Wilcoxon).

Ces résultats méritent d'être confirmés sur un échantillon de patients plus important et d'être comparés à un placebo.

G ANNEXES

/ / Sup: Initiales: Visite #1 Formulaire #3
 Recherche GPM, HDQ du CHUQ
WOMAC (index d'ostéoartrite)
 Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index
 (Bellamy and al, 1988)

Instructions:
 1. Si vous placez votre X à l'extrémité gauche de la ligne alors vous indiquez que vous n'avez aucune douleur.
 2. Si vous placez votre X à l'extrémité droite de la ligne alors vous indiquez que votre douleur est extrême.
 3. Veuillez noter que:
 a) plus votre trait est vers la droite, plus votre douleur est importante.
 b) plus votre trait est vers la gauche, moins votre douleur est importante.

1. SECTION A DOULEUR		
Comment évaluez-vous votre douleur? (mm)		
1.1	lorsque vous marchez sur un terrain plat	<input type="text"/>
	aucune douleur	douleur extrême
1.2	lorsque vous montez et descendez des escaliers	<input type="text"/>
	aucune douleur	douleur extrême
1.3	la nuit lorsque vous êtes couché(e)	<input type="text"/>
	aucune douleur	douleur extrême
1.4	lorsque vous êtes assis ou couché(e)	<input type="text"/>
	aucune douleur	douleur extrême
1.5	lorsque vous vous levez debout	<input type="text"/>
	aucune douleur	douleur extrême

2. SECTION B RAIDEUR		
Quelle est la sévérité de votre raideur lorsque		
2.1	vous vous levez le matin?	<input type="text"/>
	aucune raideur	raideur extrême
2.2	Quelle est la sévérité de votre raideur après avoir été assis, couché ou vous êtes repéré plus tard le jour?	<input type="text"/>
	aucune raideur	raideur extrême

3. SECTION C INCAPACITÉ		
Quel degré de difficulté avez-vous lorsque:		
3.1	vous descendez les escaliers	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.2	vous montez les escaliers	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.3	vous vous relevez de la position assise	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.4	vous êtes debout	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.5	vous vous penchez vers l'avant	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.6	vous marchez sur un terrain plat	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.7	vous entrez et sortez de la voiture	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.8	vous allez magasiner	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.9	vous mettez vos bas	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.10	vous sortez du lit	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.11	vous enlevez vos bas	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.12	vous vous allongez au lit	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.13	vous entrez et sortez du bain	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.14	vous êtes assis	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.15	vous vous assoyez et vous vous relevez de la toilette	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.16	vous faites des travaux domestiques majeurs	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême
3.17	vous faites des travaux domestiques légers	<input type="text"/>
	aucune difficulté	difficulté extrême

Évaluateur: _____

Annexe n°1: Bellamy N, Buchanan WW, Goldschmith CH, Campbell J, Stit LWJ. Validation of WOMAC a health status instrument for mesasuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patient with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 1995; 15 : 1833-1840.

Date	Patient	D/G	Score inflammatoire synovial					Volume synovial seuil 0,45			
			ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4	ROI 5	VST	VSB	VSV	VSR
21/07/04	1	G	2,043	1,386	2,31	1,309	1,49	2427,3682	847,7783	1155,2734	424,3164
01/07/04	2	G	1,747	1	2,675	1,95	1,453	23173,4619	6178,1006	10660,6445	6334,7168
17/07/04	3	G	2,807	1,064	1,433	1,441	1,138	7280,127	1415,7715	2990,625	2873,7305
23/07/04	4	G	1,558	0,926	1,76	0,968	1,88	3006,3281	1579,8047	1293,6328	132,8906
16/07/04	5	D	2,827	2,053	3,876	1,763	1,53	21821,4638	686,3297	3340,9904	17794,1437
02/07/04	6	D	2,055	2,153	1,362	2,503	1,575	18148,7274	5407,334	7460,8612	5280,5328
15/07/04	7	G	1,981	2,341	1,08	3,757	1,31	5023,732	1578,9001	2001,6403	1443,1915
13/07/04	8	D	3,37	1,685	2,264	1,286	3,6	37960,7391	4130,8594	12087,2498	21742,63
09/07/04	9	D	2,065	1,682	2,013	6,563	3,014	17834,0874	3535,7323	4265,5087	10032,8465
08/07/04	10	D	1,392	2,289	1,602	1,808	1,447	13202,6939	6737,1559	5823,1049	642,4332
07/07/04	11	D	1,906	1,918	3,177	1,849	3,272	9856,9012	3503,5477	3063,8733	3289,4802
06/07/04	12	D	1,694	2,129	4,703	2,32	1,735	19767,0937	8847,4922	6291,3761	4268,2253
30/06/04	13	D	4,385	3,289	4,786	2,894	5,398	16121,7499	3616,7908	5607,8339	6987,1252
29/06/04	14	G	1,493	1,478	2,941	1,681	1,681	9178,1006	2129,0283	4934,2041	2114,8682

Annexe n°2 : Mesures score inflammatoire, volumes total et synovite active ; lecture 1

Date	Patient	D/G	Score inflammatoire synovial					Volume synovial seuil 0,45			
			ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4	ROI 5	VST	VSBS	VSV	VSR
21/07/04	1	G	1,049	0,889	1,591	2,554	1,651	1948,3643	1242,7979	641,2354	64,3311
01/07/04	2	G	2,33	1,22	1,105	4,967	2,542	28355,2246	13555,542	11744,5068	3055,1758
17/07/04	3	G	2,52	1,324	1,51	1,338	1,338	7654,6875	2657,959	3778,2715	1218,457
23/07/04	4	G	1,704	1,19	1,428	0,919	2,342	2362,2656	1831,2891	524,2969	6,6797
16/07/04	5	D	2,915	1,712	2,329	1,809	1,45	20825,8965	1519,4916	5366,423	13939,9818
02/07/04	6	D	2,122	1,591	1,326	2,008	0,753	12191,1621	5835,8002	4821,8536	1533,5083
15/07/04	7	G	1,427	1,947	1,416	1,682	1,869	4996,17	1581,0425	1969,1757	1445,9518
13/07/04	8	D	3,418	1,608	1,422	1,357	1,242	31502,8381	6944,046	13318,634	11240,1581
09/07/04	9	D	1,261	1,249	1,142	2,497	1,894	17753,1433	5246,1109	5565,9847	6941,0477
08/07/04	10	D	1,648	1,897	1,15	1,245	1,671	13076,1795	799,2859	1929,4815	10347,4121
07/07/04	11	D	1,222	1,39	1,561	2,148	1,519	8303,648	4220,9034	2625,1221	1457,6225
06/07/04	12	D	2,061	1,499	2,256	1,19	2,048	20975,4848	9173,912	6826,3874	4975,1854
30/06/04	13	D	1,94	1,663	1,774	3,452	1,659	15040,5121	1989,8987	5804,6722	7245,9412
29/06/04	14	G	1,554	0,89	1,7	1,506	1,54	9054,6875	3989,502	4530,7617	534,4238

Annexe n°3: Mesures score inflammatoire, volumes total et synovite active; lecture 2

H BIBLIOGRAPHIE

1 Laurence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH et al. Prevalence estimates of the arthritis and selected musculoskeletal diseases in the United States. *Arthritis and Rheum* 1998 ; 41 : 778-799.

2 Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of the knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis and Rheum* 1987 ; 30 : 914-918.

3 Carter H, Bendadan S, Chevallier J, Françon A, Paolaggi JB. La morbidité rhumatismale observée dans leur activité de consultation par les médecins rhumatologues appartenant au réseau épidémiologique de la Société Française de Rhumatologie. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1986 ; 53 : 325-329.

4 Gabriel SE. Update on the epidemiology of the rheumatic diseases. *Curr Opinion Rheum* 1996 ; 8 : 96-100.

5 Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation de l'effet Structuromodulateur de la Diacerhéine dans la Coxarthrose. *Arthritis and Rheum* 2001 ; 44 : 2539-2547.

6 Vignon E. Physiopathologie de l'arthrose 1978 ; 28 : 1179-1196.

7 US Department of Health and human Services. CDC: prevalence and impact of arthritis among women – united States, 1989-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995 ; 44 : 329-334.

8 Mazières B, Tressol-Verrouil. Généralités sur l'arthrose. *Encycl Méd Chir, Appareil Locomoteur*, 14-003-C-10, 1997, 12p.

9 Kallman DA, Wigley FM, Scott WW, Hochberg MC, Tobin JD. New Radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand: reliability for determining prevalence and progression. *Arthritis and Rheum* 1989 ; 32 : 1584-1591.

-
- 10 Oliviera SA, Felson DT, Reed JL, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1134-1141.
- 11 Zhang Y, Niu J, Kelly –Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among elderly: the framingham study. *Am J Epidemiol* 2002 ; 156 : 1021-1027.
- 12 Kellgren JH, Moore R. Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *Br Med J* 1952 ; 1 : 181-187.
- 13 Chandler CL, Spector TD. Oestrogens, joint disease and cartilage. *Ann Rheum Dis* 1991 ; 50 : 139-140.
- 14 Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kennel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 525-532.
- 15 Newitt M, Xu L, Zhang Y, Yu W, Lui L, Lane N, et al. Chinese in Beijing have a very low prevalence of hip OA compared to US caucasians. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : S171.
- 16 Levy E, Ferme A, Perocheau D, Bono I. Les coûts socio-économiques de l'arthrose en France. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1993 ; 60 : 63S-67S.
- 17 Van Vasse JL, Van romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiologic osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989 ; 48 : 271-280.
- 18 Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examinations Survey (HANES I) : evidence for an association with overweight, race, and physical demands on work. *Am J Epidemiol* 1988 ; 128 : 179-189.

19 Bremner JM, Lawrence JS, Miall WE. Degenerative joint disease in a jamaican rural population. *Ann Rheum Dis* 1968 ; 27 : 326-332.

20 Felson DT. Epidemiology of the rheumatic diseases. In: Mc Carthy DJ, Koopman WJ eds. *Arthritis and allied conditions*. 2 vol. Philadelphia: Lea and Febiger 1993 : 17-47.

21 Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1998 ; 10 : 1-28.

22 Davis MA, Ettinger WH, Heuhaus JM, Cho SA, Hauck WW. Sex differences in osteoarthritis of the knee : the role of obesity. *Am J Epidemiol* 1988 ; 127 : 1019-1030.

23 Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women : the Chingford study. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 1118-1123.

24 Leonardelli J, Catanzariti L. La synoviale normale ; données morphologiques et histophysiologiques. *Lille Médical* 1971 ; 16 : 277-284.

25 Delbarre F, Basset F, Guiraudon C. La biopsie synoviale du genou, indications, intérêts et résultats. *Rev Prat* 1966 ; 16 : 3193-3204.

26 Souteyrand-Boulenger JD, Amouroux J. La synoviale et le fluide synovial à l'état normal et pathologique. *La Nouvelle Presse Médicale* 1973 ; 11 : 331-336.

27 Barland P, Novikoff AB, Hamerman D. Electron microscopy of the human synovial membrane. *J Cell Biol* 1962 ; 14 : 207.

28 Maibach E. Histochemical study of the synovial membrane as a contribution to the problems of origin of synovial fluid. *Acta Anat* 1953 ; 17 : 175-200.

29 Barland P, Smith C, Hamerman D. Localization of hyaluronic acid in synovial cells by radiautoradiography. *J Cell Biol* 1968 ; 37 : 13-27.

30 Cooper NS, Soren A, MC Ewen C, Rosenberg JL. Diagnostic specificity of synovial lesions. *Human Pathology* 1981 ; 12 : 314-328.

31 Goldenberg DL, Cohen AS. Synovial membrane histopathology in the differential diagnosis of rheumatoid arthritis, gout, pseudogout, systemic lupus erythematosus, infectious arthritis and degenerative joint disease. *Medecine* 1978 ; 57 : 239-251.

32 Haraoui B, Pelletier JP, Cloutier JM, Faure PM, Martel-Pelletier J. Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 153-162.

33 Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Howell DS, Pelletier JP. Human rheumatoid arthritic cartilage and its neutral proteoglycan-degrading proteases : the effect of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1985 ; 28 : 495-412.

34 Ayral X, Mayoux-Benhamou A, Dougados M. Proposed scoring system for assessing synovial membrane abnormalities at arthroscopy in knee osteoarthritis. *British J Rheumatol* 1996 ; 35 (suppl 3) : 14-17.

35 Linblad S, Hedford E. Intraarticular variation in synovitis. *Arthritis and Rheum* 1985 ; 28 : 977-986.

36 Baeten D, Demetter P, Cuvelier C, Van den Bosch F, Kruithof E, Van Damme N, Verbruggen G, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Comparative study of the synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 945-953.

-
- 37 Dorfmann H. Indications et résultats de l'arthroscopie. *Concours Méd* 1976 ; 98 : 1560-1566.
- 38 Kristic RV. Atlas d'histologie générale. Ed Masson 1988 : 172.
- 39 Le Goff P. Gonarthrose. *Encycl Méd Chir, Paris, Appareil locomoteur*, 14325 A 10, 3-1979.
- 40 Maquet P. Biomécanique du genou. Application à la pathogénie et au traitement chirurgical de la gonarthrose. Springer-Verlag édit Berlin, New York, 1977, 1 vol.
- 41 Westacott CI, Sharif M. Cytokines in osteoarthritis : mediators or markers of joint destruction ? *Semin Arthritis Rheum* 1996 ; 25 : 254-272.
- 42 Pelletier JP, Roughley PJ, DiBattista JA, McCollum R, Martel-Pelletier J. Are cytokines involved in osteoarthritic pathophysiology ? *Semin Arthritis Rheum* 1991 ; 20 (suppl 2) : 12-25.
- 43 Osborne KD, Trippel SB, Martin HJ. Growth factor stimulation of adult cartilage. *J Orthop Res* 1989 ; 7 : 35-42.
- 44 Mc Quillan DJ, Handley CJ, Robinson HC. Control of proteoglycan synthesis. *Biochem J* 1986 ; 237 : 741-747.
- 45 Peyron J, stanescu V. Cartilage articulaire normal de l'adulte. Anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement. Editions techniques. EMC (Paris France), Appareil locomoteur, 14-003-A-10, 1994.

46 Mow WC, Setton LA, Guilak F, Ratcliffe A. Mechanical factors in articular cartilage and their role in osteoarthritis in : Kuettner KE, Goldberg VM eds. Osteoarthritic disorders: workshop, Monterey, California, april 1994. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont 1995 ; 147-171.

47 Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis: insulin, IGF-1, growth hormone. J Rheumatol 1990 ; 17 : 1217-1221.

48 Diarello C. Biology of IL-1. Faseb J 1988 ; 2 : 108-115

49 Dayer JM. Evidence for the biological modulation of IL-1 activity : The role of IL-1Ra. Clin Exp Rheumatol 2002 ; 20 (Suppl. 27) : S14-S20.

50 Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K, Balavoine JF, Dayer J-M, Macdonald HR. A urine inhibitor of interleukin 1 activity affects both interleukin-1 α and 1 β but not tumor necrosis factor α . J Immunol 1987 ; 139 : 1541-1545.

51 Prieur AM, Kaufmann MT, Griscelli C, Dayer JM. Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenil chronic arthritis. Lancet 1987 ; II : 1240-1242.

52 Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, Joslin FG, Dripps DJ, Heimdal PL. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. Nature 1990 ; 343 : 336-340.

53 Eisenberg SP, Evans RJ, Arend WP, et al. Primary structure and fonctionnal expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist. Nature 1990 ; 343 : 341-346.

54 Lebsack ME, Paul CC, Bloedow DC, et al. Subcutaneous IL-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1991 ; 34 (Suppl) : S67.

55 Campion GV, Lebsack ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano MA. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1092-1101.

56 Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996 ; 87 : 2095-2147.

57 Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998 ; 16 : 457-499.

58 Van de Loo AA, Van den Berg WB. Effects of murine recombinant interleukin-1 on synovial joints in mice: measurement of patellar cartilage metabolism and joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 1990 ; 49 : 238-245.

59 Horai R, Saijo S, Tanioka H, Nakae S, Sudo K, Okahara A, et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med* 2000 ; 191 : 313-320.

60 Van Den Berg WB. Uncoupling of inflammatory and destructive mechanisms in arthritis. *Sem arthritis Rheum* 2001 ; 30 (Suppl 2) : 7-16.

61 Bendele A, McAbee T, Sennello G, Frazier J, Chlipala E, McCabe D. Efficacy of sustained blood levels of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of arthritis: comparison of efficacy in animal models with human clinical data. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 498-506.

62 Joosten LA, Helsen MM, Van De Loo FA, Van Den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF α , anti-IL-1 α/β , and IL-1Ra. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 797-809.

63 Kineret [package insert]. Thousand Oaks (CA) : Amgen Inc. ; 2001.

64 Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 2196-2204.

65 Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weiblat ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of atwenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 614-624.

66 Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), i patients with rheumatois arthritis: a large, international ,multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 927-934.

67 Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 2196-2204.

68 STN 103950, anakinra for use in the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical Review of Biologic Licensing Application. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b1_02_Amgen-cber.pdf. Accessed June 2 , 2003.

69 Fleischmann R, Tesser J, Schechtman J, Sun G. Safety of anakinra (interleukin-1 receptor antagonist in rheumatoid arthritis (RA) subjects with potential high risk for infection. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 (Suppl 9) : S343.

70 Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis : extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2838-2846.

71 interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis : radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2002 ; 43 : 1001-1009.

72 Schergy WJ, Cohen S, Greenwald M, Coddling C, Nash P, Haraoui B, et al. Anakinra (Kineret) inhibits the progression of radiographically measured joint destruction in rheumatoid arthritis. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Program* 2002 : 318-319.

73 Schergy WJ, Cohen S, Greenwald M, Coddling C, Nash P, Haraoui B, et al. Anakinra (Kineret) inhibits the progression of radiographically measured joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 (Suppl 1) : 273.

74 Schiff MH, Bulpitt K, Weaver AA, Genovese MC, Cohen S, Furst D, et al. Safety of combination therapy with anakinra and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 (Suppl 9) : S79.

75 Genovese M, Cohen S, Moreland L, Lium D, Liu T, Newmark R, et al. A randomized double blind controlled study evaluating the safety and efficacy of etanercept vs. etanercept plus anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 (Suppl 1) : 66.

76 Schiff MH, Keystone EC, Gibofsky A, Markenson JA, Weaver A, Whitmore J, et al. An evaluation of the use of anakinra by rheumatoid arthritis patients previously treated with a TNF inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 (Suppl 1) : 186.

77 Cohen SB. The use of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2004 ; 30 : 365-380.

78 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. Recommendations de l'EULAR 2003: approche thérapeutique de la gonarthrose fondée sur les niveaux de preuve. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 1145-1155.

79 Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee. A double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2339-2348.

80 Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs* 1997 ; 53 : 98-108.

81 Maheu M. Traitements Intra-articulaires dans la Gonarthrose par les Rhumatologues : Enquête sur leur usage. Résultats de l'enquête nationale T.I.G.R.E. *Rélexions rhumatologiques* 2004 ; N° spécial : 3-11.

82 Dougados M. La Mesure. Méthode d'évaluation des affections rhumatismales. Expansion scientifique Française Ed Paris 1997 : 149-151.

83 Pouchot J, Joubert JM, Bono I. Apport des instruments de mesure d'incapacité fonctionnelle et de qualité de vie dans l'arthrose. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1995 ; 62 : 23S-26S.

84 Conrozier T, Tron AM, Mathieu P, Vignon E. Quantitative assessment of radiographic normal and osteoarthritic hip joint space. *Osteoarthritis Cartil* 1995 ; 3 (Suppl A) : 81-87.

85 Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957 ; 16 : 494-502.

86 McCrae F, Shouls J, Dieppe P, Watt I. The scintigraphic assessment of osteoarthritis of the knee joint. *Ann Rheum Dis* 1992 ; 51 : 938-942.

87 Loeuille D, Olivier P, Mainard D, Gillet P, Netter P, Blum A. MRI of normal and osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 963-975.

88 Gylys-Morin DM, Hajek PC, Sartoris DJ, Resnick D. Articular cartilage defects : detectability in cadaver knees with MR. *Am J Roentgenol* 1987 ; 148 : 1153-1157.

-
- 89 Reiser MF, Bongar TZ, Erlemann R, Strobe LM. Magnetic resonance in cartilaginous lesions of the knee joint with three-dimensional gradient-echo imaging. *Skeletal radiol* 1988 ; 17 : 465-471.
- 90 Lehner KB, Rechl HP, Gmeinwieser JK, Heuck AF. Structure, function and degeneration of bovine hyaline cartilage assessment with MR imaging in vitro. *Radiology* 1969 ; 170 : 495-499.
- 91 Beltran J, Caudill JL, Herman L, Kantor S, Hudson P, Noto A, Baran A. Rheumatoid Arthritis: MR Imaging manifestations. *Radiology* 1987 ; 165 : 153-157.
- 92 Konig H, Sieper J, Wolf KJ. Rheumatoid arthritis : evaluation of hypervascular and fibrous pannus with dynamic MRI enhanced with Gd-DTPA. *Radiology* 1990 ; 176 : 473-477.
- 93 Kursunoglu-Brahme S, Riccio T, Weisman M, Resnick D, Zvaifler-Sanders M, Fix C. Rheumatoid knee: Role of Gadopentate-enhanced MR Imaging. *Radiology* 1990 ; 176 : 831-835.
- 94 Prayssac A, Railhac JJ, Richardi G, Adam PH, Galy-Fourcade D, Paul JL, Sans N. Imagerie des cartilages fémorotibiaux par IRM. Le genou post traumatique et dégénératif. Bard H, drapé JL, Goutallier D, Laredo JD. Sauramps médical, Edit., Paris 1997 : 49-61.
- 95 Olivier C, Watt I. Intravenous MRI contrast enhancement of inflammatory synovium: A dose study. *BJR* 1996 ; 35 : 31-35.
- 96 Drape JL, Thelen P, Gay-Depassier P, Silbermann O, Benacerraf R. Intraarticular diffusion of Gd-DOTA after intravenous injection in the knee : MRI evaluation. *Radiology* 1993 ; 188 : 227-234.

97 Winalski C, Aliabadi P, Wright R, Shortkroff S, Sledge C, Weissman B. Enhancement of joint fluid with intravenously administered Gadopentate Dimeglumine: technique, rationale, and implications. *Radiology* 1993 ; 187 : 179-185.

98 Reiser MF, Bongar TZ, Elermann R, Schneider M, Pauly T, Sittke H, Peters PE. Gadolinium DTPA in Rheumatoid arthritis and related diseases: first results with dynamic magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiology* 1989 ; 18 : 591-597.

99 Ostergaard M, Lorenzen I, Henriksen O. Dynamic Gadolinium-enhanced MR Imaging in active and inactive immunoinflammatory gonarthrosis. *Acta radiologica* 1994 ; 35 : 275-281.

100 Ostergaard M, Klarklung M, Hansen M, Stoltenberg M, Lorenzen I, Henriksen O. Quantitative assessment of the synovial membrane in the rheumatoid wrist. *BJR* 1996 ; 35 : 965-971.

101 Peterfy CH. MRI in the assessment of synovium and cartilage. *BJR* 1996 ; 35 : 3-5.

102 Clunie G, Hall-Craggs M, Paley M, King A, Wilkinson I, Ell P, Edwards J. Measurement of synovial lining volume by MRI of the knee in chronic synovitis. *Ann Rheum Dis* 1997 ; 56 : 526-534.

103 Ostergaard M, Gideon P, Henriksen O, Lorenzen I. Synovial volume. A marker of disease severity in rheumatoid arthritis, quantification by MRI. *Scand J Rheumatol* 1994 ; 23 : 197-202.

104 Veale DJ, Reece RJ, Parsons W, et al. Intra-articular primatised anti-CD4 : efficacy in resistant rheumatoid knees. A study of combined arthroscopy, magnetic resonance imaging, and histology. *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58 : 342-349.

105 Fernandez-Madrid F, Karvonen R, Teitge R, Miller P, Negendank W. MR features of osteoarthritis of the knee. *MRI* 1994 ; 12 : 703-709.

106 Fernandez-Madrid F, Karvonen R, Teitge R, Miller P, An T, Dank W. Synovial thickening detected by MRI in osteoarthritis of the knee confirmed by biopsy as synovitis. MRI 1995 ; 13 : 177-183.

107 Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Hjorth-Jensen C, Lorenzen I. MRI determined synovial membrane and joint effusion volumes in Rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 1856-1867.

108 Toussaint F. Thèse : Etude IRM, macroscopique et anatomopathologique de la membrane synoviale au cours de l'arthrose 2000.

109 Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Toussaint F, Champigneules J, Mainard D, Blum A, Rat AC, Pourel J, Netter P, Gillet P. Evaluation of the synovial membrane in OA knee. Arthritis Rheum 2005.

110 Ostergaard M, Stoltenberg M, Gideon P, Sorensen K, Henriksen O, Lorenzen IB. Changes in Synovial Membrane and Joint Effusion Volumes After Intraarticular Methylprednisolone. Quantitative Assessment of Inflammatory and Destructive Changes in Arthritis by MRI. The Journal of Rheumatol 1996 ; 23 : 1151-1161.

111 Ostergaard M, Stoltenberg P, Gideon P, Wieslander S, Sonne-Holm S, Kryger P, Sonne M. Effect of Intrarticular Osmic Acid on Synovial Membrane Volume and Inflammation, Determined by Magnetic Resonance Imaging. Scand J Rheumatol 1995 ; 24 : 5-12.

112 Leicht R, Walker E, Hillard AE. The Rheumatoid Knee before and after Arthrocentesis and Prednisolone Injection: Evaluation by Gd-Enhanced MRI. Clinical Rheumatology 1996 ; 15 : 358-366.



113 Clunie GPR, Wilkinson ID, Lui D, Hall-Craggs MA, Paley MN, Edwards JCW and Ell PJ. Changes in articular synovial lining volume measured by magnetic resonance in a randomized, double-blind, controlled trial of intra-articular samarium-153 particulate hydroxyapatite for chronic knee synovitis. *Rheumatology* 1999 ; 38 : 113-117.

114 Alonzo-Ruiz A, Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Saez F, Ignacio Pijoan J, Ruiz-Lucea E, Aretxabala I and Rios G. Efficacy of Radiosynovectomy of the Knee in Rheumatoid Arthritis : Evaluation with Magnetic Resonance Imaging. *Clin Rheumatol* 1999 ; 17 : 277-281.

115 Goupille Ph, Giraubeau B, Conrozier Th, Marliere J, Kiefer Ph, Chevalier X. Safety and Efficacy of Intra-articular Injection of IL-1Ra (IL-1 Receptor Antagonist) in Patients with Painful Osteoarthritis of the Knee: a Multicenter, Double Blind Study. *ACR/ARHD Annual Scientific Meeting Program* 2002, 696-697.

116 Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C, Synvisc 901 Study Group. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004; 31 : 333-343.

117 Kahan A, Lleo P.L., Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of hylan GF-20 vs conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 276-281.

118 Castro C, Font P, Munoz E, Frias G, Caracuel MA, Vacas J, Perez V, Escuedo A, Lopez P, Collantes E. Efficacy and safety of intra-articular hialuronic acid compared (HA) to steroid injections in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl III): 488.

119 Karlsson J, Sjögren LS and Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology* 2002; 41: 1240-1248.

120 Chary-Valckenaere I, Goebel JC, Champigneulle J, Rat AC, Dintinger H, Toussaint F, Pinzano-Watrin A, Blum A, Netter P, Gillet P, Pourel J, Loeuille D. Evaluation IRM par 3 approches différentes de l'inflammation synoviale dans la gonarthrose : comparaison aux données macroscopiques ,microscopiques et cliniques. Abstract soumis à la SFR 2005.

121 Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Goebel JC, Dintinger H, Rat AC, Blum A, Kiefer P, Appleton B, Pourel J, Chevalier X. L'évaluation de l'inflammation synoviale par IRM, avant et après une injection intra-articulaire d'IL-1Ra (anakinra) chez 7 patients souffrant de gonarthrose, suggère un effet anti-inflammatoire de l'IL-1Ra.

122 Lussier A, Cividino A, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ et De Médicis R. La viscosupplémentation par l'hylane dans le traitement de l'arthrose : résultats de l'expérience clinique au Canada. *The Journal of Rheumatology* 1996 : 23 :9.

VU

NANCY, le **15 septembre 2005**

Le Président de Thèse

Professeur J. POUREL

NANCY, le **16 septembre 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **21 septembre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE:

To explore the potential effect of one single intra-articular injection of IL-1Ra (anakinra) in 7 patients with knee osteoarthritis we evaluate with MRI synovial inflammation before and after injection. Visual Analog Scale for pain and WOMAC were recorded at day 0, 1, 4, week 4, 8 and 12. Synovial membrane inflammation was evaluated by MRI on a 1,5 T scanner. Sagittal 3D-FGRE fat-suppressed and axial SE fat-suppressed sequences were performed before and after contrast agent injection in order to evaluate synovial inflammation according three different manners: MRI total score, evaluation of the synovial membrane volume and percentage of active synovial membrane. The joint effusion was also graded as mild, moderate or severe on T2-weighted sequence. The pharmacokinetic data obtained at 0h, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h, 36h and 48h after intra-articular injection were presented in terms of maximal concentration and maximal time of residence in blood.

IL-1Ra reduced the MRI total score from $8,71 \pm 1,38$ to $6,71 \pm 0,97$ 36h after intra-articular injection . No statistical significant change were noted on synovial membrane volume, percentage of active synovial membrane and joint effusion scores.

These results suggest an anti-inflammatory effect of IL-1Ra on MRI total synovial score performed at 36 hours, parrallel to a clinical improvement observed at day 4.

TITRE EN ANGLAIS:

MRI evaluation of the synovial membrane after a single intra-articular injection of IL-1Ra (anakinra) in 7 patients with osteoarthritis of the knee suggest an anti-inflammatory effect of IL-1Ra.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2005

MOTS CLES:

Membrane synoviale

Arhrose

IRM

Anakinra

ADRESSE DE L'UFR:

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
