



**HAL**  
open science

# Facteurs pronostiques de l'évolution de la santé perçue dans l'arthrose symptomatique de hanche et de genou : analyses de la cohorte KHOALA

Maud Wieczorek

► **To cite this version:**

Maud Wieczorek. Facteurs pronostiques de l'évolution de la santé perçue dans l'arthrose symptomatique de hanche et de genou : analyses de la cohorte KHOALA. Santé publique et épidémiologie. Université de Lorraine, 2019. Français. NNT : 2019LORR0182 . tel-02518244

**HAL Id: tel-02518244**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02518244>**

Submitted on 25 Mar 2020

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

# Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

## Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »**

par **Maud WIECZOREK**

**Facteurs pronostiques de l'évolution de la santé perçue dans l'arthrose  
symptomatique de hanche et de genou :  
analyses de la cohorte KHOALA**

**Le 29 Novembre 2019**

### Membres du jury :

<b>Rapporteurs :</b>	<b>Monsieur Hervé DEVILLIERS</b>	PU-PH, UMR 1231, Inserm, Université de Bourgogne, Dijon
	<b>Monsieur Jérémie SELLAM</b>	PU-PH, UMRS 938, Centre De Recherche Saint Antoine, Sorbonne Université, Paris
<b>Examineurs :</b>	<b>Madame Hélène JACQMIN-GADDA</b>	DR, U1219 Centre Inserm Bordeaux Population Health, Université de Bordeaux, Bordeaux
	<b>Madame Emmanuelle LERAY</b>	PR, EA 7449 REPERES, EHESP, Université de Rennes, Rennes
	<b>Madame Anne-Christine RAT</b>	PU-PH, EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine, Nancy, <b>directrice de thèse</b>
	<b>Madame Christine ROTONDA</b>	EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine, Nancy, <b>co-directrice de thèse</b>
<b>Membre invité :</b>	<b>Monsieur Francis GUILLEMIN</b>	PU-PH, EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine, Nancy

---

**EA 4360 APEMAC « Adaptation, mesure et évaluation en santé. Approches interdisciplinaires »**

Faculté de Médecine de Nancy, Université de Lorraine, 9 avenue de la Forêt de Haye, CS 50184,  
54505, Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

**Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP**

## Remerciements

Parce que la thèse n'est pas seulement un travail personnel, j'aimerais ici remercier toutes les personnes ayant contribué, chacune à leur manière, à l'aboutissement de ce travail.

Je remercie tout particulièrement mes deux directrices de thèse, le Professeur Anne-Christine Rat et le Docteur Christine Rotonda. Je vous remercie toutes les deux sincèrement pour votre confiance, votre soutien et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard. Votre complémentarité et votre optimisme ont été des atouts non négligeables durant mon année de Master et ma thèse.

Mes remerciements s'adressent aussi au Professeur Francis Guillemain. Merci pour votre disponibilité, vos précieux conseils et pour la confiance que vous m'avez accordée en m'intégrant à différents projets. Je vous en suis profondément reconnaissante.

Je tiens également à remercier l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de lire, analyser et juger cette thèse. Messieurs les Professeurs Jérémie Sellam et Hervé Devilliers et Mesdames les Docteurs Hélène Jacqmin-Gadda et Emmanuelle Leray, vos connaissances et vos remarques fructueuses permettront d'enrichir ce travail.

Merci aux membres de mon comité de suivi de thèse, le Docteur Hélène Jacqmin-Gadda et le Professeur Athanase Benetos pour le temps qu'ils m'ont consacré et leurs suggestions au cours de la réalisation de ce travail.

Merci au Réseau doctoral en santé publique animé par l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique pour sa participation financière à mes formations.

Je ne peux évidemment pas oublier tous mes collègues du CIC-EC et de l'Ecole de Santé Publique. Merci à vous tous pour votre sympathie au quotidien.

Je remercie en particulier :

Les membres actuels et passés de l'équipe KHOALA : Willy, Sandrine, Alpha, Jean-Marc, Nicole, Hakima

Amandine VG : pour ton amitié, tes conseils avisés aussi bien sur les plans professionnel que personnel et nos pauses caféinées ô combien salvatrices

Samia : pour tes petites attentions, ton sourire à toutes épreuves, ta gentillesse et ton soutien sans faille

Emilie, Sandrine, Laurence, Sylvie : pour votre écoute, vos encouragements, vos attentions sucrées, nos déjeuners animés et remplis de bonne humeur

Laëtitia R : pour ton humour et ton grain de folie salutaires

Florian, mon colocataire du 258 Allée du Lunévillois : pour m'avoir supportée (dans les deux sens du terme !) pendant 2 ans. Malgré tes blagues pas toujours drôles, tu as su égayer mes journées de travail

Morgane, Annabelle, Amandine V et Justine, mes (ex) co-doctorantes : pour nos partages d'expérience et nos discussions réconfortantes dans les moments un peu moins drôles de nos thèses

Un grand merci aussi à mes amis les plus proches.

A Mathilde et Olivia : de la rentrée au CP à la soutenance de thèse, vous aurez été présentes à chaque étape de ma vie personnelle et professionnelle.

La suite au prochain épisode ... et longue vie à notre amitié qui m'est si précieuse !

A Simon : pour tes encouragements, ta capacité à tout tourner en dérision et à me faire relativiser les situations les sombres à mes yeux. Sans toi cette « TSP » n'aurait sans doute pas été la même.

Pour finir, je souhaiterais vivement remercier mes parents et toute ma famille. Vous êtes mes piliers, mes supporteurs de la première heure. Vous avez toujours cru que j'étais capable d'aller au bout de cette aventure et sans votre soutien indéfectible, je n'en serais certainement pas là.

Un grand MERCI à vous tous ... et à ceux que j'aurais malencontreusement oublié de mentionner ici...

# Sommaire

Liste des tableaux .....	7
Liste des figures .....	8
Liste des abréviations .....	9
Valorisations scientifiques .....	10
Articles publiés .....	10
Article soumis.....	10
Articles en cours de rédaction .....	10
Articles associés .....	11
Communications orales .....	12
Communications affichées .....	13
Activités associées.....	14
INTRODUCTION.....	15
Introduction .....	16
Objectifs .....	19
Présentation des axes .....	19
PARTIE I : CONTEXTE .....	20
I. Contexte .....	21
1. Généralités sur l’arthrose .....	21
1.1. Physiopathologie.....	21
1.2. Symptômes et diagnostic .....	23
1.3. Traitements .....	24
1.4. Epidémiologie de l’arthrose des membres inférieurs.....	28
2. La santé perçue : concepts, mesure et interprétation.....	56
2.1. Concepts.....	56
2.2. Mesure de la santé perçue .....	57
2.3. Instruments utilisés dans l’arthrose des membres inférieurs .....	58
2.4. Intérêt de la mesure de la santé perçue.....	61
3. Présentation de l’étude princeps : la cohorte KHOALA.....	63
3.1 Population, recrutement et critères d’inclusion.....	63
3.2. Schéma général de l’étude .....	65

3.3. Données recueillies .....	65
PARTIE II. RESULTATS SCIENTIFIQUES .....	69
II. Résultats scientifiques.....	70
1. Axe 1 : Revue systématique de la littérature sur l'utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution.....	70
1.1. Contexte et objectifs .....	70
1.2. Méthodes.....	71
1.3. Résultats.....	73
1.4. Synthèse de l'axe 1 .....	201
2. Axe 2 : Analyses de trajectoires et facteurs pronostiques des évolutions des patients inclus dans la cohorte KHOALA.....	202
2.1 . Etude 1 : Modélisation des trajectoires combinées de douleur et de fonction physique à 5 ans des patients inclus dans la cohorte KHOALA physique .....	202
2.2. Etude 2 : Rôle pronostique des composantes de l'activité physique mesurées à l'inclusion sur l'appartenance à une trajectoire de douleur, fonction physique, vitalité et santé mentale à 5 ans.....	259
3. Axe 3 : Analyse de l'effet médiateur de la composition corporelle à 3 ans dans la relation entre l'activité physique et la fonction physique à 5 ans.....	295
3.1. Contexte .....	295
3.2. Méthodes.....	296
3.3. Résultats préliminaires.....	300
3.4. Synthèse de l'axe 3 .....	305
PARTIE III. DISCUSSION GENERALE .....	306
III. Discussion générale.....	307
1. Résultats principaux .....	307
1.1. Utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution dans les cohortes sans événement de chirurgie .....	307
1.2. Utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution dans les études post-arthroplastie.....	309
1.3. Etude 1 : Modélisation des trajectoires combinées de douleur et de fonction physique à 5 ans des patients inclus dans la cohorte KHOALA.....	310
1.4. Etude 2 : Rôle pronostique des composantes de l'activité physique mesurées à l'inclusion sur l'appartenance à une trajectoire de douleur, fonction physique, vitalité et santé mentale à 5 ans.....	311
1.5. Analyse de l'effet médiateur de la composition corporelle à 3 ans dans la relation entre l'activité physique mesurée à l'inclusion et la fonction physique à 5 ans : résultats préliminaires .....	312

2. Forces et limites .....	314
PARTIE IV. PERSPECTIVES .....	319
IV. Perspectives .....	320
1. En recherche .....	320
1.1. Utilisation des modèles mixtes à classes latentes .....	320
1.2. Etude du response shift .....	322
2. En clinique.....	326
2.1. Adaptation et personnalisation de la prise en charge.....	326
2.2. Prise en charge particulière des comorbidités.....	327
3. En santé publique .....	328
3.1. Vers une reconnaissance de la gravité de l'arthrose ? .....	328
3.2. Des recommandations de mode de vie en cours d'élaboration.....	329
PARTIE V. CONCLUSION GENERALE .....	331
V. Conclusion générale.....	332
Références .....	333
Annexes.....	352



## Liste des tableaux

Tableau 1. Critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR).....	30
Tableau 2. Intensité estimée de l'impact sur les articulations et des efforts de torsion dans différentes activités sportives d'après Buckwalter et al. (103) .....	44
Tableau 3. Résultats de la synthèse des meilleures preuves sur les facteurs pronostiques de progression de la gonarthrose clinique dans les études observationnelles (113) .....	47
Tableau 4. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de progression de la gonarthrose radiologique dans les études observationnelles (114).....	49
Tableau 5. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de l'indication ou de la pose d'une prothèse totale de hanche (115) .....	51
Tableau 6. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de la progression radiologique de la coxarthrose (115) .....	52
Tableau 7. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de la progression clinique de la coxarthrose (115) .....	53
Tableau 8. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de l'aggravation de la douleur chez les patients atteints de coxarthrose radiologique et/ou clinique dans les études observationnelles (17) .....	54
Tableau 9. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de la dégradation de la fonction physique rapportée par les patients atteints de coxarthrose radiologique et/ou clinique dans les études observationnelles (17) .....	55
Tableau 10. Variables recueillies au cours du suivi des patients inclus dans la cohorte KHOALA .....	66
Tableau 11. Nombre et proportion de patients communs aux trajectoires séparées de douleur et de fonction physique .....	208
Tableau 12. Facteurs pronostiques de l'appartenance au groupe 1 (Douleurs et limitations sévères) (Référence : Groupe 4 (pas de douleur et pas de limitation fonctionnelle)) .....	210
Tableau 13. Associations entre intensité, type d'activité physique à l'inclusion et composition corporelle à 3 ans.....	301
Tableau 14. Associations entre score de fonction à 5 ans et variables relatives à la composition corporelle mesurées à 3 ans .....	302
Tableau 15. Synthèse des effets après ajustement sur les facteurs de confusion et ajout du terme d'interaction entre intensité, type et indice de masse grasse.....	303
Tableau 16. Synthèse des effets après ajustement sur les facteurs de confusion et ajout du terme d'interaction entre intensité, type et indice de masse musculaire squelettique.....	304

## Liste des figures

Figure 1. Représentation de l'évolution d'une articulation arthrosique .....	23
Figure 2. Représentation des différents compartiments de l'articulation du genou .....	27
Figure 3. Flow chart du processus de sélection des articles inclus dans la revue systématique .....	74
Figure 4. Trajectoires de douleur et de fonction physique des patients inclus dans la cohorte KHOALA sur cinq ans de suivi .....	207
Figure 5. Trajectoires combinées de douleur et de fonction physique à cinq ans des patients inclus dans la cohorte KHOALA .....	209
Figure 6. Trajectoires de douleur, de fonction physique, de vitalité et de santé mentale sur cinq ans de suivi des patients inclus dans la cohorte KHOALA.....	264
Figure 7. Représentation graphique du processus de médiation entre l'intensité et le type d'activité physique, la composition corporelle et le score de fonction physique.....	299
Figure 8. Mesure du phénomène de response shift par la méthode then-test.....	324

## Liste des abréviations

ACR : American College of Rheumatology

BIC : Bayesian Information Criterion

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression

DIF : Differential Item Functioning

EULAR : European Ligue Against Rheumatism

HADS : Hospital Anxiety and Depression Score

HOOS : Hip Injury and Osteoarthritis Outcome Score

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMS : Indice de Masse musculaire Squelettique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KHOALA : Knee and Hip Osteoarthritis Long-term Assessment

KL : Kellgren et Lawrence

MET : Metabolic Equivalent Task

MMA : Masse Musculaire Appendiculaire

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OAKHQOL : Osteoarthritis Knee and Hip Quality Of Life

OARSI : Osteoarthritis Research Society International

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PROs : Patient-reported Outcomes

RR : Risque Relatif

SF-36 : Short Form 36

WHOQOL : World Health Organization Quality of Life

WOMAC : Western Ontario and Mc Master University

## Valorisations scientifiques

### Articles publiés

Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned from trajectory analysis of clinical outcomes in knee and hip osteoarthritis before surgery? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Sep 17;

Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned about the course of clinical outcomes after total knee or hip arthroplasty? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Aug 17;

### Article soumis

Wieczorek M, Rotonda C, Coste J, Pouchot J, Saraux A, Guillemin F, Rat AC. Trajectory analysis combining pain and physical function in individuals with knee and hip osteoarthritis: results from the French KHOALA cohort (*En cours de révision, Rheumatology*)

### Articles en cours de rédaction

Wieczorek M, Rotonda C, Omorou A, Coste J, Pouchot J, Saraux A, Guillemin F, Rat AC. Prognostic role of baseline physical activity components on pain, physical function, vitality and mental health trajectories in French individuals with symptomatic lower-limb osteoarthritis.

## Articles associés

Omorou AY, Achit H, Wieczorek M, Pouchot J, Fautrel B, Rat A-C, et al. Impact of comorbidities and functional impairment on 5-year loss of health utility in patients with lower-limb osteoarthritis in the KHOALA cohort. Qual Life Res. 2019 Jul 4;

Wieczorek M, Guillemin F. L'arthrose, marqueur de morbi-mortalité. Revue du praticien. 2019 May 1;70

Wieczorek M, Rotonda C, Epstein J, Guillemin F, Rat A-C. Can the e-OAKHQOL be an alternative to measure health-related quality of life in knee osteoarthritis? Quality of Life Research. 2018 Oct 1;27(10):2731–43.

Wieczorek M, Rat A-C. Généralités sur l'arthrose : épidémiologie et facteurs de risque. EMC - Appareil locomoteur 2017:1-11 [Article 14-003-C-20]

## Communications orales

- **31<sup>e</sup> Congrès Français de Rhumatologie, Décembre 2018, Paris (France)**

Wieczorek M, Rotonda C, Coste J, Pouchot J, Saraux A, Guillemin F, Rat AC. Analyse de trajectoires combinées de douleur et de fonction physique chez des patients atteints d'arthrose des membres inférieurs : la cohorte KHOALA. Revue du rhumatisme. 2018 Nov 1;85(S1)

- **American College of Rheumatology / Association of Rheumatology Professionals Annual Meeting, Octobre 2018, Chicago (USA)**

Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat AC. Pain, functional limitations and physical activity participation trajectories in patients with symptomatic knee and hip osteoarthritis: a multi-trajectory analysis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (suppl 10)

- **12<sup>e</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN) / 25<sup>es</sup> journées des statisticiens des Centres de Lutte Contre le Cancer, Mai 2018, Nice (France) - Prix d'excellence de la communication orale, hors cancer**

Wieczorek M, Rat A-C., Guillemin F, Rotonda C. Trajectoires de douleur et de fonction physique chez des patients atteints d'arthrose symptomatique de hanche et de genou : résultats de la cohorte française KHOALA. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2018 May;66, Supplement 3:S135.

## Communications affichées

- **World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases, Avril 2019, Paris (France)**

Wieczorek M, Rotonda C, Coste J, Pouchot J, Saraux A, Guillemin F, Rat AC. Trajectory analysis combining pain and physical function in patients with knee and hip osteoarthritis: results from the French KHOALA cohort. Osteoporosis International. 2019 Jul 1;30(2)

- **European Congress of Epidemiology, Juillet 2018, Lyon (France)**

Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat AC. Trajectories of pain, physical function and physical activity components in patients with symptomatic knee and hip osteoarthritis: a group-based multi-trajectory approach. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 2018 July;66, Supplement 5:S322

- **Annual European Congress of Rheumatology, Juin 2018, Amsterdam (Pays-Bas)**

Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, et al. Trajectories of pain and physical function in patients with symptomatic knee and hip osteoarthritis: results from the French population-based KHOALA cohort. Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:1784-1785.

- **30<sup>e</sup> Congrès Français de Rhumatologie, Décembre 2017, Paris (France)**

Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat AC. Utilisation de l'analyse de trajectoires pour les critères de jugement cliniques dans l'arthrose des membres inférieurs : une revue systématique. Revue du rhumatisme. 2017 Nov 1;84(S1)

- **American College of Rheumatology / Association of Rheumatology Professionals Annual Meeting, Novembre 2017, San Diego (USA)**

Wieczorek M, Rat AC, Guillemin F, Rotonda C. What Have We Learned from Trajectory Analysis of Clinical Outcomes in Osteoarthritis? [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10)

## Activités associées

- Chargée de recherche au sein du projet “Development of lifestyle behaviour recommendations to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases” financé par l’EULAR

Réalisation de 4 revues systématiques en binôme pour :

- Identifier les revues systématiques et méta-analyses existantes sur l’effet de l’exercice, de l’alimentation, du poids, de l’activité professionnelle et de la consommation tabagique et alcoolique sur la progression de sept maladies musculo-squelettiques et rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde, arthrose, goutte, lupus érythémateux systémique, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, sclérodermie systémique)
- Réaliser des revues systématiques lorsqu’elles n’existaient pas ou actualiser les revues existantes (pour la consommation tabagique, alcoolique et l’activité professionnelle)



# INTRODUCTION

## Introduction

L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue. Elle se caractérise par une destruction du cartilage qui s'étend à toutes les structures de l'articulation, notamment à l'os et au tissu synovial.

L'arthrose des membres inférieurs représente un problème de santé publique en raison de sa forte prévalence, de ses conséquences en termes d'altération de la qualité de vie, d'incapacité, de handicap voire de dépendance et de ses conséquences en terme de consommation de soins (1,2). Malgré cela, sa charge réelle, son évolution clinique, ses conséquences et les facteurs pronostiques de son évolution restent mal connus et sous-estimés en population générale. L'insuffisance de ces connaissances et le manque de données disponibles à l'échelon français ont, d'ailleurs, été soulignés lors de l'élaboration de la loi d'orientation de santé publique du 9 août 2004 (3). En raison du vieillissement de la population et de la progression de l'obésité, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime, qu'en 2050, près de 130 millions de personnes seront atteintes d'arthrose à travers le monde (4).

Les études longitudinales menées jusqu'à maintenant n'ont permis d'identifier que peu de facteurs pronostiques de progression de l'arthrose de genou consistants avec un haut niveau de preuve (5). Les facteurs pronostiques de la progression de l'arthrose de hanche ainsi que les déterminants de la qualité de vie ont été peu étudiés.

De même, la valeur pronostique de la qualité de vie sur l'évolution de l'arthrose des membres inférieurs est inconnue et pourrait avoir des implications sur la prise en charge des patients et sur la définition des groupes à risque d'évolution défavorable.

Elle a été étudiée dans les domaines de la cancérologie, de la cardiologie ou encore de la néphrologie et les différentes études suggèrent que la mesure de la qualité de vie apporte des informations pronostiques qui sont complémentaires des informations apportées par les données socio-démographiques et cliniques (6–15).

L'amélioration de notre connaissance des facteurs pronostiques de l'évolution de l'arthrose des membres inférieurs est d'autant plus importante qu'elle devrait permettre d'identifier de façon plus précoce les patients à haut risque d'évolution clinique défavorable et ainsi d'optimiser la prise en charge des patients atteints d'arthrose des membres inférieurs.

A côté de la recherche des facteurs pronostiques, l'évolution naturelle de l'arthrose est difficile à caractériser du fait de sa durée et de ses fluctuations. Pendant des décennies, l'approche la plus courante a consisté à décrire l'évolution d'une trajectoire longitudinale moyenne pour l'ensemble de la population étudiée et à décrire le changement moyen pour l'ensemble des patients. Depuis, plusieurs études ont montré que le concept de progression de l'arthrose du genou et de la hanche n'était pas compatible avec un modèle unique d'aggravation progressive des symptômes (16). Leurs résultats ont montré que l'évolution individuelle de l'arthrose est très variable : certains patients présentent une maladie stable ou voient même leur état s'améliorer au cours du temps, tandis que d'autres présentent une détérioration progressive. Ces différentes tendances suggèrent donc que les patients atteints d'arthrose représentent une population hétérogène aux pronostics différents (5,17).

C'est dans ce cadre que l'identification des phénotypes et des différents sous-groupes de patients atteints d'arthrose du genou et/ou de la hanche a récemment été déclarée comme une priorité de recherche épidémiologique par la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) (18). Les retombées issues de ce domaine de recherche peuvent être importantes.

En effet, l'identification de sous-groupes homogènes de patients atteints d'arthrose des membres inférieurs et la détermination des facteurs pronostiques de l'appartenance à un sous-groupe particulier pourraient mener à l'identification de patients présentant un risque accru de détérioration clinique. Ces résultats pourraient également avoir des implications dans les essais cliniques. Les interventions pourraient être conçues pour des sous-groupes homogènes de patients ciblant ainsi ceux qui présentent un risque élevé de progression de la maladie et qui tireraient le plus de bénéfices de ces interventions (16,19). Lorsque les symptômes sont trop sévères, la mise en place d'une prothèse articulaire est indiquée. En connaissant les trajectoires de l'aggravation préopératoire et du rétablissement post-opératoire chez les patients bénéficiant d'un remplacement articulaire, les patients et leurs médecins pourraient prendre des décisions plus éclairées quant au moment et au résultat probable d'une éventuelle chirurgie (20,21). L'identification des facteurs pronostiques des résultats postopératoires est également cruciale pour déterminer les patients qui bénéficieront le plus de la chirurgie (22).

Il est ainsi important de pouvoir définir des phénotypes de patients caractérisant leur évolution ou leurs caractéristiques pour adapter la prise en charge et affiner par ailleurs les résultats des recherches ayant pour but d'identifier des facteurs pronostiques.

Enfin, parmi les cohortes de sujets atteints d'arthrose mises en place ces dernières années, une seule a inclus des patients se plaignant de douleurs de hanche (23). Le recrutement en milieu hospitalier ou via de la publicité de ces cohortes n'est par ailleurs pas représentatif des patients porteurs d'arthrose des membres inférieurs. Or des données issues d'un recrutement populationnel représentatif sont indispensables pour une meilleure compréhension des mécanismes évolutifs, ainsi que pour l'optimisation de la prise en charge. La représentativité de l'échantillon de la cohorte KHOALA des patients atteints d'arthrose de hanche et/ou de genou en population générale française est originale (24) et peut apporter ces informations.

## Objectifs

Les objectifs de cette thèse sont de :

- Décrire l'évolution et les types de progression des sujets atteints d'arthrose de hanche et/ou de genou sur cinq ans en termes de santé perçue, de comportement de santé et d'articulations symptomatiques
- Identifier les facteurs pronostiques de l'évolution clinique et de la santé perçue de patients atteints d'arthrose de hanche et/ou de genou à cinq ans incluant les paramètres socio-démographiques (facteurs personnels et environnementaux), les données cliniques et les paramètres de santé perçue à l'inclusion

## Présentation des axes

Les résultats scientifiques sont présentés dans trois volets distincts.

Le premier est consacré aux résultats issus de la revue systématique de la littérature sur l'utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution dans l'arthrose des membres inférieurs.

Le second volet est dédié aux analyses de trajectoires et facteurs pronostiques des évolutions des patients inclus dans la cohorte KHOALA.

Enfin, dans un dernier volet, sont présentés les résultats de l'analyse de l'effet médiateur de la composition corporelle à trois ans dans la relation entre l'activité physique et la fonction physique à cinq ans.

# **PARTIE I : CONTEXTE**

# I. Contexte

## 1. Généralités sur l'arthrose

### 1.1. Physiopathologie

L'arthrose est une maladie dégénérative touchant l'articulation dans sa globalité : cartilage, ménisques, ligaments, os, synoviale, muscles, vaisseaux et nerfs. Le groupe de travail de l'OARSI (Osteoarthritis Research Society International), société internationale de recherche sur l'arthrose, a défini l'arthrose comme étant : « une maladie progressive correspondant à une incapacité de réparation des lésions articulaires qui, dans la majorité des cas, ont été déclenchées par des stress intra-articulaires anormaux » (25).

Le cartilage articulaire est un tissu particulier puisqu'il n'est pas vascularisé, innervé et qu'il ne comprend qu'un seul type de cellules : les chondrocytes. Ces derniers sont responsables à la fois de la production et de la dégradation de la matrice extracellulaire du cartilage qui est composée à plus de 80% d'eau et d'un réseau de collagène et de protéoglycanes. Ce réseau est à l'origine des propriétés biomécaniques du cartilage articulaire dont le rôle principal est d'absorber les contraintes mécaniques entre deux surfaces osseuses.

La couche profonde du cartilage est appelée cartilage calcifié. Elle repose sur une plaque d'os sous-chondral. Les interactions entre l'os et le cartilage sont très importantes et permettent le passage de nutriments et de différents médiateurs. La face interne de la capsule articulaire est tapissée de la membrane synoviale responsable de la production du liquide synovial et donc de la lubrification de l'articulation. Elle apporte également des nutriments pour le cartilage articulaire.

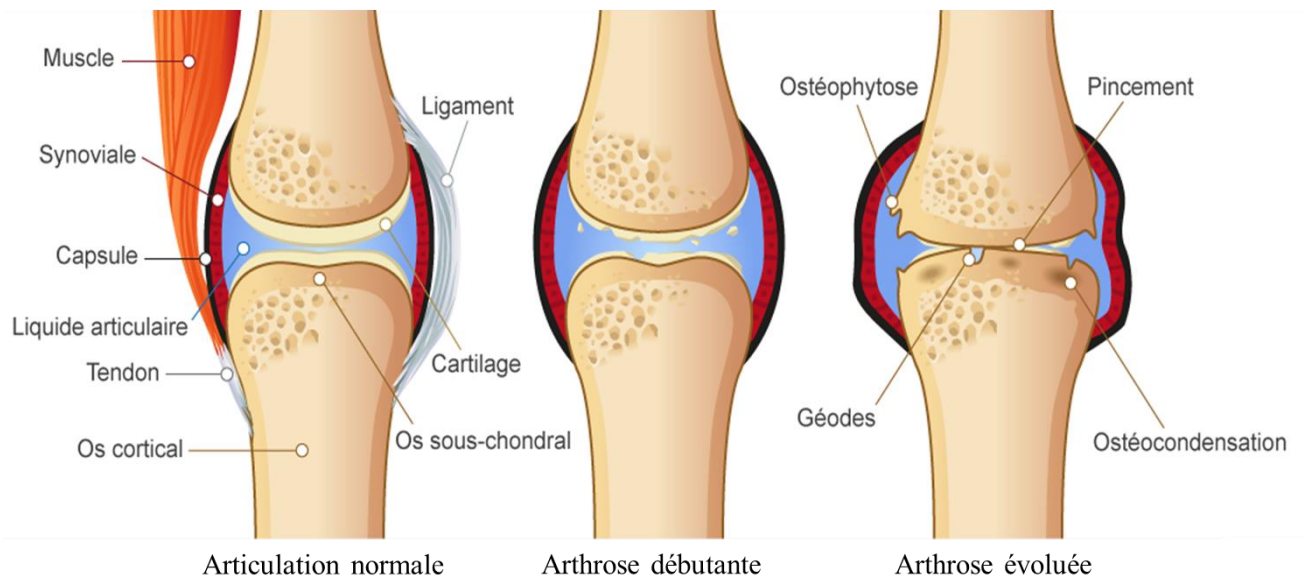
Au cours de l'arthrose, un déséquilibre entre une synthèse défailante de la matrice extracellulaire et sa destruction enzymatique affecte le cartilage.

Suite à un stress mécanique (traumatisme articulaire, microtraumatismes répétés) ou biologique (mise en jeu des systèmes sympathique, médullosurrénalien et hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien), l'ensemble des tissus articulaires produit des médiateurs pro-inflammatoires responsables d'une inflammation locale dite de « bas grade ». Cette inflammation induit alors la production accrue d'enzymes protéolytiques telles que les métalloprotéases qui sont capables de digérer la matrice extracellulaire du cartilage. Des chondrocytes normalement quiescents, rentrant dans un cycle de maturation, se différencient en chondrocytes dits hypertrophiques, entraînant une production plus fragile de la matrice. Tout cela entraîne une diminution du nombre de chondrocytes du fait d'une mort par apoptose.

L'arthrose n'est pas une maladie isolée du cartilage ; les autres tissus de l'articulation sont également affectés. Le stress mécanique ou biologique engendre des remaniements de l'os sous-chondral avec l'apparition d'excroissances osseuses, appelées ostéophytes. Des anomalies du remodelage osseux se produisent avec l'apparition de plaques de sclérose et de géodes, surtout lorsque l'os sous-chondral est mis à nu, une fois le cartilage détruit. Des microfissures ou microcracks peuvent alors apparaître à l'interface os-cartilage permettant le passage de médiateurs inflammatoires et enzymatiques d'un tissu à l'autre. La membrane synoviale activée par des débris de cartilage articulaire présents dans la cavité articulaire devient le siège d'une inflammation qui est parfois responsable d'un épanchement liquidien, riche en médiateurs pro-inflammatoires et en enzymes protéolytiques qui sont susceptibles d'accélérer la dégradation du cartilage (26).



## De l'articulation normale à l'arthrose



**Figure 1. Représentation de l'évolution d'une articulation arthrosique**

d'après <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quest-ce-que-larthrose>

### 1.2. Symptômes et diagnostic

Les symptômes de l'arthrose varient selon les articulations touchées et la gravité de l'atteinte. Cependant, les symptômes les plus courants sont la douleur et la raideur, surtout le matin ou après le repos. La douleur est le signe le plus fréquent qui conduit à consulter. Il s'agit d'une douleur mécanique, le plus souvent localisée à l'articulation atteinte. Elle est parfois vive au début, puis elle va s'atténuer ou disparaître dans le temps.

Les articulations touchées peuvent également présenter des gonflements, surtout après une activité prolongée, dus à une production locale et en excès du liquide articulaire en réaction à la lésion du cartilage. Dans des formes plus évoluées, la maladie peut évoluer par poussées (27) mais la douleur est plus constante.

Certains des symptômes communs incluent :

- une articulation douloureuse ou raide après une inactivité ou une utilisation excessive
- une limitation de l'amplitude des mouvements
- un bruit de cliquetis ou de craquement lorsque l'articulation se plie
- un léger gonflement autour de l'articulation
- une douleur qui s'aggrave après l'activité ou vers la fin de la journée

Le diagnostic de l'arthrose s'appuie également sur des examens radiologiques (28). Ceux-ci peuvent mettre en évidence des signes très caractéristiques de l'arthrose comme un pincement articulaire, la présence d'ostéophytes, une condensation de l'os sous-chondral ou encore des géodes. Actuellement, aucun biomarqueur sanguin ou urinaire n'a été validé pour diagnostiquer une arthrose (29). Lors d'une poussée avec un épanchement de liquide intra-articulaire, l'analyse du liquide recueilli lors d'une ponction de l'articulation peut aider à faire la différence entre une arthrose et un autre rhumatisme.

### **1.3. Traitements**

Actuellement, il n'existe pas de traitements de fond capables de retarder la progression de l'arthrose. Les effets des traitements disponibles restent limités au soulagement des symptômes, notamment de la douleur et à l'amélioration du fonctionnement articulaire.

Toutes les recommandations des sociétés savantes visant à optimiser la prise en charge de l'arthrose préconisent la combinaison d'approches non pharmacologiques et pharmacologiques (30).

En France, les premières recommandations de la Société Française de Rhumatologie très sont récentes (31). Cinq principes généraux de prise en charge pharmacologique de la gonarthrose ont été émis par un groupe de travail composé de 31 experts.

En plus de la nécessité de combiner aux traitements pharmacologiques des traitements non pharmacologiques, ces recommandations insistent notamment sur la personnalisation de la prise en charge, l'objectif des traitements pharmacologiques, prescrits uniquement à visée symptomatique et/ou fonctionnelle, la nécessité qu'un médecin réévalue de façon régulière les traitements et enfin la discussion d'une arthroplastie en cas d'échec du traitement médical bien conduit associant traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques.

A l'échelon européen, les recommandations de prise en charge non-pharmacologiques des patients atteints d'arthrose des membres inférieurs de l'EULAR sont plus anciennes (32).

Elles insistent également sur l'importance d'une prise en charge globale et individualisée qui comprend en particulier :

- une information et éducation concernant l'arthrose
- la mise en place d'un programme d'exercices individualisés et réguliers (maintien et rythme de l'activité physique)
- une perte de poids en cas de surpoids ou d'obésité
- la réduction des facteurs mécaniques défavorables (p. ex., chaussures appropriées)
- la mise en place d'aides à la marche et de la technologie d'assistance

Par ailleurs, en 2014, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (33) a proposé trois éléments formant un noyau thérapeutique de base :

- éducation, conseils et accès à l'information
- exercices de renforcement musculaire et programme d'exercices de fitness aérobiques
- planification d'une perte de poids chez les patients en situation de surpoids ou d'obésité

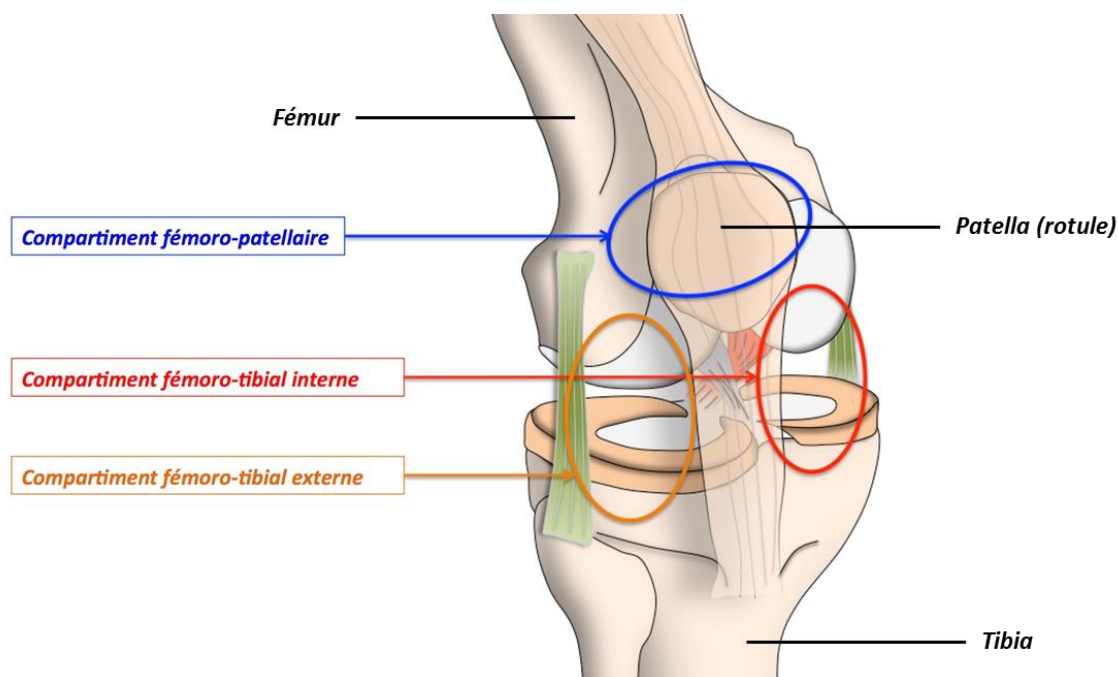
Si les préconisations du noyau de base ne suffisent pas, viennent ensuite s'ajouter à cela des options pharmacologiques à privilégier, à savoir la prise de paracétamol et l'application d'anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques.

Enfin, une troisième catégorie de traitements, d'efficacité moins prouvée peut être divisée en quatre groupes distincts :

- options pharmacologiques : anti-inflammatoires non-stéroïdiens per os inhibiteurs de la cox-2, anti-arthrosiques d'action lente, viscosuppléments, capsaïcine, glucocorticoïdes intra-articulaires, opioïdes
- options non pharmacologiques : orthèses, chaussures absorbant les chocs ou support plantaires, électrostimulation nerveuse transcutanée
- techniques d'autogestion : application de froid ou de chaud localement, aides techniques
- chirurgie : prothèse articulaire

Comme dit plus haut, la chirurgie prothétique est en effet indiquée en dernier lieu, si les traitements pharmacologiques et non-pharmacologiques sont inefficaces et si les douleurs et les incapacités sont très importantes.

Le traitement chirurgical, l'arthroplastie, est soit conservateur pour préserver l'articulation (ostéotomie tibiale ou fémorale), soit radical pour remplacer partiellement voire totalement l'articulation du genou ou de la hanche par un implant prothétique en fonction des lésions anatomiques présentées par le patient. En fonction du nombre de compartiments remplacés, on distingue les prothèses unicompartmentales, bicompartmentales et tricompartmentales ou encore appelées prothèses totales (34) (Figure 2).



**Figure 2. Représentation des différents compartiments de l'articulation du genou**

d'après <http://centre-osteo-articulaire.fr/index.php?page=arthrose-du-genou>

En France, en 2013, on estime que près de 80 000 prothèses totales de genou ont été posées, soit environ 30% de plus qu'en 2008 (35). Le taux d'incidence annuel d'arthroplastie de hanche a lui aussi augmenté, passant de 222 pour 100 000 habitants en 2008 à 241 pour 100 000 habitants en 2014 (36). Une fois posées, ces prothèses ont une durée de vie assez longue.

Récemment, une étude internationale publiée dans *The Lancet* a estimé qu'environ les trois quarts des prothèses de hanche avaient une durée de vie comprise entre 15 et 20 ans et qu'un peu plus de la moitié des prothèses pouvaient être conservées jusqu'à 25 ans (37). Dans une autre étude, il a été montré que 82 % des prothèses totales de genou et 70 % des prothèses de genou unicompartmentales avaient une durée de vie de 25 ans (38).

Malgré leur longévité, une reprise chirurgicale est parfois nécessaire en cas de survenue d'infections, de dislocations ou d'usure de la prothèse (39,40). Néanmoins, ces interventions de révision restent minoritaires par rapport aux arthroplasties dites primaires.

Le taux de révision d'arthroplastie du genou en France a baissé entre 2008 et 2013 passant de 7,2% à 6,7% (35). En 2010, 16 446 prothèses totales de hanche ont été reprises en France, ce qui représente globalement un taux de révision de 11,17 % (41).

Outre les thérapeutiques décrites ci-dessus, des nouveaux traitements sont actuellement en cours d'évaluation comme l'injection de cellules souches dans le cadre de la gonarthrose (42). Les premiers résultats sont prometteurs puisqu'ils mettent en évidence un effet bénéfique sur la douleur. Néanmoins, la mise en place d'essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour confirmer ces propriétés antalgiques. Leur effet au niveau structural reste à démontrer.

## **1.4. Epidémiologie de l'arthrose des membres inférieurs**

### *a. Localisations*

L'arthrose du rachis est la plus courante (70-75 %) mais elle reste difficile à étudier. En effet, les douleurs liées à l'arthrose et les douleurs d'origine discale sont difficiles à différencier, les deux types de douleurs étant souvent associés.

Outre l'arthrose digitale, qui est la deuxième en termes de fréquence, l'arthrose du genou (gonarthrose) et l'arthrose de la hanche (coxarthrose) sont considérées comme les plus invalidantes.

L'arthrose de la première articulation métatarsophalangienne est également fréquente alors que d'autres articulations comme la cheville, le poignet ou le coude sont le plus souvent épargnées (43).

### *b. Définitions épidémiologiques*

En épidémiologie, on peut distinguer quatre définitions différentes de l'arthrose : l'arthrose rapportée par le patient (auto-rapportée), l'arthrose radiologique, l'arthrose symptomatique (présence de symptômes et de signes radiologiques) et l'arthrose clinique (présence de symptômes, de signes cliniques et de signes radiologiques).

La définition combinant les caractéristiques cliniques et radiologiques est la plus répandue en santé publique, car elle reflète le fardeau réel de la maladie. En recherche clinique, la définition radiologique est souvent utilisée pour définir la présence et la sévérité de l'arthrose. Le score de Kellgren et Lawrence (KL) (44) est un index composite prenant en compte à la fois les ostéophytes et le pincement de l'interligne articulaire. Cette classification comporte cinq classes : absence d'arthrose, arthrose douteuse, minime, certaine, évoluée. Ce score peut être utilisé pour l'arthrose de la hanche mais pour le genou, il a été développé pour définir une arthrose fémoro-tibiale (et non une arthrose de l'articulaire fémoro-patellaire).

D'autre part, les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) peuvent être également utilisés pour définir, de manière standardisée, les cas d'arthrose de genou (45) et de hanche (46) (Tableau 1).

Les données épidémiologiques varient selon la définition de l'arthrose utilisée dans les études menées (arthrose auto-rapportée, radiologique, symptomatique ou clinique). Il est donc important de préciser la définition de l'arthrose pour chiffrer précisément son incidence et sa prévalence. En effet, les atteintes clinique et radiologique ne sont que modérément corrélées.

La définition radiologique donne généralement les estimations les plus élevées tandis que les définitions symptomatiques ou auto-rapportées donnent des estimations à peu près équivalentes.

**Tableau 1. Critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR)**

Genou			Hanche
Critères cliniques et biologiques	Critères cliniques et radiologiques	Critères cliniques	Critères cliniques et radiologiques
Douleur du genou	Douleur du genou	Douleur du genou	Douleur de la hanche
<b>ET</b>	<b>ET</b>	<b>ET</b>	<b>ET</b>
au moins 5 des 9 critères suivants vérifiés :	au moins 1 des 3 critères suivants vérifiés :	au moins 3 des 6 critères suivants vérifiés :	au moins 2 des 3 critères suivants vérifiés :
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age supérieur à 50 ans</li> <li>- Raideur matinale inférieure à 30 minutes</li> <li>- Crépitements</li> <li>- Douleur osseuse périarticulaire</li> <li>- Hypertrophie osseuse péri-articulaire</li> <li>- Absence de chaleur locale</li> <li>- Vitesse de sédimentation érythrocytaire inférieure à 40 mm/heure</li> <li>- Taux du facteur rhumatoïde inférieur à 1/40</li> <li>- Liquide synovial : clair, visqueux, nombre de leucocytes inférieur à 2000 par mm<sup>3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age supérieur à 50 ans</li> <li>- Raideur matinale inférieure à 30 minutes</li> <li>- Crépitements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age supérieur à 50 ans</li> <li>- Raideur matinale inférieure à 30 minutes</li> <li>- Crépitements</li> <li>- Douleur osseuse périarticulaire</li> <li>- Hypertrophie osseuse péri-articulaire</li> <li>- Absence de chaleur locale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitesse de sédimentation érythrocytaire inférieure à 20 mm/heure</li> <li>- Ostéophytes radiographiques acétabulaires ou fémoraux</li> <li>- Pincement articulaire visible sur la radiographie (supérieur, axial et/ou médial)</li> </ul>
	<b>ET</b>		
	Ostéophytes radiographiques		

### *c. Incidence et prévalence*

Les comparaisons des données entre pays sont rendues difficiles du fait de l'hétérogénéité des définitions de l'arthrose mais également des méthodes utilisées. Les estimations diffèrent selon l'âge et le sexe de la population étudiée, la méthode d'identification des cas, les articulations considérées et la période de suivi (47) .



Il est également à noter que la période à laquelle se réfèrent les symptômes lors de la définition des cas (douleur présente au cours de la vie, au cours du dernier mois ou la plupart du temps) explique également une partie des différences entre les études.

De façon globale, dans les pays industrialisés, la prévalence de l'arthrose en population générale, quel que soit le site, est estimée entre 8 et 15% et est amenée à augmenter avec le vieillissement de la population (48,49). En 2016, au niveau mondial, la prévalence de l'arthrose a été estimée autour de 300 000, soit une augmentation de 30% entre 2006 et 2016 (50).

### *Gonarthrose*

En 2008, le risque de gonarthrose symptomatique au cours de la vie entière était estimé à près de 40% chez les hommes et à 47% chez les femmes (51).

En 2014, en Espagne, le taux d'incidence de gonarthrose cliniquement définie était de 6,5 (Intervalle de Confiance [IC] 99% 6,4-6,6) pour 1000 personnes-années. Chez les sujets masculins, l'incidence était de 4,6 (IC 99% 4,5-5,7) pour 1000 personnes-années alors qu'elle était estimée à 8,3 (IC 99% 8,2-8,4) chez les sujets féminins (52).

En 2010, la prévalence globale de la gonarthrose symptomatique selon les estimations de l'étude Global Burden of Disease de l'OMS était de 3,8% (53). En 2015, le nombre mondial de cas de gonarthrose symptomatique était estimé à près de 200 000 (soit une augmentation de près de 33% par rapport à 2005) (54) et à près de 260 000 en 2017 (55).

Cette augmentation a également été observée durant ces 20 dernières années chez les sujets masculins inclus dans la cohorte américaine Framingham (10%) alors qu'elle était de plus de 6% chez les sujets féminins (56).

Aux Etats-Unis, la prévalence de la gonarthrose radiologique était de 28% chez les afro-américains et les caucasiens âgés de plus de 45 ans alors que la prévalence de la gonarthrose symptomatique était d'environ 17% dans cette même population (57).

En France, une étude réalisée entre 2007 et 2009 a estimé la prévalence de la gonarthrose clinique entre 2,1% et 10,1% selon l'âge pour les hommes et entre 1,6 % et 14,9 % selon l'âge chez les femmes. La prévalence de la gonarthrose était plus importante dans les régions situées dans le Nord-est de la France (Picardie et Lorraine) chez les sujets masculins et féminins les plus âgés (58).

### *Coxarthrose*

Il existe relativement peu de données sur la prévalence de l'arthrose de la hanche.

En 2014, en Espagne, le taux d'incidence de la coxarthrose cliniquement définie était de 2,1 (IC 99% : 2,0-2,1) pour 1000 personnes-années.

Chez les sujets masculins, l'incidence était de 1,7 (IC 99% 1,7-1,8) pour 1000 personnes-années alors qu'elle était estimée à 2,4 (IC 99% 2,4-2,5) chez les sujets féminins (52).

En 2010, la prévalence globale de la coxarthrose était estimée à 0,85% (53). En 2015, le nombre de cas de coxarthrose symptomatique à travers le monde était estimé à près de 36 000 (soit une augmentation de 33,5% par rapport à 2005) (54).

D'après les données de l'étude Framingham, la prévalence standardisée selon l'âge de l'arthrose radiographique de la hanche chez les hommes et les femmes de plus de 50 ans était de 19,6 % et de 4,2 % pour l'arthrose symptomatique de la hanche.

Dans cette étude, la prévalence de l'arthrose radiographique était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (24,7 % vs 13,6 %), tandis que la prévalence de l'arthrose symptomatique de la hanche était quasiment similaire (5,2 % vs 3,0 %) (59).

Aux Etats-Unis, la prévalence de la coxarthrose radiologique était de 28% chez les afro-américains et les caucasiens âgés de plus de 45 ans alors que la prévalence de la coxarthrose symptomatique était d'environ 10% dans cette même population (60).

Une étude réalisée en France entre 2007 et 2009 a estimé la prévalence de la coxarthrose symptomatique et radiologique entre 0,9% et 3,9% selon l'âge pour les hommes et entre 0,7 et 5,1% selon l'âge chez les femmes. La prévalence de l'arthrose de hanche était plus importante dans les régions françaises septentrionales (Picardie, Lorraine et Bretagne) (58).

#### *d. Facteurs de risque de survenue connus*

Les facteurs de risque de survenue de l'arthrose peuvent être classés en deux groupes : les facteurs systémiques et les facteurs articulaires ; ces facteurs pouvant interagir de manière complexe.

- Facteurs individuels

- Age

L'âge est le principal facteur de risque dans l'arthrose. En effet, la prévalence et l'incidence de l'arthrose radiologique augmentent considérablement avec l'âge. Les mécanismes menant à la dégradation de l'articulation sont probablement multifactoriels (stress oxydatif, amincissement du cartilage, sarcopénie et réduction de la proprioception) (61). Néanmoins, plusieurs études ont suggéré l'existence d'une relation non-linéaire entre l'âge et l'incidence de la gonarthrose. En effet, une forte augmentation de l'incidence est observée entre 50 et 75 ans puis cette incidence est plus limitée après 75 ans (62).

- Sexe

Le sexe féminin est associé à une plus grande prévalence et une sévérité plus importante de l'arthrose, notamment du genou (63). En effet, une méta-analyse a montré que le risque de développer une gonarthrose était plus élevé chez les femmes avec un OR (odds ratio) combiné de 1,68 (IC 95% 1,37-2,07).

L'observation d'une augmentation de la prévalence et de l'incidence autour de la ménopause a conduit à émettre des hypothèses sur le rôle des œstrogènes dans le développement de l'arthrose.

Cependant, les associations testées n'étaient pas toujours significatives et les résultats issus des études observationnelles et des essais cliniques étaient contradictoires.

Pour la coxarthrose, aucune différence significative entre hommes et femmes n'a été observée, avec un risque relatif (RR) combiné de 1,18 (IC 95% 0,91-1,52) (61).

#### ➤ Ethnie

La prévalence de l'arthrose varie entre groupes ethniques. En effet, la coxarthrose et l'arthrose digitale sont moins fréquentes chez les chinois que chez les individus blancs. Paradoxalement, les femmes chinoises ont une plus forte prévalence de gonarthrose et ceci peut être expliqué par une charge excessive au niveau de l'articulation du genou causée par des accroupissements (64). De plus, une autre étude a montré que la prévalence de la coxarthrose chez les femmes afro-américaines était similaire à celles des sujets féminins de la population blanche nord-américaine mais cette prévalence était légèrement supérieure chez les hommes afro-américains (21%) que chez les hommes de la population blanche (17%) (65).

#### ➤ Surpoids et obésité

Une récente méta-analyse publiée en 2015 a montré que le surpoids (défini par un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 30) était un facteur de risque de survenue de gonarthrose avec un OR combiné de 1,98 (IC 95% 1,57-2,20).

Cette association était faible pour la coxarthrose. Les résultats de 22 études relatives à l'obésité (IMC>30) comme facteur de risque de survenue de gonarthrose étaient hétérogènes mais globalement, l'obésité était considérée comme un facteur de risque de survenue de gonarthrose avec un OR combiné de 2,66 (IC 95% 2,15-3,28) (62).

De plus, d'autres études ont montré une relation dose-réponse entre l'obésité et le risque de gonarthrose. En effet, pour une augmentation de 5 unités de l'IMC, l'augmentation associée du risque de gonarthrose est de 35%, cette association étant plus importante chez les femmes (66).

➤ Tabac

Le rôle du tabac dans l'arthrose reste encore à ce jour, sujet à controverses. En effet, une revue de la littérature publiée en 2014 a synthétisé les résultats d'études menées sur ce sujet et a conclu que la consommation de tabac conférait une protection modérée contre la gonarthrose et la coxarthrose (67). Cependant, les fumeurs avaient un risque légèrement augmenté d'arthrose douloureuse (68). Une méta-analyse récente n'a pas retrouvé d'association significative entre consommation de tabac et le développement d'une gonarthrose (OR combiné de 0,92; IC 95% 0,83-1,01) (62).

➤ Comorbidités

Le rôle des comorbidités (association de plusieurs maladies psychiques et/ou physiques) est de plus en plus étudié dans le contexte de l'arthrose. Comme mentionné précédemment, l'association entre l'arthrose et l'obésité a été mise en évidence par de nombreuses études. L'obésité semble également agir de manière indirecte par les comorbidités auxquelles elle est associée au sein du syndrome métabolique. Des études ont montré que des facteurs métaboliques tels que le diabète de type II ou une glycémie élevée étaient particulièrement associés à la survenue et à la progression de l'arthrose. En effet, les produits finaux de la glycation avancée (AGEs) seraient impliqués dans le processus de dégradation de la matrice cartilagineuse et dans l'activation des chondrocytes. Une inflammation systémique de bas grade, résultant de l'accumulation de glucose, pourrait contribuer à créer un environnement défavorable et toxique qui pourrait favoriser la survenue d'arthrose (69).

Une étude de cohorte américaine incluant plus de 7 000 sujets, a montré que la prévalence du syndrome métabolique était deux fois plus élevée chez les patients arthrosiques par rapport à la population générale indemne d'arthrose (58,6% et 23,1% respectivement) (70). De même, des résultats issus de la cohorte japonaise ROAD, incluant près de 3000 sujets, ont montré que le risque de survenue de gonarthrose était significativement augmenté en présence d'une hypertension (OR=2,57 ; IC 95% 1,22-5,42) ou d'une intolérance au glucose (OR=1,99; IC 95% 1,07-3,70). Inversement, la présence d'une gonarthrose radiographique augmentait le risque de survenue d'une hypertension (OR=1,84, IC 95% 1,09-3,12) et d'une dyslipidémie (OR=1,66, IC 95% 1,05-2,61) (71).

Des études ont évoqué les maladies cardiovasculaires (hypertension ou maladie cardiaque ischémique) ainsi que les maladies respiratoires comme facteurs de risque d'arthrose (62). Une explication peut être que la sédentarité des sujets est exacerbée par la gonarthrose et cette sédentarité pourrait accentuer les comorbidités. L'étude de l'influence des comorbidités est donc d'autant plus difficile que l'arthrose et les comorbidités semblent avoir une association double, l'un accélérant la progression de l'autre et vice versa (72). La production de cytokines pro-inflammatoires produites par le tissu adipeux souvent excédentaire chez les patients arthrosiques pourrait aussi favoriser la survenue de maladies cardiovasculaires.

#### ➤ Polyarthrose

Une méta-analyse a montré que le nombre d'articulations touchées par l'arthrose était un facteur de risque de survenue d'une arthrose à une autre articulation.

Ainsi, le fait de présenter une arthrose digitale multipliait par 1,30 le risque de développer une gonarthrose (62).

Une autre étude menée en Espagne a montré que le fait de présenter une coxarthrose ou une arthrose digitale multipliait le risque d'avoir une gonarthrose par 1,36 (IC 99% 1,28-1,45) et 1,47 (IC 99% 1,40-1,54) respectivement.

De la même façon, la présence d'une gonarthrose ou d'une arthrose digitale multipliait le risque de coxarthrose par 1,66 (IC 99% 1,58-1,75) et 1,41 (IC 99% 1,30-1,53) respectivement (73).

➤ Facteurs alimentaires

Le rôle des facteurs alimentaires dans l'arthrose est un domaine de recherche très actif.

Plusieurs facteurs alimentaires sont suspectés de favoriser le développement de l'arthrose tels qu'un faible taux de vitamine D, C, E et K mais les résultats des différentes études menées sont contradictoires (74) (75). Une étude longitudinale a montré que les patients ayant le plus haut niveau circulant de vitamine C avaient une incidence de gonarthrose radiographique plus élevée que les patients qui présentaient un niveau faible. (OR ajusté de 2.20; IC 95% 1,12-4,33). Des résultats similaires ont été retrouvés pour la vitamine E (OR ajusté de 1,89, IC 95% 1,02-3,50) (76).

De très nombreuses études se sont également intéressées au rôle des compléments alimentaires sur la survenue et la progression de l'arthrose. Plusieurs produits dits « nutraceutiques » sont déjà sur le marché et leur efficacité est fortement controversée. Ils sont issus d'aliments et contiennent des composants qui présentent des propriétés médicales utilisées en thérapeutique. Récemment, une étude a exploré le potentiel rôle protecteur du brocoli et plus largement des légumes crucifères, sur les articulations. Il en résulte que le sulforaphane, composé bioactif produit par ces légumes, pourrait inhiber l'expression d'enzymes induites par des cytokines pro-inflammatoires dans les chondrocytes articulaires et les cellules de la membrane synoviale. Néanmoins, la quantité de sulforaphane nécessaire pour atteindre les concentrations tissulaires efficaces est trop importante pour envisager une administration par voie orale en pratique courante (77).

D'autres facteurs d'origine végétale ont été étudiés comme le resvératrol présent en forte concentration dans la peau du raisin rouge et dans le vin rouge. Des études pré-cliniques ont montré qu'il avait une action sur la progression de la gonarthrose lorsqu'il était directement injecté par voie intra-articulaire (78). Il pourrait également avoir un effet synergique avec le curcuma contre l'apoptose des chondrocytes (79). Le rôle du curcuma a également été étudié dans ce cadre et ses effets anti-cataboliques et d'inhibiteur des médiateurs inflammatoires ont été confirmés (80).

Cependant, des études supplémentaires notamment des études cliniques sont nécessaires pour éclaircir et confirmer le rôle des vitamines et des autres facteurs alimentaires dans la survenue de l'arthrose.

➤ Densité et masse osseuse

Deux études récentes ont montré que les sujets ayant une masse osseuse très élevée à plusieurs sites présentaient une plus forte prévalence de gonarthrose et de coxarthrose radiographique que les populations contrôle (81) (82).

A l'inverse, chez des personnes avec ou sans gonarthrose, la masse osseuse systémique ou sous-chondrale est associée positivement avec l'épaisseur du cartilage en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (83). Par ailleurs, dans des études transversales, une faible densité minérale osseuse était associée à une réduction de la largeur de l'espace articulaire à la hanche, ce qui pourrait être le reflet de la diminution de l'épaisseur du cartilage (84). Au cours de l'évolution de l'arthrose symptomatique, un individu peut diminuer son activité physique et donc réduire la charge exercée sur l'articulation, ce qui peut contribuer à une plus faible densité minérale osseuse.



En outre, il existe des preuves pour suggérer que, bien que la densité apparente de l'os dans l'arthrose puisse être augmentée, l'os lui-même est moins minéralisé (85). Dans l'étude MOST, la texture osseuse trabéculaire à l'inclusion était associée à l'arthrose incidente radiologique et à une augmentation du pincement articulaire (86).

#### ➤ Biomarqueurs

L'identification des facteurs pronostiques de l'incidence et de la progression de l'arthrose a fait l'objet de nombreuses recherches au cours des dernières années. Outre l'utilisation de facteurs de risque cliniques pour prédire l'arthrose, il a été démontré que les marqueurs biochimiques sont un autre ensemble prometteur de marqueurs pronostiques de la maladie.

Une revue systématique de la littérature publiée en 2015 a montré que les biomarqueurs de la destruction de la matrice associée à l'incidence de la gonarthrose étaient le télopeptide C-terminal urinaire du collagène Type II (uCTX-II), la protéine matricielle oligomérique du cartilage (COMP), les métalloprotéases matricielles sériques (MMP) impliquées dans la dégradation de collagène de type II (sC2M). Le rôle pronostique de la protéine C-réactive restait controversé dans le cadre de la gonarthrose.

Pour la coxarthrose, selon la même étude, son incidence était associée au biomarqueur uCTX-II, au télopeptide N-terminal du collagène de type I (NTX, marqueur de la résorption osseuse), à la protéine COMP ainsi qu'à la protéine C-réactive (CRP) (87).

#### ➤ Génétique et génomique

Des résultats solides issus d'études familiales et de jumeaux ont souligné la composante héréditaire du risque d'arthrose. Les facteurs génétiques compteraient pour 60% dans l'arthrose de la main et la coxarthrose et pour 40% dans la gonarthrose (88).

D'autres études ont montré que les modifications de l'expression génique de facteurs de transcription spécifiques, de cytokines pro- ou anti-inflammatoires, de protéinases de matrice et de protéines de matrice extracellulaire dans le cartilage articulaire peuvent être impliquées dans le développement de l'arthrose. Cependant, les mécanismes de régulation de l'expression de ces gènes dans les chondrocytes restent inconnus.

Néanmoins, les progrès récents dans les études épigénétiques ont mis en lumière l'importance de la régulation épigénétique de l'expression des gènes dans le développement de l'arthrose.

L'influence cumulative des facteurs de risque qui déclenchent des événements épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et des micro-ARN dans les chondrocytes pourrait entraîner une expression génique aberrante des facteurs de transcription, des cytokines, du collagène, de l'aggrécane et des protéinases matricielles. L'expression anormale de ces gènes pourrait ainsi compromettre l'équilibre entre l'activité anabolique et catabolique, perturber l'homéostasie du cartilage, conduisant à sa dégradation, qui est l'étape clé du développement de l'arthrose (89).

Par ailleurs, de nombreuses études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié plusieurs régions (chromosomes 2, 3, 4, 6, 7, 11, 16, X) susceptibles d'abriter des gènes de susceptibilité à l'arthrose. L'association la plus cohérente a été signalée entre le chromosome 2q13-32 et des phénotypes spécifiques de l'arthrose. Des loci impliqués dans l'arthrose digitale et de hanche ont également été identifiés sur les chromosomes 6 et 16 (90). Les études réalisées ont également souligné le rôle du gène GDF5 dans la survenue de dommages articulaires, de changements de la démarche, de lésions des os sous-chondraux et dans l'inhibition de la chondrogenèse (91).

- Facteurs de risque articulaires
  - Antécédents de traumatisme du genou

Le genou est l'une des articulations les plus souvent traumatisées.

Malgré une hétérogénéité des résultats rapportés, un risque plus élevé de gonarthrose a été retrouvé chez les sujets ayant présenté un antécédent de traumatisme du genou avec un OR combiné de 2,83 (IC 95% 1,91-4,10) (62).

On estime qu'une rupture du ligament croisé antérieur engendre une survenue précoce de gonarthrose dans près de 13% des cas après 10 ou 15 ans. Lorsque cette rupture est associée à des dommages du cartilage, de l'os sous-chondral, des ligaments collatéraux et du ménisque, la prévalence de la gonarthrose est beaucoup plus élevée, comprise entre 21% et 41% (92) (93).

En 2014, une méta-analyse a conclu qu'une lésion du ligament croisé antérieur multipliait par 4 le risque de développer une gonarthrose (stade 2 à 4 de KL) à 10 ans.

Le risque de survenue d'une gonarthrose radiographique était moins élevé pour les patients ayant subi une opération par rapport aux patients ayant subi un traitement non-chirurgical (RR de 3,62 (étendue, 2,40-5,47) contre 4,98 (2,45-10,15), respectivement) (94).

Une autre méta-analyse publiée en 2015 a montré que la prévalence de la gonarthrose radiologique à 10 ans était de 50,4% (IC 95% : 27,4%-73,1%) chez les sujets ayant subi une reconstruction autologue du ligament croisé antérieur associée à une méniscectomie partielle ou totale (95).

Par ailleurs, en 2004, une étude a montré que les patients ayant subi une méniscectomie totale avaient un plus grand risque de développer une arthrose fémoro-tibiale que les patients ayant subi une méniscectomie partielle.

Une déchirure méniscale dégénérative, une modification du cartilage constatée en peropératoire et une méniscectomie latérale étaient plus fréquemment associées à une gonarthrose radiologique qu'une déchirure longitudinale ou un méniscectomie médiale.

La quantité de tissu méniscal prélevé serait le plus fort facteur pronostique de la survenue d'arthrose à long terme (96). Sur la durée, la résection méniscale partielle était associée à un risque moindre de survenue de gonarthrose radiologique par rapport à une méniscectomie totale (97).

Cependant, une étude publiée en 2017 a montré qu'une méniscectomie partielle était malgré tout associée à un risque accru d'aggravation des lésions cartilagineuses (OR=4,51, IC 95% 1,53-13,33) (98).

#### ➤ Activité physique

L'activité physique pourrait présenter des bénéfices pour l'articulation en renforçant les muscles périarticulaires aidant ainsi à stabiliser l'articulation. Néanmoins, elle pourrait être potentiellement préjudiciable si elle exerce une charge excessive sur l'articulation, en particulier celle qui est déjà vulnérable.

Les études en population générale ont montré que les niveaux habituels d'activité physique n'étaient pas associés à une arthrose symptomatique ou radiologique incidente.

En revanche, les niveaux les plus intenses d'activité physique semblaient augmenter le risque d'arthrose (99). Une autre étude a indiqué que la marche quotidienne de plus de 10 000 pas par jour pouvait être associée à une aggravation de certaines lésions visualisées par IRM. Cependant, certains biais ne peuvent pas être exclus (100).

Plus récemment, une étude a montré que le fait de marcher était associé à un risque moindre de présenter une limitation fonctionnelle à 2 ans. Le niveau d'activité qui protégerait d'une limitation fonctionnelle a été estimé à 6000 pas par jour chez les sujets atteints ou présentant un risque de gonarthrose (101).

Les activités sportives peuvent générer des charges très élevées sur l'articulation tibio-fémorale. Par exemple, un jogging induit une charge de 9 à 14 fois le poids corporel à chaque foulée, le ski jusqu'à 10 le poids corporel et le saut jusqu'à 20 fois le poids corporel (102).

Une revue de la littérature, publiée en 2016 (103), a montré que le risque d'arthrose était augmenté si l'activité physique faisait partie d'une activité sportive qui exposait continuellement les articulations normales à des niveaux élevés d'impact ou de torsion et si l'activité physique consistait en un sport susceptible de blesser les ligaments, les tendons et les ménisques (Tableau 2).

En population générale et chez les sportifs de haut niveau, l'arthrose radiographique semble se produire plus spécifiquement lors de la pratique de certains sports d'équipe ou de puissance (football, rugby, sports de raquette) mais pas lors de la pratique de sport d'endurance (athlétisme, course à pied) et sous certaines conditions (comme un niveau élevé de pratique). Le risque d'arthrose des membres inférieurs semble donc augmenter avec les sports répétitifs et à fort impact (104).

**Tableau 2. Intensité estimée de l'impact sur les articulations et des efforts de torsion dans différentes activités sportives d'après Buckwalter et al. (103)**

<b>Faible niveau d'impact articulaire</b>	<b>Niveau moyen d'impact articulaire</b>	<b>Fort niveau d'impact articulaire</b>
Natation (loisirs)	Bowling	Basketball
Vélo d'appartement ou rameur	Cyclisme	Volleyball
Tai Chi	Escrime	Handball
Marche	Aviron	Courses à pied (compétition)
Gymnastique douce	Patinage	Football
Aquagym	Escalade	Rugby
Ski alpin (loisirs)	Tennis en double	Tennis
	Musculation	Squash
	Voile	Ski alpin (compétition)
	Marche rapide	
	Ski de fond	
	Tennis de table	
	Canoë-kayak	
	Randonnée	
	Equitation	
	Rollers	

➤ Risques professionnels

Les études portant sur l'influence des tâches professionnelles sur la survenue d'arthrose sont nombreuses.

Plusieurs d'entre elles ont souligné l'effet significatif de positions agenouillées ou accroupies prolongées et répétées sur la survenue de gonarthrose radiographique modérée à sévère (62,64). Une position debout prolongée et la levée de charges lourdes étaient également significativement associées à la survenue de gonarthrose avec des OR allant de 1,9 à 7,1 (105). De même, il a été montré que le port de charges lourdes était associé à la survenue de coxarthrose, avec un risque deux à trois fois plus important (106). L'existence d'une relation dose-réponse a été mise en évidence dans plusieurs études, le port de charges de 10 à 25 kg pendant au moins 10 ou 20 ans était associé à un risque très augmenté de coxarthrose (107).

Récemment, deux revues systématiques ont montré que cette association entre le port de charges lourdes et la survenue de gonarthrose ou de coxarthrose symptomatique était particulièrement présente chez les sujets en surpoids ou obèses (105,108).

➤ Force musculaire

Les études d'association entre la force musculaire et l'arthrose sont variées, prenant en compte différents muscles et différentes articulations. Des études ont pu conclure que la faiblesse musculaire était un facteur de risque de survenue, et d'atteinte symptomatique de la gonarthrose. En effet, une faiblesse des quadriceps a été observée chez les patients atteints de gonarthrose, potentiellement causée par une amyotrophie entraînant un manque de stabilité chez les patients atteints (61,109).

➤ Morphologie osseuse et articulaire

L'anatomie ou la morphologie pourrait contribuer au risque de développement de l'arthrose, étant donné que la répartition des charges biomécaniques au niveau de l'articulation est dépendante de sa morphologie. Cet élément a été beaucoup étudié pour la coxarthrose où l'association entre la forme proximale du fémur et la survenue de coxarthrose a été montrée (110). Une autre étude a souligné le rôle important de l'effet Cam (déformation de la tête fémorale et de la jonction tête-col, par exemple lorsqu'il existe une bosse antérieure à la jonction tête-col qui vient en flexion de hanche créer une hyperpression sur le cartilage de la paroi antérieure du cotyle) parmi les conflits fémoro-acétabulaires et de la dysplasie acétabulaire légère dans le développement de la coxarthrose, en particulier chez les sujets féminins (111).

Plus récemment, une étude a montré que les sujets présentant un effet Cam et les sujets présentant une dysplasie acétabulaire avaient un risque multiplié par 2 de développer une coxarthrose par rapport aux sujets qui en étaient indemnes (OR=2,11 ; IC 95% 1,55-2,87 et OR= 2,19, IC 95% 1,50-3,21, respectivement) (112).

➤ **Alignement articulaire**

Beaucoup d'études se sont intéressées au rôle de l'alignement statique et dynamique dans l'arthrose du genou. Bien que l'alignement du genou soit un facteur pronostique avéré de la progression de la gonarthrose, son rôle reste incertain dans la survenue de l'arthrose du genou.

*e. Facteurs de risque de progression connus*

*Gonarthrose*

La revue systématique la plus récente, publiée en 2015, incluant 30 études observationnelles, a montré que le fait d'être plus jeune, d'être non-blanc ou non-occidental, d'avoir un IMC élevé et de présenter plusieurs comorbidités, une synovite détectée à l'Imagerie par Résonance Magnétique, un épanchement articulaire ainsi qu'une arthrose sévère (radiologique et clinique) à l'inclusion étaient des facteurs de risque de progression de la gonarthrose clinique (113).

Un faible niveau d'éducation, une faible vitalité, une augmentation du score d'adaptation à la douleur, la perte cartilagineuse fémoro-tibiale détectée par IRM et l'existence de lésions de la moelle osseuse étaient modérément associés à la progression de la gonarthrose clinique (Tableau 3).

Les auteurs ont néanmoins souligné que la définition de la progression de l'arthrose qu'ils avaient utilisée dans cette revue (douleur, déclin de la fonction physique et survenue d'une arthroplastie de genou) était discutable.



**Tableau 3. Résultats de la synthèse des meilleures preuves sur les facteurs pronostiques de progression de la gonarthrose clinique dans les études observationnelles (113)**

Facteurs	Association	Niveau de preuve
Age jeune, ethnie (non-blancs ou non-occidentaux), IMC élevé, comorbidités (au moins une), présence synovite, épanchement articulaire, sévérité initiale importante de l'arthrose	Oui	Fort
Faible niveau d'éducation, faible vitalité, perte cartilagineuse fémoro-tibiale, lésions de la moelle osseuse	Oui	Modéré
Existence d'un antécédent de traumatisme du genou ou d'une chirurgie du genou, prise de biphosphonates, douleur en flexion, amplitude des mouvements, lésions médiales de la moelle osseuse, kystes osseux de l'os sous-chondral, texture de l'os trabéculaire	Oui	Limité
Présence de raideurs matinales, prise d'antalgiques, prise de glucosamines et de chondroïtine, antécédent de chirurgie prothétique de hanche, sensibilité de l'interligne articulaire, force musculaire, présence de lésions latérales de la moelle osseuse, présence d'une extrusion méniscale, antécédent de déchirure du ligament croisé antérieur, synovite intercondylienne ou suprapatellaire, concentration élevée en marqueurs sériques C2C <sup>a</sup> et COMP <sup>b</sup>	Non	Limité
Sexe féminin, santé mentale altérée, prise de biphosphonates, force du muscle quadriceps, perte cartilagineuse détectée par IRM	Contradictoire	
Perte ou prise de poids	Non-concluant	

<sup>a</sup> C2C : collagen II cleavage ; <sup>b</sup> COMP : cartilage oligomeric matrix protein ;

Une autre méta-analyse réalisée en 2015 a montré que deux facteurs étaient très significativement associés à la progression radiologique de la gonarthrose : une douleur du genou à l'inclusion (OR= 2,38; IC 95% :1,74-3,27) et la présence de nodosités d'Heberden (OR = 2,66; IC 95% : 1,46-8,84) (114). L'étude a également montré qu'un varus, un taux sérique élevé d'acide hyaluronique ainsi qu'un taux sérique élevé de Facteur de nécrose tumorale-alpha étaient fortement associés à la progression de la gonarthrose.

A l'inverse, les facteurs tels que le sexe féminin, un antécédent de traumatisme du genou, la force du muscle quadriceps, une consommation tabagique, la course ou la pratique régulière de sport n'étaient pas associés à une progression de la gonarthrose (Tableau 4). Les niveaux de preuve retrouvés pour beaucoup de facteurs étaient là encore limités, contradictoires ou ne permettaient pas de conclure sur leur rôle pronostique respectif.

Les auteurs de ces deux derniers travaux ont pointé du doigt le nombre multiple de définitions de la gonarthrose ainsi que de sa progression, rendant difficile la comparaison des données issues de méta-analyses. Ils préconisent une harmonisation des définitions de ces éléments afin de faciliter la centralisation des données pour les futures recherches.

Ils ont également souligné la nécessité de mener d'autres recherches sur la véritable relation entre les facteurs pronostiques de l'évolution symptomatique de l'arthrose du genou, surtout en ce qui concerne les facteurs pour lesquels des données contradictoires, limitées ou non concluantes existent. Les perspectives de ces travaux sont nombreuses comme l'identification précoce et la surveillance particulière des patients qui présentent un risque élevé de progression rapide et/ou sévère.

De plus, l'identification des facteurs de risque modifiables à un stade précoce de la maladie, comme la perte de poids, les stratégies d'adaptation à la douleur ou la force des quadriceps, pourraient s'avérer bénéfiques dans le traitement des patients atteints d'arthrose du genou.

**Tableau 4. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de progression de la gonarthrose radiologique dans les études observationnelles (114)**

<b>Facteurs</b>	<b>Association</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Alignement en varus, taux sérique de TNF $\alpha$ élevé, taux sérique d'acide hyaluronique élevé	Oui	Fort
Sexe féminin, ancienne blessure au genou, force du quadriceps, tabagisme, course à pied et pratique régulière d'un sport	Non	Fort
Apport alimentaire en vitamine D élevé	Oui (association négative)	Modéré
Ethnie (Noirs vs Blancs), présence d'un syndrome métabolique, moment d'adduction $\geq 5$ (% poids * taille), présence de lésions méniscales, amplitude des mouvements du genou, apport général en vitamines et beta-carotène élevé, taux sériques d'IL-10 et de N-propeptide de collagène de type II élevés, diminution du taux synovial séquence d'acides aminés néoépitopiques aggrécantiques et IL-18, et progression des dimensions fractales sur analyse radiographique des signatures fractales	Oui	Limité
Ostéoporose, prise passée ou présente d'œstrogènes, concentrations élevées d'acide urique, dépression ou anxiété, force (musculaire) de la main, lésions ou œdème de la moelle osseuse, antécédent de méniscectomie, présence d'une chondrocalcinose, présence de kystes osseux sous-chondraux, perte cartilagineuse ou épanchement articulaire détectés par IRM, laxité antéro-postérieure du genou ; apport élevé en vitamine E ; taux sériques élevés d'IL-1Ra et TGF- $\beta 1$ ; absorption du $^{99m}\text{Tc}$ -MDP à la scintigraphie osseuse	Non	Limité
Âge élevé, faible densité osseuse, taux sérique facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1), gravité radiographique ou clinique initiale de l'arthrose, présence d'une arthrose généralisée, durée importante des symptômes, alignement en valgus ou défaut d'alignement général, présence d'ostéophytes tibio-fémorales, IMC élevé, inégalité de la longueur des jambes, taux sérique de vitamine D élevé, apport alimentaire en vitamine C élevé, taux sériques de protéine C réactive, d'IL-1b, de sulfate de kératane, de protéine de la matrice oligomérique du cartilage sérique et de télépeptide C réticulé urinaire élevés	Contradictoire	
Présence de protéines de la couche intermédiaire du cartilage, mauvais alignement fémoro-patellaire et taux sérique élevé de pentosidine	Non-concluant	

### *Coxarthrose*

Pour la coxarthrose, les facteurs pronostiques de progression restent mal connus et peu étudiés.

La revue systématique la plus récente, publiée en août 2019, a étudié les facteurs pronostiques de l'indication ou de la pose d'une prothèse totale de hanche ainsi que de la progression radiologique et clinique de la coxarthrose (115).

Elle a conclu avec un fort niveau de preuve qu'un stade de KL élevé à l'inclusion, une migration supérieure ou (supéro-) latérale de la tête fémorale et la présence d'une sclérose sous-chondrale étaient des facteurs pronostiques d'une progression plus rapide vers la pose d'une prothèse totale de hanche. A l'inverse, un IMC élevé n'a pas été identifié comme facteur pronostique d'une indication ou de la pose d'une prothèse totale de hanche (Tableau 5).

**Tableau 5. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de l'indication ou de la pose d'une prothèse totale de hanche (115)**

<b>Facteurs</b>	<b>Association</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Stade de KL élevé, migration supérieure ou (supéro) latérale de la tête fémorale, présence d'une sclérose sous-chondrale	Oui	Fort
IMC élevé	Non	Fort
Évaluation globale plus faible (auto-déclarée, à l'inclusion), rétrécissement de l'espace interarticulaire	Oui	Modéré
Sexe féminin, faible niveau d'éducation, origine ethnique occidentale ou blanche, ancienneté des symptômes importante, présence d'au moins une comorbidité, raideur matinale, prise d'antalgiques (à l'inclusion), présence de nodosités d'Heberden ou de Bouchard	Non	Modéré
Antécédents de prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens	Oui	Limité
Consommation d'alcool, antécédent d'injections intra-articulaires (hanche), effet Cam (déformation de la tête fémorale et de la jonction tête-col)	Non	Limité
Age élevé (à l'inclusion), limitations fonctionnelles importantes (inclusion), douleurs importantes (inclusion), flexion de la hanche douloureuse (active ou passive), rotation interne de la hanche douloureuse (active ou passive), douleurs nocturnes (inclusion), amplitude limitée de la flexion et des rotations interne et externe de la hanche, vitesse de sédimentation des érythrocytes élevée, absence d'ostéophytes, diminution de la largeur de l'espace articulaire (inclusion), importance de angle de Wiberg	Contradictoire	

Aucune association n'a été mise en évidence avec un fort niveau de preuve entre la progression radiologique de la coxarthrose et différents marqueurs biologiques : télopeptide C-terminal de collagène de type I (CTX-I), protéine matricielle oligomérique du cartilage (COMP), télopeptide N-terminal de collagène de type I (NTX-I) et propeptide N-terminal de procollagène de type I et de type III (PINP, PIIINP) (Tableau 6).

**Tableau 6. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de la progression radiologique de la coxarthrose (115)**

Facteurs	Association	Niveau de preuve
Taux élevés en télépeptide C-terminal de collagène de type I (CTX-I), protéine matricielle oligomérique du cartilage (COMP), télépeptide N-terminal de collagène de type I (NTX-I) et propeptide N-terminal de procollagène de type I et de type III (PINP, PIIINP)	Non	Fort
Limitations fonctionnelles importantes (inclusion), douleurs de hanche (inclusion ou le mois précédent), présence d'une sclérose sous-chondrale	Oui	Modéré
Antécédents familiaux d'arthrose, IMC élevé, présence d'une maladie de Forestier, taux élevé de protéine C-réactive hautement sensible, importance de l'angle de la tête fémorale, présence d'ostéophytes uniquement au niveau acétabulaire, taux élevé en propeptide N-terminal de procollagène de type IIA (PIIANP), taux élevés en chondroïtine sulfate 846, taux élevé de glycoprotéine 40, taux élevé en métalloprotéases matricielles 1 et 3 (MMP-1 et MMP-3), longueur importante du col de la tête fémorale	Non	Modéré
Largeur du col de la tête fémorale	Oui	Limité
Présence d'un diabète de type 2, présence d'une coxarthrose bilatérale ou d'une arthrose généralisée, augmentation taux d'ostéocalcine	Non	Limité
Age élevé (inclusion ou lors des premiers symptômes), sexe féminin, teneur minérale osseuse, surface/taille de l'articulation de la hanche, taux élevé en télépeptide C-terminal de collagène de type II (CTX-II), en acide hyaluronique, présence de kystes sous-chondraux, diminution de la largeur de l'espace articulaire (inclusion), migration latérale supérieure ou (supéro-) latérale de la tête fémorale, stade de KL élevé (inclusion), augmentation de l'index acétabulaire, importance de angle de Wiberg	Contradictoire	

Le rôle pronostique des comorbidités dans la progression clinique de la coxarthrose a été mis en évidence avec un fort niveau de preuve.

D'autre part, le sexe, le soutien social, la prise d'antalgiques à l'inclusion, la qualité de vie à l'inclusion et l'amplitude limitée des mouvements de rotation interne ou externe de la hanche n'étaient pas pronostiques de la progression clinique (Tableau 7).

**Tableau 7. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de la progression clinique de la coxarthrose (115)**

<b>Facteurs</b>	<b>Association</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Présence d'au moins une comorbidité	Oui	Fort
Sexe féminin, soutien social important, prise d'antalgiques (inclusion), qualité de vie (inclusion), amplitude limitée des mouvements de rotation interne et externe de la hanche	Non	Fort
Age élevé (inclusion), activité salariée, fait de vivre seul, douleur simultanée au genou, dépression, mise en place de stratégies d'adaptation, présence d'une comorbidité respiratoire	Non	Modéré
Raideur matinale simultanée du genou (< 30 minutes)	Oui	Limité
Consommation d'alcool, santé perçue par le patient, présence de comorbidités cardiaque, vasculaire, oto-rhino-laryngologique, gastro-intestinale supérieure, gastro-intestinale inférieure, hépatique, rénale, génito-urinaire, neurologique, psychiatrique, présence d'une maladie endocrinienne et métabolique, dysfonction cognitive, force des muscles abducteurs de la hanche, douleur en position assise ou couchée, prise de compléments alimentaires ou vitamines, douleur concomitante pendant la flexion du genou homolatéral, amplitude élevée de flexion du genou, amplitude élevée d'extension du genou	Non	Limité
Pratique d'une activité physique de loisirs, IMC élevé, faible niveau d'éducation, coxarthrose bilatérale, niveau de douleur élevé (auto-rapporté ou à l'examen clinique, à l'inclusion), ancienneté importante des symptômes, raideur matinale, amplitude limitée du mouvement de flexion de la hanche, stade de KL élevé (inclusion)	Contradictoire	

Une autre revue publiée en 2016 avait étudié les facteurs pronostiques de la douleur et de la fonction physique rapportées par les patients (17).

Une gonarthrose additionnelle, un nombre de comorbidités élevé, une absence d'exercices supervisés, un faible niveau d'activité physique et un faible niveau d'éducation étaient associés à une progression de la douleur chez les patients coxarthrosiques mais avec un faible niveau de preuve. A l'inverse, le sexe, l'âge, l'IMC, la durée des symptômes de la coxarthrose et le stade radiologique de KL n'étaient pas significativement associés à la progression et ce avec un fort niveau de preuve. Le niveau de preuve était faible ou non-concluant pour d'autres variables radiographiques ou cliniques (Tableau 8).

**Tableau 8. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de l'aggravation de la douleur chez les patients atteints de coxarthrose radiologique et/ou clinique dans les études observationnelles (17)**

<b>Facteurs</b>	<b>Association</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Gonarthrose, nombre de comorbidités élevés, absence d'exercices supervisés, faible niveau d'activité physique et faible niveau d'éducation	Oui	Faible
Sexe, âge, IMC, durée des symptômes de la coxarthrose et arthrose radiologique (stade de KL)	Non	Fort
Situation professionnelle, facteurs psycho-sociaux (comportements d'appréhension – évitement)	Non	Faible

Pour la fonction physique rapportée par le patient, seuls un nombre élevé de comorbidités et une faible vitalité ont été identifiés comme facteurs pronostiques, avec un fort niveau de preuve. A l'inverse, l'âge, le sexe, le fait de ne pas vivre seul, la situation professionnelle, la durée des symptômes, une coxarthrose radiologique (stade de KL), le degré de rotation interne de la hanche à l'inclusion, le soutien social, la santé mentale et stratégies d'adaptation spécifiques (distraction, repli sur soi, inquiétude) ont été identifiés comme non- pronostiques de la fonction physique rapportée par le patient, avec un fort niveau de preuve (Tableau 9).



En raison de la grande hétérogénéité des études en terme de populations étudiées et de mesure des critères de jugement, les auteurs ont finalement noté qu’aucune conclusion ne pouvait être tirée sur le rôle pronostique des facteurs étudiés sur la douleur et la fonction physique et que d’autres études étaient nécessaires pour clarifier ces associations.

**Tableau 9. Résultats de la synthèse des meilleures preuves : facteurs pronostiques de la dégradation de la fonction physique rapportée par les patients atteints de coxarthrose radiologique et/ou clinique dans les études observationnelles (17)**

<b>Facteurs</b>	<b>Association</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Nombre élevé de comorbidités, faible vitalité	Oui	Fort
Âge, sexe, ne pas vivre seul, situation professionnelle, durée des symptômes, arthrose radiologique de la hanche (stade de KL), rotation interne de la hanche à l’inclusion, soutien social, santé mentale, stratégies d'adaptation spécifiques (distraction, repli sur soi, inquiétude)	Non	Fort
Maladie cardiaque modérée ou grave, maladie de l'oreille, de l'œil, du nez ou de la gorge, mauvaise santé générale, présence de douleur bilatérale à la hanche, augmentation de la douleur à la hanche, douleur bilatérale au genou, gonarthrose, raideur matinale de la hanche ≤ 60 minutes ou du genou < 30 minutes, réduction de la rotation externe, degré initial de l’extension du genou, diminution de l’amplitude de mouvement, absence d’exercices supervisés, niveau d'activité physique faible, évitement des activités et douleur corporelle élevée	Oui	Faible
Ethnie, consommation hebdomadaire d’alcool, consommation de tabac, obésité (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ), activité physique (loisirs), chirurgie au cours du suivi, arthroplastie de hanche ou de hanche durant la dernière année, travail physiquement exigeant, présence de nodosités d’Heberden, douleur en position assise ou couchée, douleur de hanche bilatérale, flexion de hanche réduite, rotation externe de la hanche à l’inclusion, force des muscles abducteurs de la hanche (à l’inclusion et diminution), douleur lors de la rotation interne et de la flexion de la hanche, douleur uni-ou bilatérale du genou, amplitude de la flexion du genou à l’inclusion et au cours du temps, force des muscles extenseurs du genou à l’inclusion et au cours du temps (diminution)	Non	Faible
Faible niveau d’éducation, IMC corporelle, incapacité, utilisation d’antalgiques, douleur élevée à la hanche à l’inclusion, flexion de la hanche limitée à l’inclusion, mauvais fonctionnement cognitif	Contradictoire	

## 2. La santé perçue : concepts, mesure et interprétation

### 2.1. Concepts

La santé perçue est la perception qu'a un individu de son propre état de santé et de son propre bien-être. C'est une mesure complexe qui « représente un résumé de la manière dont de nombreux aspects de la santé, subjectifs et objectifs, sont combinés dans le cadre perceptuel de chaque répondant » (116). Elle prend en compte la santé globale dans de multiples dimensions liées à la santé et ses conséquences fonctionnelles physiques, psychologiques et sociales (117). On y rattache donc tous les phénomènes qui sont accessibles à la perception de la personne autour de sa santé et des interventions proposées par les professionnels pour l'améliorer ; parmi eux, la qualité de vie liée à la santé est le plus connu.

Avec l'allongement de l'espérance de vie observée depuis le début du XIXe siècle, s'est posée la question de la qualité de vie associée à ce bénéfice. Ainsi, en plus des données dites « objectives » obtenues lors de l'examen clinique et utiles pour traiter le patient, les données de santé perçue par le patient telle que la qualité de vie, sont apparues dans les études cliniques.

En 1994, une définition précise de la qualité de vie a d'ailleurs été proposée par l'OMS. Elle est définie comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement » (117).

Cette définition met en lumière le point de vue selon lequel la qualité de vie est subjective, comprenant à la fois des aspects positifs et négatifs de la vie et sa nature multidimensionnelle.

Les publications récentes font de plus en plus référence à la prise en compte de la perception du patient au cours de sa prise en charge et font de la mesure de la qualité de vie une priorité afin de mieux évaluer le retentissement des pathologies et des traitements. De ce fait, l'utilisation des données rapportées par les patients, aussi appelées Patient Reported Outcomes (PROs) est devenue très fréquente. Ces derniers apportent des informations concernant l'expérience des individus malades que les données fournies par l'examen clinique seul ne peuvent pas saisir (118). Les PROs pourraient être associés à une plus grande observance des traitements - les patients se sentant écoutés et compris - et pourraient contribuer ainsi à l'amélioration de leur bien-être. Les mesures de la qualité de vie peuvent améliorer la communication entre le médecin et son patient, permettre la détection de problèmes spécifiques pour adapter la prise en charge et donc accroître la pertinence des décisions médicales (119).

## **2.2. Mesure de la santé perçue**

Le plus souvent, les instruments de mesure de la santé perçue sont des questionnaires composés d'un certain nombre d'items ou de questions. Ces items sont regroupés au sein d'un certain nombre de dimensions. Ces instruments de mesure peuvent être de deux types : génériques ou spécifiques à une maladie. Un instrument spécifique à une maladie est conçu pour recueillir la perception des patients sur les aspects spécifiques de la santé affectés par la maladie en question, tandis que les instruments génériques mesurent la santé générale, y compris les symptômes physiques, la fonction et les dimensions émotionnelles, y compris chez des individus sains (120).

La santé perçue peut également être mesurée de manière directe via différentes méthodes d'entretiens (non directif, directif et semi-directif) qui permettent d'interroger les sujets individuellement ou en groupe.

## 2.3. Instruments utilisés dans l'arthrose des membres inférieurs

### *Instruments génériques*

- Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36)

Le SF-36 est l'un des instruments génériques les plus utilisés pour mesurer la qualité de vie des patients atteints d'arthrose des membres inférieurs (121). Les scores sont basés sur des réponses à des questions individuelles (ou items), qui sont regroupées en huit dimensions, chacune d'elles mesurant un concept de santé (122). Ces dimensions comprennent les domaines fonctionnels et les aspects du bien-être suivants : fonctionnement physique, limitations dues à l'état physique, douleur physique, vitalité, limitations dues à l'état mental, santé mentale, vie et relation avec les autres et perception générale de la santé. Les scores bruts sont normalisés sur une échelle de 0 à 100 selon une méthode de calcul de score, les scores les plus élevés reflétant une meilleure qualité de vie. Deux scores dits « résumés » peuvent être également calculés : un score résumé de la composante physique (PCS) et score résumé de la composante mentale (MCS) (123).

- World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)

Le questionnaire WHOQOL, développé par l'OMS, est également utilisé mondialement pour mesurer la qualité de vie et peut être utilisé chez les patients atteints d'arthrose (124,125).

Le questionnaire compte six dimensions : santé physique, psychologique, niveau d'indépendance, relations sociales, environnement et spiritualité/religion/croyances personnelles. Plus les scores sont élevés, moins la qualité de vie est bonne.

Dans le domaine de la santé mentale, deux questionnaires sont particulièrement utilisés : l'Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) et le Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (126).

- HADS

Le questionnaire HADS vise à mesurer les symptômes de l'anxiété et de la dépression et se compose de 14 items, sept items pour la sous-échelle d'anxiété et sept pour la sous-échelle de dépression. Toutes les réponses sont additionnées pour obtenir les deux sous-échelles (127). Un score supérieur ou égal à 8 traduit la présence de troubles anxieux ou dépressifs (128).

- CES-D

Le questionnaire CES-D comprend 20 items demandant d'évaluer la fréquence des symptômes associés à la dépression au cours de la semaine écoulée, comme le sommeil agité, le manque d'appétit et la solitude (129). Les scores peuvent varier de 0 à 60, les scores élevés indiquant des symptômes dépressifs plus importants.

### *Instruments spécifiques*

Parmi les instruments spécifiques dédiés à la mesure de la qualité de vie dans l'arthrose des membres inférieurs, on peut citer :

- Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)

L'indice de WOMAC est largement utilisé dans l'évaluation de l'arthrose de la hanche et du genou depuis son développement dans les années 80 (130).

Il s'agit d'un questionnaire auto-administré composé de 24 items répartis en trois dimensions : douleur, fonction physique et raideur.

Un score pour chacune de ces dimensions ainsi qu'un score global peut être calculé ; des scores élevés indiquant des douleurs, des raideurs sévères et des limitations fonctionnelles importantes.

- OsteoArthritis Knee and Hip Quality of Life (OAKHQOL)

Le questionnaire OAKHQOL a été développé aux débuts des années 2000 par une équipe de recherche française. Il contient 43 items et mesure la qualité de vie dans cinq domaines : activités physiques, santé mentale, douleur, soutien social, fonctionnement social et trois items sont indépendants. Chaque item est noté sur une échelle de 0 à 10 et les scores sont normalisés sur une échelle de 0 à 100 ; des scores élevés traduisant une bonne qualité de vie (131,132). Une version courte (133) et électronique (134) ont été également développées et validées.

- Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Le KOOS a été développé dans le prolongement de l'indice WOMAC dans le but d'évaluer les symptômes et la fonction à court et à long terme chez les sujets atteints de gonarthrose ou ayant subi une arthroplastie totale de genou (135,136). Le KOOS compte 42 items répartis cinq dimensions : douleur, autres symptômes, limitations fonctionnelles dans la vie quotidienne, fonction dans le sport et les loisirs et qualité de vie liée au genou. Un score est calculé pour chacune des dimensions séparément et est transformé en un score compris entre 0 et 100. Un score nul traduit des problèmes extrêmes au genou.

- Hip Injury and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS)

Le HOOS est une adaptation du KOOS destinée à évaluer les symptômes et les limitations fonctionnelles liés à la coxarthrose et à évaluer la qualité de vie des patients après la pose d'une prothèse totale de hanche (137,138) . Il se compose de 40 items répartis en cinq dimensions distinctes : douleur, autres symptômes, limitations fonctionnelles dans la vie quotidienne, fonction dans le sport et les loisirs et qualité de vie liée à la hanche. Un score est calculé pour chacune des dimensions séparément et est transformé en un score compris entre 0 et 100. Un score nul traduit des problèmes extrêmes.

La multiplicité des instruments existants dans l'arthrose des membres inférieurs montre l'importance de la mesure de la qualité de la vie dans la pratique clinique courante. Cette mesure devrait faire partie intégrante de la prise en charge des patients au vu du retentissement de l'arthrose sur leur vie quotidienne.

#### **2.4. Intérêt de la mesure de la santé perçue dans l'arthrose**

L'arthrose est une maladie chronique qui représente une cause d'incapacité majeure et de perte d'autonomie à travers le monde. L'étude Global Burden of Disease, menée par l'OMS en 2010, a classé les maladies musculo-squelettiques au troisième rang des maladies en terme de poids de morbidité, soulignant par ailleurs l'importance du nombre d'années vécues avec une incapacité par rapport aux années de vie perdues (139).

L'arthrose a des conséquences sur la pratique d'activités physiques, sur le sommeil, l'activité professionnelle et l'estime de soi des individus atteints et, par conséquent, un retentissement sur les activités quotidiennes et sociales (84).

La douleur, le gonflement ou la raideur causés par l'arthrose peuvent rendre difficile l'exécution de tâches ordinaires professionnelles et domestiques. Des gestes simples comme conduire une voiture, marcher, monter des escaliers et soulever des objets peuvent devenir difficiles.

Dans cette situation, la santé perçue – notamment la qualité de vie – est un concept essentiel pour appréhender l'état de santé des sujets arthrosiques et les mesures de la fonction et de la santé perçue spécifiques à l'arthrose sont devenues incontournables pour l'étude des déterminants de la santé et de l'autonomie dans cette maladie (49,140,141).

Son impact en termes de qualité de vie a notamment été étudié au sein de la cohorte française KHOALA (24).

Dans cette étude, la qualité de vie était évaluée par un instrument générique. Comparés aux normes populationnelles dans les mêmes catégories de sexe et d'âge, les scores standardisés des patients atteints de coxarthrose et de gonarthrose étaient inférieurs dans toutes les dimensions du questionnaire, particulièrement dans la dimension physique (jusqu'à 25 points de moins), dans la dimension douleur (jusqu'à 20 points de moins) et dans la dimension émotionnelle (jusqu'à 20 points de moins).

Plus largement, au niveau européen, l'impact de l'arthrose clinique de hanche et de genou a été évalué dans six pays. Les résultats ont montré que la présence d'une gonarthrose, d'une coxarthrose ou d'une arthrose digitale cliniques était significativement associée à une mauvaise santé perçue dans ces six pays (142) .



### **3. Présentation de l'étude princeps : la cohorte KHOALA**

La cohorte KHOALA pour Knee and Hip OsteoArthritis Long-term Assessment est la première cohorte d'arthrose symptomatique de la hanche et du genou dans la population générale en France et a été constituée entre Avril 2007 et Mars 2009 (24).

Ses objectifs sont multiples :

- étudier l'évolution de l'arthrose dans le temps, en accordant une attention particulière à la qualité de vie des patients et aux coûts pour la société
- identifier les facteurs pronostiques de l'évolution de l'arthrose en termes de santé perçue, qualité de vie et remplacements prothétiques
- identifier les déterminants des coûts et de l'accès aux soins
- créer une biobanque pour de futures recherches, notamment pour l'étude des biomarqueurs pronostiques

#### **3.1. Population, recrutement et critères d'inclusion**

Les sujets ont été recrutés dans le cadre de l'enquête nationale de prévalence « 3000 Arthroses » menée en France d'avril 2007 à octobre 2009 (58). La première phase de l'échantillonnage par téléphone a consisté à utiliser une sélection aléatoire de numéros de téléphone dans chaque zone sélectionnée : Bretagne, Côte d'Azur, Lorraine, Picardie, Paris et Toulouse. Les intervieweurs ont systématiquement demandé si les numéros de téléphone étaient ceux d'entreprises, de résidences pour personnes âgées ou de résidences secondaires et ces derniers ont été exclus. Dans chaque ménage contacté, un adulte a été sélectionné au hasard en utilisant la méthode du prochain anniversaire.

La première personne qui répondait au téléphone devait nommer les membres du ménage qui avaient entre 40 et 75 ans. La personne dont l'anniversaire était le plus proche de la date de l'appel téléphonique était ensuite invitée à répondre au questionnaire de sélection. A ce stade, aucun critère d'exclusion n'était appliqué, excepté l'âge.

Les sujets ayant obtenu un résultat positif au questionnaire de détection (143,144) (présence d'au moins un des symptômes caractéristiques énumérés et/ou d'un diagnostic d'arthrose autodéclaré) ont été invités à participer à l'étape de la vérification (examen clinique et radiographie du genou et/ou de la hanche par des médecins formés) au centre d'investigation de leur zone géographique.

Cette enquête a permis de constituer un échantillon représentatif de tous les cas dans les catégories d'âge sélectionnées. Les 1010 personnes atteintes d'arthrose identifiées ont été invitées à participer à l'étude de cohorte KHOALA.

Les critères d'inclusion dans la cohorte étaient : les deux sexes, un âge compris entre 40 et 75 ans, une arthrose uni- ou bilatérale, symptomatique de la hanche et/ou du genou, un diagnostic clinique confirmé et satisfaisant les critères de l'ACR pour l'arthrose du genou (44) et/ou de la hanche (46), un stade KL au moins égal à 2.

Les sujets ont été exclus s'ils avaient une prothèse pour l'articulation symptomatique, une ostéotomie antérieure, une comorbidité grave entraînant une détérioration significative de la qualité de vie ou une consommation importante de soins de santé, une arthrose fémoro-patellaire isolée ou une autre maladie articulaire.

Tous les sujets ont donné leur consentement éclairé par écrit pour faire partie de la cohorte avant leur inclusion.

### **3.2. Schéma général de l'étude**

Les patients inclus dans la cohorte KHOALA ont bénéficié d'un suivi annuel pendant 10 ans. A l'inclusion, à trois, cinq et sept ans, les sujets se sont rendus au centre d'investigation clinique de leur région (Amiens, Brest, Nancy, Nice, Paris, Toulouse).

Lors des années sans visite, les sujets recevaient par voie postale un questionnaire d'autoévaluation qu'ils devaient retourner au centre d'enquête.

Les sujets qui ne pouvaient pas se rendre au centre pouvaient recevoir la visite d'une infirmière de recherche à domicile, et leur médecin recueillait des données radiographiques et médicales supplémentaires.

### **3.3. Données recueillies**

Les variables recueillies au cours des visites dans les centres investigateurs et recueillies via voie postale étaient nombreuses et diverses (Tableau 10).

**Tableau 10. Variables recueillies au cours du suivi des patients inclus dans la cohorte KHOALA**

	<b>Inclusion</b>	<b>Visites années 1, 2, 4, 6, 8, 9, 10</b>	<b>Visites années 3,5,7</b>
Mode de réalisation de la visite	Consultation aux centres investigateurs ou au domicile	Auto questionnaires par courrier	Consultation aux centres investigateurs ou au domicile
Interrogatoire médical et recueil des traitements médicamenteux	✓		✓
Examen physique (taille, poids)	✓		✓
Examen clinique (indices cliniques Harris, IKS, comorbidités)	✓		✓
Auto questionnaires (qualité de vie, comorbidités, mise en place de prothèses, consommation de soins)	✓	✓	✓
Bilan biologique (sang, urines)	✓		✓
Bilan biologique (ADN)	✓		✓
Radiographies	✓		✓
Recueil des Evénements Indésirables			✓

➤ Paramètres démographiques (recueillis à l'inclusion uniquement) :

- Age
- Sexe
- Niveau d'éducation
- Catégorie socio-professionnelle

➤ Paramètres cliniques :

- Mesure de la douleur sur échelle visuelle analogique
- Distance de marche
- Score HSS (145) pour le genou et score de Harris (146) pour la hanche qui sont des scores associant examen clinique, capacités fonctionnelles et douleur
- Intensité, durée, fréquence et type d'activité physique mesurés par le Modifiable Activity Questionnaire (MAQ) (147)
- Comorbidités évaluées par l'index Fonctionnel de Comorbidités (Groll DL) (148)
- Orientation temporo-spatiale, apprentissage, mémoire, attention, raisonnement, langage mesurés via le test de Folstein ou Mini-Mental Score (MMS) (149)
- Présence d'aides sociales, familiales et/ou techniques

➤ Paramètres de santé perçue et PROs :

- Mesure de la douleur et de la capacité fonctionnelle physique par le WOMAC (130)
- Mesure d'état psychologique par le General Health Questionnaire (GHQ) 28 (150)  
Le GHQ est un questionnaire générique, auto-administré qui permet d'identifier les troubles psychiatriques mineurs dans la population générale. Un score faible traduit une détresse psychosociale importante.
- Mesure de la qualité de vie par le SF-36 (123) et l'OAKHQOL (131)
- Dimension environnement du WHOQOL (124)

➤ Evénements de chirurgie prothétique survenus au cours des 12 derniers mois

A chaque suivi, les événements déclarés par les patients ont été confirmés avec les données concernant leurs hospitalisations antérieures ainsi que leurs radiographies.

➤ Paramètres radiologiques

- Pour la hanche :
  - bassin de face, pieds en rotation interne de 15°
  - faux profil de Lequesne des deux hanches à l'inclusion
- Pour le genou :
  - clichés des deux genoux, en charge, en extension, antéro-postérieur, avec l'épine tibiale centrée dans l'échancrure inter-condylienne ;
  - défilés fémoro-patellaires des deux genoux, à 30° de flexion ;
  - clichés des deux genoux, en charge, à 30° de flexion (Schuss), postéro-antérieur, à l'inclusion

Les lésions initiales ont été classées selon le stade de KL.

## **PARTIE II. RESULTATS SCIENTIFIQUES**

## II. Résultats scientifiques

### 1. Axe 1 : Revue systématique de la littérature sur l'utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution

#### 1.1. Contexte et objectifs

L'arthrose étant une pathologie évoluant au cours du temps et par poussées, les patients et les médecins sont confrontés à des questions liées à l'évolution et à la progression de la maladie.

Au début des années 2000, le développement de méthodes permettant la mise en évidence de sous-groupes homogènes de patients au sein d'une population hétérogène a entraîné une augmentation rapide des publications décrivant des trajectoires de patients atteints d'arthrose des membres inférieurs. Ces recherches ont également été encouragées par l'EULAR qui a fait de l'identification de phénotypes d'évolution une priorité de recherche en 2014 (18).

Face à la multiplicité des études publiées dans ce domaine et à l'absence de revue systématique sur le sujet, il nous semblait important d'examiner les approches statistiques utilisées pour modéliser des trajectoires de critères de jugement cliniques et de synthétiser les résultats présentés dans ces articles.

Les objectifs de cette revue systématique de la littérature étaient donc de :

- recueillir de façon systématique la littérature portant sur les trajectoires des critères de jugement cliniques dans l'arthrose du genou et de la hanche
- décrire les différentes trajectoires retrouvées pour chaque critère de jugement et/ou son changement moyen dans l'ensemble de la population étudiée
- collecter les facteurs pronostiques d'appartenance aux trajectoires identifiées



## 1.2. Méthodes

### *Stratégie de recherche*

Deux bases de données ont été interrogées, Medline et PsycInfo.

Les mots clés ont été combinés dans cet ordre : (osteoarthritis) AND (knee OR hip) AND (trajector\* OR phenotyp\* OR cluster\* OR subtyp\* OR subgroup\* OR "factor analysis" OR profil\* OR pattern\*).

### *Critères d'éligibilité*

Les articles étaient inclus dans la revue systématique si :

- la population d'étude était constituée de patients âgés de plus de 18 ans
- la population d'étude était constituée de patients présentant un haut risque d'arthrose des membres inférieurs ou diagnostiqués comme étant atteints de gonarthrose et/ou de coxarthrose
- l'objectif de l'étude était d'identifier des sous-groupes homogènes de patients ayant des trajectoires d'évolution différentes ou le cas échéant, de décrire le changement moyen au cours du temps d'un ou plusieurs critères de jugement cliniques
- la méthodologie utilisée et les analyses effectuées étaient pertinentes pour identifier des trajectoires ou pour décrire un changement au cours du temps (design longitudinal et mesures répétées)

### *Processus de sélection des articles*

La sélection des articles selon leurs titre et résumé a été effectuée de façon indépendante et dupliquée par deux reviewers et selon les critères d'éligibilité énoncés plus haut.

Les désaccords entre les reviewers ont été résolus par l'intervention d'une troisième personne. La sélection basée sur les textes intégraux a été réalisée indépendamment par trois reviewers.

#### *Evaluation de la qualité méthodologique*

La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée de façon indépendante et dupliquée par trois reviewers en s'appuyant sur les critères de Hayden (151,152). Les critères de Hayden ont été spécialement conçus pour évaluer la qualité des études pronostiques et tiennent compte de six domaines de biais potentiels : la participation à l'étude, l'attrition, la mesure du ou des facteur(s) pronostique(s), la mesure du critère de jugement, la mesure et la prise en compte des facteurs de confusion et la qualité des analyses statistiques.

#### *Extraction des données*

Le formulaire utilisé pour l'extraction des données est en Annexe 1.

Les informations extraites systématiquement étaient :

- l'identité du premier auteur
- le journal dans lequel le papier a été publié
- ses objectifs
- les critères d'inclusion et de non-inclusion
- le ou les critère(s) de jugement ainsi que leurs méthodes de mesure (instruments)
- la durée du suivi des patients ainsi que le nombre de mesures effectué au cours du suivi

De même, les informations concernant les analyses statistiques ont été recueillies :

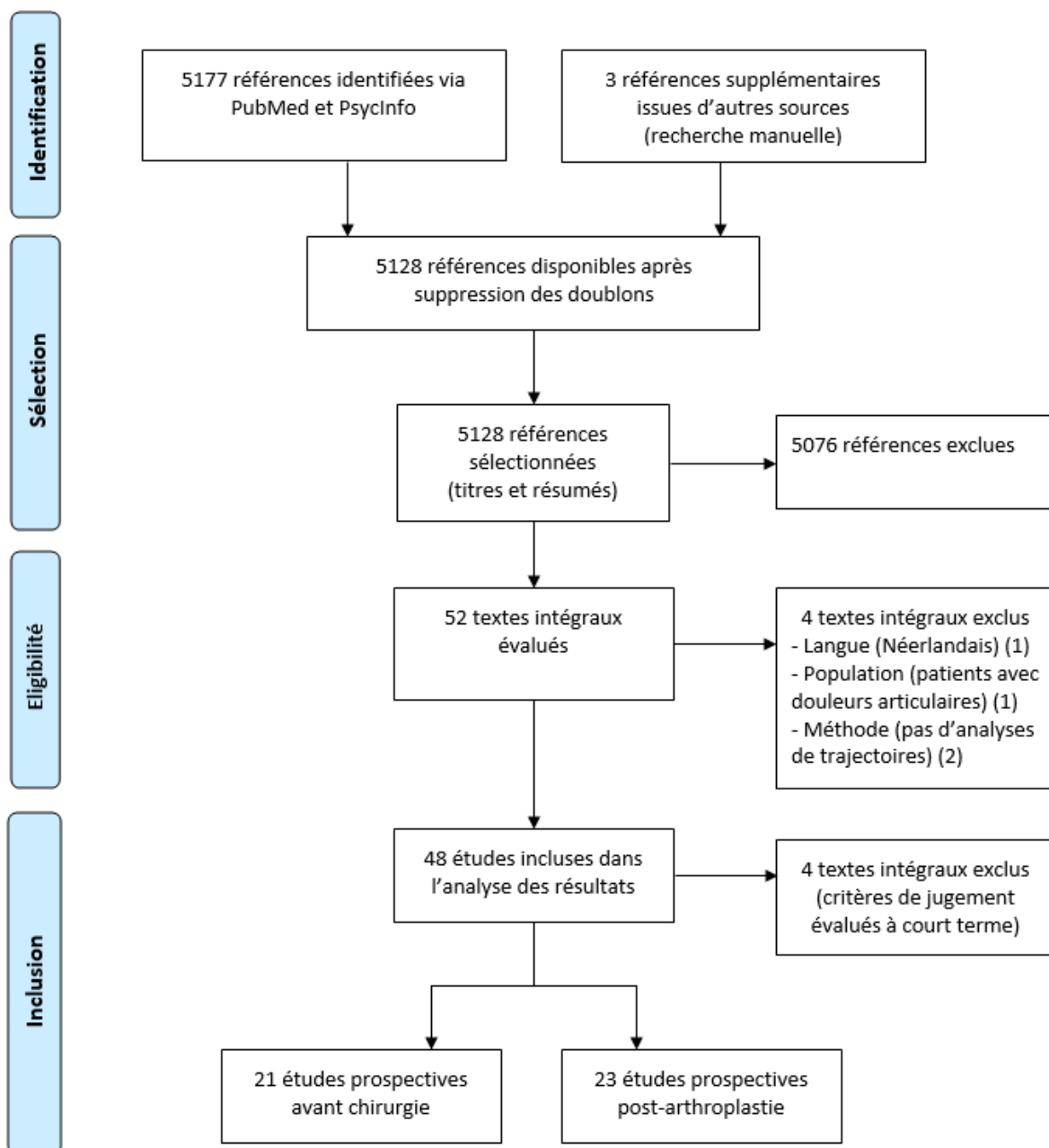
- l'utilisation d'une technique d'imputation pour traiter les données manquantes
- le modèle statistique utilisé et les références correspondantes citées par les auteurs
- l'intégration d'effets fixes et/ou aléatoires dans les modèles

- les indices statistiques ou non statistiques pour sélectionner le nombre adéquat de trajectoires les logiciels utilisés pour réaliser ces analyses

Le nombre de trajectoires, leur description, le nombre de patients inclus ainsi que des données sur la stabilité des trajectoires (pentes) et la validité externe ont été recueillis. Les facteurs pronostiques significatifs associés à chaque tendance (facteurs socio-démographiques (sexe, âge, niveau d'éducation, etc.), facteurs cliniques (IMC, comorbidités, etc.), PROs (anxiété, douleur, fonction, etc.)) et la direction de cette association ont également été extraits.

### **1.3. Résultats**

La recherche documentaire a permis d'identifier un total de 5177 références. Trois références supplémentaires ont été identifiées par une recherche manuelle dans les listes de référence des articles pertinents. Finalement, 44 études ont été incluses dans notre revue systématique. Ces dernières étaient toutes des études de cohortes prospectives ; 23 portaient sur l'évolution des résultats cliniques après une arthroplastie de la hanche ou du genou et les 21 autres décrivaient des trajectoires chez des patients en dehors de tout événement de chirurgie (Figure 3).



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

**Figure 3. Flow chart du processus de sélection des articles inclus dans la revue systématique**

Compte tenu des différences entre les études incluses dans notre revue, nous avons séparé les résultats des études menées avant la survenue d'une chirurgie et après la survenue d'une arthroplastie.

Ces résultats font l'objet de deux publications distinctes dans le journal *Arthritis Care & Research* (153,154).

- **Utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution dans les cohortes avant événement de chirurgie**

#### *Caractéristiques des études*

La durée du suivi des sujets inclus dans les 21 études de cohorte avant chirurgie était comprise entre 12 semaines et huit ans. Ces études incluaient majoritairement des patients atteints d'arthrose symptomatique précoce du genou et/ou de la hanche (six études) et des patients atteints ou à risque élevé de gonarthrose (six études).

Les critères de jugement les plus fréquemment étudiés étaient la douleur (15 études) et la fonction physique (six études).

Cinq instruments différents ont été utilisés pour mesurer les scores de douleur. Les plus fréquents étaient le questionnaire WOMAC (10 études) et une échelle visuelle analogue comprise entre 0 et 10 (trois études). La dimension fonction physique du WOMAC était utilisée pour mesurer les scores de fonction physique dans six études.

#### *Qualité méthodologique*

Dix-sept études ont été considérées comme étant de bonne qualité. Nous avons identifié un risque élevé de biais d'attrition dans trois études (155–157) et un risque élevé de confusion dans une autre étude (158).

### *Modèles statistiques utilisés et validité externe*

La grande majorité des études (18/21) ont utilisé un modèle mixte de croissance (growth mixture modeling ou encore latent growth curve modeling) pour identifier des sous-groupes homogènes de patients au sein d'une population supposée hétérogène (156–173). Ce modèle prend en compte deux sources de variabilité dans la modélisation des trajectoires : la variabilité individuelle (effets aléatoires) et la structure des groupes latents (trajectoire moyenne de chaque groupe). Parmi ces 18 études, 15 ont utilisé un type particulier du modèle mixte de croissance appelé analyse de croissance en classes latentes (LCGA) (158,160–173). Dans ce modèle, les estimations de variance et de covariance des facteurs de croissance au sein de chaque sous-groupe sont supposées être nulles, ce qui signifie que la pente et l'ordonnée à l'origine de la trajectoire sont égales pour tous les individus inclus dans le même sous-groupe.

Une seule étude a testé la validité externe des ses résultats, en répliquant les analyses effectuées dans un échantillon apparié à son échantillon original (166).

### *Trajectoires identifiées et facteurs pronostiques associés*

#### ▪ Douleur

Pour l'articulation de la hanche, deux études ont décrit quatre et cinq trajectoires stables de douleur, respectivement (160,161). Deux d'entre elles étaient communes : « douleur faible » et « douleur sévère ». L'étude du nombre de patients inclus dans chaque sous-groupe a montré que la majorité des patients rapportaient une douleur faible au cours du temps.

Pour l'articulation du genou, neuf études ont identifié entre une et six trajectoires de douleur (159,162–164,172). Quelque soit la définition de l'arthrose, des trajectoires stables de douleur faible, modérée et sévère ont été mises en évidence.

- Fonction physique

Pour l'articulation du genou, les études ont identifié entre une et cinq trajectoires. Une trajectoire linéaire et stable de haut niveau fonctionnel a été retrouvée dans deux études (167,168). Ce sous-groupe était le plus représenté et incluait 47% et 54% des patients de ces études.

Pour les articulations de la hanche et du genou, une étude a décrit une légère diminution de la fonction physique pour l'ensemble de l'échantillon (174).

Les facteurs pronostiques de l'appartenance aux différentes trajectoires étaient hétérogènes. Parmi les facteurs socio-démographiques étudiés, un faible niveau de scolarité était associé aux trajectoires de douleur les plus sévères pour la hanche et le genou, tandis que le sexe féminin, un âge jeune, le fait d'être au chômage et la consommation de tabac étaient associés à des douleurs sévères au genou. Les symptômes associés aux douleurs sévères au genou et à la hanche étaient des douleurs lombaires et trochantériennes, la présence de raideurs, une ancienneté importante des symptômes et une arthrose généralisée. Les études ont également souligné le rôle pronostique des comorbidités, de l'anxiété, de la dépression, de l'obésité et de la fatigue. La présence d'au moins un de ces facteurs était associée à une douleur plus intense et à des trajectoires de fonction physique altérée, quelle que soit l'articulation atteinte. En ce qui concerne les facteurs radiographiques, un stade de KL élevé était associé à des douleurs sévères à la hanche et au genou et à des trajectoires de fonction physique altérée chez les patients atteints de gonarthrose.

- **Utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution dans les études post-arthroplastie**

#### *Caractéristiques des études*

La durée de suivi des patients inclus dans les 23 études post-arthroplastie était comprise entre six semaines et 10 ans. Huit études incluait des patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche, 12 des patients atteints de gonarthrose et trois des patients atteints de coxarthrose. Les critères de jugement les plus fréquemment rapportés étaient la douleur (18 études) et la fonction physique (17 études). Huit et 10 instruments différents ont été utilisés pour mesurer la douleur et la fonction physique, respectivement.

#### *Qualité méthodologique*

Toutes les études incluses ont été jugées comme étant de bonne qualité à l'exception d'une (175).

#### *Modèles statistiques utilisés*

Le modèle statistique le plus souvent utilisé était un modèle linéaire hiérarchique (ou modèle linéaire mixte généralisé). Ces approches visaient à décrire une tendance moyenne, contrairement à d'autres modèles mis au point pour identifier des sous-groupes homogènes présentant des trajectoires similaires au cours du temps, retrouvés dans six études (20,176–180).

#### *Trajectoires et facteurs associés*

Dans les études décrivant des sous-groupes homogènes ayant des trajectoires après une arthroplastie primaire du genou, entre deux et quatre trajectoires de douleur ont été identifiés. Une association entre la présence d'une dépression ou une mauvaise santé mentale préopératoire (176,179), un nombre élevé de sites douloureux (177,179) et une douleur



intense après une arthroplastie primaire du genou a pu être établie avec un niveau de preuve élevé.

Deux études se sont intéressées aux trajectoires de fonction physique après arthroplastie primaire du genou (176,177). Elles ont identifié trois et deux trajectoires, respectivement. Le niveau de preuve pour établir les associations entre les facteurs pronostiques et les trajectoires restait limité.

Dans les études modélisant l'évolution moyenne de leur population d'étude, une amélioration significative de la douleur et de la fonction physique intervenait au cours des trois premiers mois suivant l'arthroplastie primaire de hanche puis les scores se stabilisaient par après. La même tendance était observée chez les patients ayant bénéficié d'une arthroplastie du genou.

Une association entre sexe féminin et aggravation de la douleur après arthroplastie du genou a pu être établie avec un haut niveau de preuve (181,182). Les patients ayant bénéficié d'une arthroplastie du genou étaient plus à risque de douleurs sévères post-opératoires que les patients opérés de la hanche (181,183). Un score élevé de douleur (183,184), un IMC élevé (182,185) et des limitations fonctionnelles (183,184) pré-opératoires étaient des facteurs pronostiques d'une détérioration de la fonction physique après arthroplastie de hanche.

Article 1 : Article publié

Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned from trajectory analysis of clinical outcomes in knee and hip osteoarthritis before surgery? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Sep 17

MISS MAUD WIECZOREK (Orcid ID : 0000-0002-4528-9923)

DR. ANNE-CHRISTINE RAT (Orcid ID : 0000-0003-4319-8638)

Article type : Original Article

Running head: Trajectory analysis in knee and hip OA

Title: What have we learned from trajectory analysis of clinical outcomes in knee and hip osteoarthritis before surgery?

Authors: Maud Wieczorek (MPH)<sup>1</sup>, Christine Rotonda (MPH, PhD)<sup>1</sup>, Francis Guillemin (MD, PhD)<sup>1,2</sup>, Anne-Christine Rat (MD, PhD)<sup>1,3</sup>

Affiliations:

1 Université de Lorraine, EA 4360 Apemac, Nancy, F-54000, France

2 Inserm, CHRU Nancy, Université de Lorraine, CIC-1433 Epidémiologie Clinique, Nancy, F-54000, France

3 CHU Caen Normandie, Rheumatology Department, Caen, F-14000, France

Corresponding author: Maud Wieczorek

EA4360 Apemac

Faculty of Medicine,

9 avenue Forêt de Haye,

F-54505 Vandoeuvre-lès-Nancy

Tel: +00 33 (0) 3 72 74 62 13

Fax: +00 33 (0) 3 72 74 62 04

E-mail address: [maud.wieczorek@univ-lorraine.fr](mailto:maud.wieczorek@univ-lorraine.fr)

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the [Version of Record](#). Please cite this article as [doi: 10.1002/acr.24069](https://doi.org/10.1002/acr.24069)

This article is protected by copyright. All rights reserved

Grants and/or financial support: None

Competing interest statement: Maud Wiczorek, Christine Rotonda, Francis Guillemin declare that they have no conflict of interest. Anne-Christine Rat declared the following conflicts of interest: consultancies (Pfizer, Lilly) and travel/accommodations/meeting expenses (Pfizer, Sanofi, Mylan).

Word count: 3805

## Abstract

**Objective:** The past decade has seen a rapid increase in the publication of studies using trajectory analysis to describe the course of osteoarthritis (OA) symptoms. The aim of this systematic review was to describe the distinct trajectories for OA outcomes and the predictors of these trajectories.

**Methods:** MEDLINE and PsycInfo databases were searched for relevant studies. Selection criteria were 1) patients  $\geq 18$  years old, 2) patients at high risk of or diagnosed with knee or hip OA, 3) studies aiming to identify homogeneous subgroups with distinct trajectories of clinical outcomes, and 4) methodology and analysis designed to identify trajectories (longitudinal design and repeated measures). The search was limited to English or French-language publications.

**Results:** Of the 5177 abstracts retrieved, 44 studies met the inclusion criteria; 21 described the disease progression before surgery. The most frequent outcomes were pain and physical function. Up to six trajectories of pain were found for hip and knee OA. For function, between one and five trajectories were identified for knee OA. Low educational level, high body mass index and high number of comorbidities were the most-reported predictors of bad evolution.

**Conclusion:** Although studies were heterogeneous (outcome, subgroup number and composition), they revealed stable OA trajectories over time. This finding suggests that OA is a chronic disease that does not inevitably worsen in terms of patient-reported symptoms.

Abstract word count: 221

## Significance and innovations

- Trajectories identified were stable over time and most patients belonged to a mild or low moderate pain subgroup, which suggests that OA is a chronic disease with patient-reported symptoms that do not inevitably worsen over time.
- Low educational level, high body mass index and high number of comorbidities were the most-reported predictors of bad knee and hip osteoarthritis outcomes.

Osteoarthritis (OA) is a chronic disease and a major cause of pain and disability. The recent Global Burden of Disease study ranked knee and hip OA as the 13th leading cause of global years lived with disability for both sexes combined (1). The course of OA is long and fluctuating; both patients and physicians have challenging questions related to evolution and progression of the disease. For decades, the most common approach was to report an average longitudinal trajectory for the entire study population and to describe the change score averaged over all patients. The failure of this approach to account for different subgroups highlights that considerations regarding appropriate analytical techniques are important for advancing knowledge about the progression of OA symptoms. Several studies showed that the concept of knee and hip OA progression was not consistent with a “one-size-fits-all pattern” of gradual worsening (2). They demonstrated that the individual course of OA is highly variable: some patients show stable disease or even improved disease, whereas others show gradual deterioration, which highlights that patients with OA represent a heterogeneous population with differing prognoses (3,4). Moreover, the identification of phenotypes and different subgroups in knee and hip OA has recently been declared a top epidemiologic research priority by the European League Against Rheumatism (5). The issues that arise from this research field may be important. Indeed, identifying homogeneous subgroups of patients with OA of the lower limbs and determining predictors of a subgroup membership could lead to identifying patients at increased risk of clinical worsening. These results could also have implications in clinical trials; interventions could be designed for homogeneous subgroups of patients targeting those at high risk of disease progression who would particularly benefit from interventions (2,6).

Given these promising prospects, the past decade has seen a rapid increase in the publication of studies describing trajectories. Several methods have been designed to identify homogeneous clusters of individuals, called trajectory groups, that have followed a similar trajectory on an outcome of interest, or to describe a mean trajectory in the whole population (7). However, to our knowledge, no systematic review summarizing the statistical models and results of such studies has yet been published. The aims of this systematic review were to describe the distinct trajectories for each OA outcome and/or the mean change in the study population as a whole and to determine which patient characteristics are associated with each pattern.

## Patients and methods

### *Search strategy*

MEDLINE and Psycinfo databases were searched for relevant studies by use of the following terms: (osteoarthritis) AND (knee OR hip) AND (trajector\* OR phenotyp\* OR cluster\* OR subtyp\* OR subgroup\* OR "factor analysis" OR profil\* OR pattern\*). We searched for articles published up to March 30, 2019. Reference lists of relevant articles were manually searched.

### *Eligibility criteria*

Articles were included if 1) the study population involved patients  $\geq 18$  years old, 2) patients were at high risk of or diagnosed with knee or hip OA, 3) the aim was to identify homogeneous subgroups with distinct trajectories or describe the trajectory of change of one or several clinical outcome(s), and 4) the methodology and analysis were designed to identify trajectories or describe change over time (longitudinal design and repeated measures). The search was limited to English or French-language publications. At this stage, we did not distinguish between studies dealing with patients who did not undergo surgery and post-arthroplasty studies. In the present study, only trajectories in non-surgical patients were analyzed and studies dealing with post-surgical patients were excluded.

### *Article selection*

Articles were selected independently and in duplicate by two reviewers (ACR and MW) on the basis of the title and abstract. Disagreements were resolved by a third reviewer (CR) who made the final decision. The final articles were independently selected by the three reviewers (ACR, CR and MW) on the basis of the full text.

### *Assessment of methodological quality*

The methodological quality of the selected studies was assessed independently and in duplicate by the three reviewers (ACR, CR and MW) by using the Hayden criteria (8). The Hayden criteria were specifically developed to assess the quality of individual studies in systematic reviews about prognosis and consider six potential biases in study participation, study attrition, prognostic factor measurement, outcome measurement, confounding measurement and account, and analysis. As defined by Hayden et al. (8), each item in a domain is rated as *Yes*, *No* or *Partly/Unsure*. If the majority of items responses in a domain was *Yes*, the risk of bias of this domain was rated as Low. If the majority of items responses was *No*, the risk of bias was rated as High. If there was one

response rated as *Partly/Unsure*, the risk of bias was rated as Moderate. Studies with low or moderate risk of bias in all six domains were classified as high quality (9). Conversely, studies with high risk for at least one domain of bias were classified as low quality.

#### *Data extraction*

The data, independently extracted by the three reviewers (ACR, CR and MW), were first author, journal, year of publication, objectives, inclusion and exclusion criteria, outcome criteria and measurement method (instrument), length of follow-up and number of measurements over time. Information about the statistical analysis collected included imputation of missing data and imputation technique, model used and corresponding reference(s), presence of fixed or random effects if applicable, statistical or other indices used for selection of the number of trajectories, software(s) used as well as an adjusted analysis.

The number of trajectories, their description, and the number of patients included as well as data on stability of the trajectories (slopes) and external validation were collected. Significant predictors (including socio-demographic factors, clinical factors or patient-reported outcome measures) associated with each pattern and the direction of this association were also extracted. Graphics were drawn using Microsoft PowerPoint to provide a synthesis of the different trends.

#### **Results**

The literature search resulted in a total of 5177 articles. Three additional records were identified by manually searching reference lists of relevant articles. After duplicates were removed, 5128 articles were screened on the basis of the title and abstract and 5076 records were excluded.

Articles dealing with clinical decision approaches (e.g., based on minimal clinically important change) were initially kept at the abstract selection step but were not included for full-text review.

Indeed, they used predefined thresholds to classify participants instead of specific statistical methods to identify homogeneous subgroups. The full texts for the remaining 52 articles were assessed for eligibility, which resulted 44 papers included in the systematic review (Figure 1).

The 44 included studies were all prospective cohort studies; 23 focused on the course of clinical outcomes after hip or knee arthroplasty and the other 21 analyzed trajectories in individuals without surgery.



Given the large number of studies included in the analysis and the large volume of information collected, the present article focuses exclusively on cohort studies of individuals without surgery. Results regarding the post-arthroplasty studies are described in a companion paper (10).

#### Study characteristics (Table S1)

The duration of follow-up was 12 weeks to eight years. Six studies included patients with early symptomatic knee and/or hip OA, six patients with knee OA or at high risk of knee OA, four patients with radiographic knee OA, two patients with hip OA according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, one patients with symptomatic knee OA, one patients with both symptomatic and radiographic knee OA and one patients with suspected or radiographically confirmed knee OA. The most frequent outcomes reported in the papers were pain (15 studies) and physical function (six studies). Two studies reported results on mental health (including fatigue and depressive symptoms); one study described stiffness, one quality of life and one gait speed. Five different instruments were used to measure pain outcomes. The most frequent were the pain subscale of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) questionnaire (10 studies) and a 0-10 numeric rating scale (three studies). The physical function subscale of the WOMAC questionnaire was used for measuring physical function outcomes in six studies. The Center for Epidemiological Studies-Depression scale and the Medical Outcomes Study Short Form 36 vitality subscale were used to measure depressive symptoms and fatigue, respectively.

#### Assessment of methodological quality (Table 1)

The overall agreement between pairs of reviewers was 98.9%. Six items required discussion to reach consensus. Finally, 17 studies were considered as high quality and four as low quality. We identified a high risk of bias concerning study attrition in three studies (11–13), which indicates that the association between the prognostic factors and the outcome likely differed between completing and non-completing participants. We found a high risk of bias concerning study confounding in one study (14), which suggests that the observed effect of the predictors on the outcome was likely distorted by another factor related to predictors and outcome.

#### Statistical models used and external validation (Table 2)

From a total of 21 studies, 18 involved a growth mixture modeling, also called latent growth curve modeling (12–29). This method is useful for identifying homogeneous subgroups within a

heterogeneous population and is parametrically equivalent to a random multilevel regression model (described variously as multilevel models and hierarchical linear models). It captures the average trend and random variation around the average trend using one set of parameters for the population. Therefore, it takes into account two sources of variability: the individual variability (random effects) and the structure of latent groups (mean trajectory of each group). Among these 18 studies, 15 used a special type of growth mixture modelling called latent class growth analysis (LCGA). In this case, variance and covariance estimates for the growth factors within each subgroup are assumed to be fixed to zero, which means that the slope and the intercept of the trajectory are equal for all individuals included in the same group (14,16–29). Generalized estimating equations (GEEs) and a mixed-effects mixture model were also used to investigate the longitudinal association between change in pain or function and the independent variables in two OA cohorts (11,30). GEE is a population-level equation that provides the population-averaged estimates of the parameters, whereas the mixed-effect mixture model is an individual-level approach by adopting random effects to capture the correlation between the observations for the same subject.

One study, performed by Nicholls et al. (22), checked for the external validation of the trajectories they identified in the Knee Clinical Assessment Study (CAS-K). After matching their sample with that of the OsteoArthritis Initiative (OAI) cohort on key baseline characteristics, they attempted reproduction of the number and pattern of trajectories observed in CAS-K within the matched OAI sample and checked the fit indices.

#### Trajectories and associated factors (Tables 2, S2 & S3)

##### Pain

##### Hip joint (Figure 2A)

Two studies at low risk of bias reported four and five trajectories (16) (17). Two were common: stable mild and stable severe pain trajectories. Examination of the numbers of patients included in each subgroup identified in these studies showed that most patients belonged to a mild pain group over time. The third study of hip pain included in our review used the same database and same trajectories revealed by Verkleij et al. (17) to identify predictors associated with each subgroup (see Table 2).

##### Knee joint (Figures 2B, 2C, 2D)

Nine studies with low risk of bias identified one to six trajectories.

Whatever the definition of knee OA, mild, moderate and severe pain patterns with stable or mild pain increase over time were revealed (15,18–20,28). One study found four pain improvement trajectories in symptomatic OA over 12 weeks: lower-early improvement (43%), moderate-early improvement (32%), higher-delayed improvement (15%), and higher-no improvement (10%) (not shown) (27). Two studies (21,22) of early OA or of patients at high risk of OA described trajectories of pain progression (moderate or severe) or regression (major or moderate improvement). Whittle et al. (13) investigated the course of self-reported pain after the incidence of radiographic knee OA and found that pain frequency increased greatly just before the incident radiographic OA and then decreased slightly (not shown in the figures). In these studies, most patients included belonged to the mild or low moderate knee pain subgroups.

Two studies with high risk of bias identified three and four pain trajectories, respectively. In the first, over six months, there were “high, persistent pain” (28%), “moderate, persistent pain” (57%) and “low pain, improving” (15%) groups (not shown) (14). In the second study, over eight years, 80% of the patients with high risk of knee OA had stable levels of pain, 14% had worsening pain, and 6% had alleviated pain (11).

Knee and hip joints

One study with low risk of bias (30) described a slight decrease in pain over time for all participants (not shown).

#### Physical function

Knee joint (Figures 3A, 3B)

Five studies with low risk of bias identified from one to five trajectories. Over four years of follow-up, Riddle et al. (15) found a constant increase in WOMAC function score (indicating greater functional limitation). Holla et al. (23) found three linear trajectories of physical function: good (47% of patients), moderate (37%), and poor outcome (16%). The linear and stable high physical-functioning trajectory was also found in the study by White et al. (24) and included many of the patients (54%), although their study population was different. White et al. (24) identified four other trajectories but three of them (late worsening, remitting, and progressive worsening) included less than 10% of patients.

Over 12 weeks of exercise exposure, four trajectories of physical function were identified: higher function, early improvement (44%), moderate function, early improvement (29%), lower function,

gradual improvement (12%), and lower function, delayed improvement (15%) (not shown) (27). Another work by White et al. (25) focused on gait speed and identified five different patterns, reflecting two major trends: a stable or slightly declining gait speed (slowing less than 1.0% per year) and a fast decline trajectory of gait speed (not shown).

In a study with high risk of bias, Whittle et al. (13) found that in incident radiographic knee OA, the probability of functional impairment was generally stabilized or lessened after the initial prodromal phase (not shown).

#### Knee and hip joints

One study with low risk of bias (30) described a slight decrease in physical function in the whole group of patients with hip and/or knee OA (not shown).

The results of studies dealing with mental health, stiffness and quality of life are described in Supplementary material.

#### Predictors of trajectories (Tables S2 and S3)

The potential predictors of the trajectories were heterogeneous. Among socio-demographic factors studied, a low educational level was associated with the more severe hip and knee pain trajectories while female sex, young age, unemployment and tobacco consumption were found to be associated with bad knee pain outcomes. Symptoms associated with both severe knee and hip pain were low back and trochanteric pain, knee pain, stiffness, long duration of complaints and generalized OA. The studies also highlighted the important predictive role of comorbidities, anxiety, depression, obesity and fatigue. The presence of at least one of these factors was associated with worse pain and physical function trajectories, whatever the joint affected.

Concerning radiographic factors, a high KL grade was associated with worse hip and knee pain and knee function trajectories.

#### **Discussion**

Our systematic review highlights the high heterogeneity across the 21 studies dealing with trajectory analysis of clinical outcomes of OA patients included in cohort studies before surgery. The majority of these studies (15/21) used LCGA for identifying homogeneous subgroups within their study population. Despite this, the number of trajectories identified varied among studies for the same outcomes but these trajectories were mostly stable over time. Most patients belonged to

mild or low moderate hip or knee pain subgroups over time. No studies describing the course of physical function in patients with hip OA have been identified in our review. Two studies found a similar high physical-functioning trajectory in patients with knee OA. The potential predictors of the trajectories were heterogeneous, including several socio-demographic, symptoms and radiographic factors.

#### Heterogeneity across studies

Overall, six studies used data from the CHECK cohort and six used data from the OAI cohort. Despite this, some differences existed between studies. The duration of follow-up was heterogeneous across studies included in the systematic review, between 12 weeks and 8 years. Similarly, the number of trajectories of outcomes identified differed.. These discrepancies could be explained in part by the statistical models used in most of the papers. Indeed, with LCGA, the key step is determining the number of latent groups and the shape of their trajectories. This choice is based on a combination of statistical indices such as the Bayesian information criterion, the Akaike information criterion, the Lo-Mendell-Rubin likelihood ratio test, entropy and posterior group probabilities. In addition to statistical indices, the research question, interpretability and clinical relevance of the model, and number of participants in each subgroup must be considered when choosing the model (7). Thus, several authors stressed that this subjective choice is a challenge (31,32), leading to the identification of different numbers of trajectories across studies of similar populations. Another explanation for the different number of trajectories found may be the initial distribution of outcome severity in the studies considered and the sample size.

#### Description of trajectories

We also observed a difference in the number of trajectories identified across studies even though these trajectories were mostly stable over time.

Regarding the knee joint, we observed a high variability in outcomes over time, especially in studies including patients with early symptomatic OA or at high risk of OA. For the hip joint, outcomes fluctuated more over time as compared with studies focusing on the knee joint. For patients with hip OA, individual variations during the course of pain and flares could be more frequent or could have a worse impact on pain perception than for patients with knee OA. From a statistical point of view, this observation could be explained by a higher number of pain measurements in hip studies than knee studies. Quarterly measurements may give a better estimate of patients' pain perception and may highlight larger fluctuations than a single annual measurement.

For most studies, the results did not really show any significant worsening or improvement in pain or physical function, which suggests that OA is a chronic disease that does not inevitably worsen in terms of patient-reported symptoms. Actually, knee and hip OA structural joint damage and clinical symptoms are not always correlated (33). Some patients who reported stable levels of pain and physical function may not necessarily have a stable radiological progression. Response shift (34) could also explain the stability of reported symptoms. Patients with chronic disease could potentially adapt to their disease and hence perceive and interpret the questions asked over time differently. Thus, they could report the same level of symptoms despite a progression of their disease. Finally, because OA progresses slowly, studies may not be long enough to highlight a significant worsening

#### Predictors of trajectories

Baseline predictors associated with the trajectories identified in studies dealing with hip pain are consistent in part with existing knowledge of prognostic factors for progression of hip OA. In two studies with low risk of bias (17,35), a KL grade > 2 for the hip was associated with severe pain trajectories. This result agrees with a systematic review (36) finding that KL grade 3 predicted progression, with a strong level of evidence. In two studies with low risk of bias, Verkleij and Dorleijn (17,35) also found body mass index (BMI) positively associated with worse pain trajectories over 2 years. Conversely, two systematic reviews (3,36) found no association between BMI and OA progression. Urinary C-terminal telopeptides of type II collagen levels were associated with worse trajectories of hip pain, but their predictive role for OA progression was confirmed with weak evidence in a systematic review (36).

For knee pain and physical function, some baseline predictors identified in our studies were consistent with results from recent systematic reviews (37–39). Education level, ethnicity, BMI and comorbidities were associated with OA progression. Findings were more limited for stiffness, duration of complaints, vitality and smoking status. One study (18) found female sex associated with a severe knee pain trajectory, but Chapple et al. (37) reported conflicting results regarding this factor. Two studies dealing with pain and function showed a negative association between age and worse trajectories. This result contrasts with two systematic reviews finding increasing age as a strong predictor of OA pain and functional limitations progression. Older individuals may better accept or cope with pain and physical function limitation or have less need than younger individuals.

The existence of discrepancies between existent systematic reviews and studies dealing with trajectory analysis emphasize the importance of identifying predictors associated with a homogeneous subgroup of patients rather than with an average trend. Nevertheless, despite this, there was some agreement in the predictive factors identified in the literature, perhaps because six studies were conducted on data collected within the same cohorts (CHECK and OAI).

#### Strengths and limitations

Unlike previous systematic reviews, we aimed to synthesize the results of studies dealing with trajectory analyses before surgery published in the past years. We also produced a visual synthesis that gives the reader an overview of the different trends found in the literature and makes it easier to understand the results. Nevertheless, some limitations must be mentioned. First, shortcomings in the included studies may have influenced the results we described. Four of 21 studies were considered low quality. We found a high risk of bias particularly in study attrition and study confounding. Improving the reporting of reasons for drop-out or loss to follow-up will prevent bias and will allow for stronger conclusions. Second, we could not pool the data and perform a quantitative synthesis to quantify the strength of relationships between predictors and outcomes because of the heterogeneity among studies in terms of predictors studied and study populations. Thus, future studies with more consistency in terms of study population, statistical methods and predictors are needed for comparison and data pooling. Finally, we could not register the protocol of our review. Indeed, reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction are not eligible for registration in the PROSPERO register.

#### Conclusion

Our systematic review of trajectories of OA highlights the heterogeneity across the studies in terms of outcomes, statistical methods and number and content of trajectories identified, even in similar study populations. Overall, pain and physical function trajectories identified were stable over time and most patients belonged to mild or low moderate pain or functional limitations subgroups. These observations suggest that OA is a chronic disease that does not inevitably worsen in terms of patient-reported symptoms. Some predictors of trajectories differed from those in previous reviews that did not investigate trajectory analyses. This finding stresses the interest of the trajectory approach for identifying specific subgroups instead of estimating an average longitudinal evolution for the entire study population.

## References

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388:1545–1602.
2. Riddle DL, Dumenci L. Modeling longitudinal osteoarthritis data to identify homogeneous subgroups: opportunities and challenges in a burgeoning literature. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:1035–1037.
3. Rooij M de, Leeden M, Heymans M, Holla J, Häkkinen A, Lems W, et al. Course and predictors of pain and physical functioning in patients with hip osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2016;48:245–252.
4. Rooij M de, Leeden M van der, Heymans MW, Holla JFM, Häkkinen A, Lems WF, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res* 2016;68:481–492.
5. Conaghan PG, Kloppenburg M, Schett G, Bijlsma JWJ, EULAR osteoarthritis ad hoc committee. Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1442–1445.
6. Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design. *Arthritis Res Ther* 2011;13:213.
7. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:109–138.
8. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006;144:427–437.
9. Dell’Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskeletal Disord* 2016;17:425.



10. Wicczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned about the course of clinical outcomes after total knee or hip arthroplasty? *Arthritis Care Res* 2019.
11. Halilaj E, Le Y, Hicks JL, Hastie TJ, Delp SL. Modeling and predicting osteoarthritis progression: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:1643–1650.
12. Botterman J, Bode C, Siemons L, Laar MAFJ van de, Dekker J. Exploring Fatigue Trajectories in Early Symptomatic Knee and Hip Osteoarthritis: 6-year Results from the CHECK Study. *J Rheumatol* 2016;43:1413–1420.
13. Whittle R, Jordan KP, Thomas E, Peat G. Average symptom trajectories following incident radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *RMD Open* 2016;2:e000281.
14. Mills K, Eyles JP, Martin MA, Hancock MJ, Hunter DJ. Exploratory Study of 6-Month Pain Trajectories in Individuals With Predominant Patellofemoral Osteoarthritis: A Cohort Study. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019;49:5–16.
15. Riddle DL, Moxley G, Dumenci L. Associations between Statin use and changes in pain, function and structural progression: a longitudinal study of persons with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:196–203.
16. Bastick AN, Verkleij SPJ, Damen J, Wesseling J, Hilberdink WKHA, Bindels PJE, et al. Defining hip pain trajectories in early symptomatic hip osteoarthritis – 5 year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:768–775.
17. Verkleij SPJ, Hoekstra T, Rozendaal RM, Waarsing JH, Koes BW, Luijsterburg PAJ, et al. Defining discriminative pain trajectories in hip osteoarthritis over a 2-year time period. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1517–1523.
18. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:622–630.
19. Wesseling J, Bastick AN, Wolde S ten, Kloppenburg M, Lafeber FPJG, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Identifying Trajectories of Pain Severity in Early Symptomatic Knee Osteoarthritis: A

5-year Followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Rheumatol* 2015;42:1470–1477.

20. Dai Z, Lu N, Niu J, Felson DT, Zhang Y. Dietary Fiber Intake in Relation to Knee Pain Trajectory. *Arthritis Care Res* 2017;69:1331–1339.
21. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, Verkleij SP, Emans PJ, Bindels PJ, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract* 2016;66:e32–e39.
22. Nicholls E, Thomas E, Windt DA van der, Croft PR, Peat G. Pain trajectory groups in persons with, or at high risk of, knee osteoarthritis: findings from the Knee Clinical Assessment Study and the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:2041–2050.
23. Holla JF, Leeden M van der, Heymans MW, Roorda LD, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, et al. Three trajectories of activity limitations in early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2013:annrheumdis–2012.
24. White DK, Neogi T, Nguyen U-SDT, Niu J, Zhang Y. Trajectories of functional decline in knee osteoarthritis: the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology* 2016;55:801–808.
25. White DK, Niu J, Zhang Y. Is symptomatic knee osteoarthritis a risk factor for a trajectory of fast decline in gait speed? Results from a longitudinal cohort study. *Arthritis Care Res* 2013;65:187–194.
26. White DK, Neogi T, Zhang Y, Niu J, Katz PP. Association of Slow Gait Speed With Trajectories of Worsening Depressive Symptoms in Knee Osteoarthritis: An Observational Study: Gait Speed and Depressive Symptoms in Knee OA. *Arthritis Care Res* 2017;69:209–215.
27. Lee AC, Harvey WF, Han X, Price LL, Driban JB, Bannuru RR, et al. Pain and functional trajectories in symptomatic knee osteoarthritis over up to 12 weeks of exercise exposure. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:501–512.
28. Han A, Gellhorn AC. Trajectories of Quality of Life and Associated Risk Factors in Patients With Knee Osteoarthritis: Findings From the Osteoarthritis Initiative. *Am J Phys Med Rehabil* 2018;97:620–627.

29. Pan F, Tian J, Aitken D, Cicuttini F, Jones G. Predictors of pain severity trajectory in older adults: a 10.7-year follow-up study. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:1619–1626.
30. Wesseling J, Bierma-Zeinstra SMA, Kloppenburg M, Meijer R, Bijlsma JWJ. Worsening of pain and function over 5 years in individuals with early OA is related to structural damage: data from the Osteoarthritis Initiative and CHECK (Cohort Hip & Cohort Knee) study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:347–353.
31. Nagin D. *Group-Based Modeling of Development*. Harvard University Press; 2005.
32. Losina E, Collins JE. Forecasting the future pain in hip OA: can we rely on pain trajectories? *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:765–767.
33. Kinds MB, Welsing PMJ, Vignon EP, Bijlsma JWJ, Viergever MA, Marijnissen ACA, et al. A systematic review of the association between radiographic and clinical osteoarthritis of hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:768–778.
34. Sprangers MAG, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med* 1999;48:1507–1515.
35. Dorleijn DMJ, Luijsterburg PAJ, Bay-Jensen AC, Siebuhr AS, Karsdal MA, Rozendaal RM, et al. Association between biochemical cartilage markers and clinical symptoms in patients with hip osteoarthritis: cohort study with 2-year follow-up. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:57–62.
36. Wright AA, Cook C, Abbott JH. Variables associated with the progression of hip osteoarthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2009;61:925–936.
37. Chapple CM, Nicholson H, Baxter GD, Abbott JH. Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: a systematic review of prognostic studies. *Arthritis Care Res* 2011;63:1115–1125.
38. Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SMA. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther* 2015;17:152.

39. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47:805–813.

Figure legends

Figure 1: Flow chart of the selection of studies in the systematic review

\* Analysis of these studies is described elsewhere (10)

Figure 2. Pain trajectories by population identified in the systematic review

Figure 3. Physical function trajectories by population identified in the systematic review

Table legends

Table 1. Assessment of the methodological quality of studies included in the systematic review by the Hayden criteria (8)

\* Results of these studies are described in Supplementary material.

Table 2. Description of the prospective cohort studies without surgery included in the systematic review, including type of osteoarthritis, sample size and statistical aspects

\* Results of these studies are described in Supplementary material.

Abbreviations: BMI: body mass index; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KL: Kellgren & Lawrence; KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; NA: Not Available; NRS: numeric rating scale; OR: odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; PCI: Pain Coping Inventory; QOL: quality of life; ROA: radiographic osteoarthritis; RR: risk ratio; uCTX-II: C-terminal telopeptides of type II collagen; WOMAC: Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index; SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36.

Table S1. Description of the studies included in the systematic review

Table S2. Description of the prospective cohort studies without surgery included in the systematic review, including statistical aspects and predictors of trajectories

This article is protected by copyright. All rights reserved

Table S3. Summary of predictors of OA course studied in the articles included in the systematic review

+ positive association; – negative association

Numbers in square brackets correspond to reference

Table 1. Assessment of the methodological quality of studies included in the systematic review by the Hayden criteria (8)

References	Risk of bias						Global methodological quality
	Study participation	Study attrition	Prognostic factor measurement	Outcome measurement	Confounding measurement and account	Analysis	
<b>Verkleij (17)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Holla (23)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Riddle (15)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>White (25)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Collins (18)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Nicholls (22)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Dorleijn (35)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Wesseling (19)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Wesseling (30)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Bastick (16)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Bastick (21)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Botterman (12)*</b>	Low	High	Low	Low	Moderate	Low	<b>Low</b>
<b>White (26)*</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>White (24)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Whittle</b>	Moderate	High	Low	Low	Moderate	Low	<b>Low</b>

(13)*							
<b>Dai (20)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Halilaj (11)</b>	Low	High	Low	Low	Low	Low	<b>Low</b>
<b>Han (28)*</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Lee (27)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Pan (29)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Mills (14)</b>	Low	Moderate	Low	Low	High	Low	<b>Low</b>

\* Results of these studies are described in Supplementary material.

Accepted Article



Table 2. Description of the prospective cohort studies without surgery included in the systematic review, including type of osteoarthritis, sample size and statistical aspects

Outcomes	References	Type of osteoarthritis	Sample size	Number of measurements over time	Statistical analysis	Number of trajectories	Shape / slopes	External validation
Pain	Verkleij, 2012 (17)	Hip OA	545	9	Latent class growth analysis	5	Quadratic / NA	No
	Dorleijn, 2015 (35)	Mild-moderate hip OA	221	See Verkleij et al.	See Verkleij et al.	See Verkleij et al.	See Verkleij et al.	See Verkleij et al.
	Bastick, 2016 (16)	Early symptomatic hip OA	545	6	Latent class growth analysis	4	Quadratic / NA	No
	Riddle,	Suspected or	2207	5	Latent	1	Quadratic	No

2013 (15)	radiographically confirmed knee OA			growth curve modeling		/ NA	
Collins, 2014 (18)	Radiographic knee OA	1753	7	Latent class growth analysis	5	NA / NA	No
Nicholls, 2014 (22)	Knee OA or high risk of knee OA	570	5	Latent class growth analysis	5	Linear / CAS-K cohort: 0.01, 0.51, 0.12, -0.57, 0.11; OAI sample: - 0.13, - 0.21, 0.01,	Yes

						0.00, 0.10	
Wesseling, 2015 (19)	Early symptomatic knee OA	705	6	Latent class growth analysis	3	Non-linear / 0.5, -0.2, 0.6	No
Bastick, 2016 (21)	Early symptomatic knee OA	705	6	Latent class growth analysis	6	Quadratic / NA	No
Whittle, 2016 (13)	Radiographic knee OA	161	9	Random intercept multilevel logistic regression	1	NA / NA	No
Dai, 2017 (20)	Knee OA or high risk of knee OA	4470	8	Latent class growth analysis	4	NA / NA	No

Halilaj, 2018 (11)	High risk of knee OA	1243	9	Mixed- effects mixture model	3	NA / NA	No
Lee, 2018 (27)	Symptomatic knee OA	171	13	Latent class growth analysis	4	NA / NA	No
Pan, 2018 (29)	Radiographic knee OA	963	4	Latent class growth analysis	3	NA / NA	No
Mills, 2019 (14)	Radiographic and symptomatic knee OA	88	5	Latent class growth analysis	3	NA / NA	No
Wesseling, 2013 (30)	Early symptomatic	805+14 83	5	Generalised Estimating	1	Quadratic /	No

---

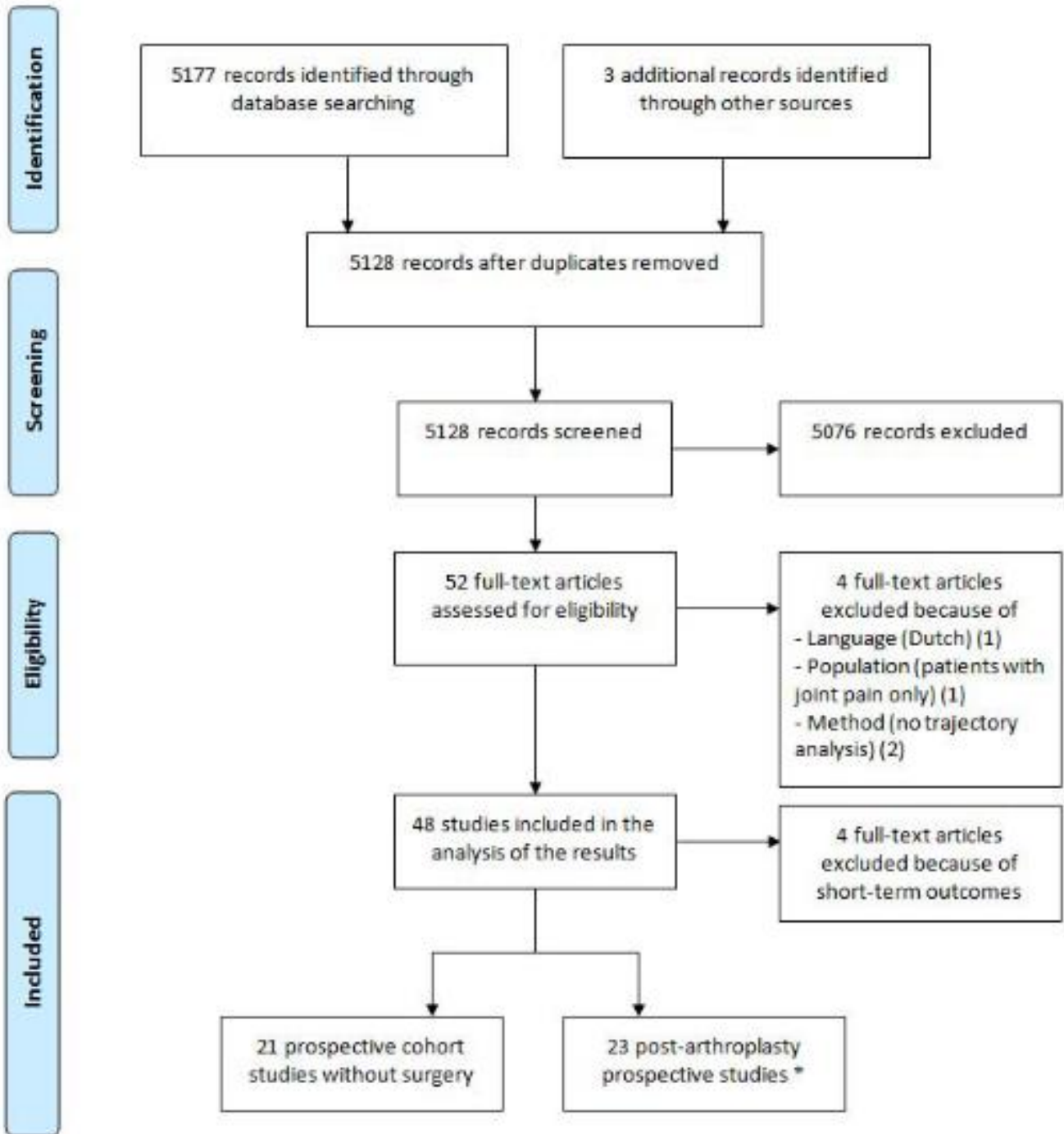
Function		knee OA			Equations		-0.4	
	Holla, 2013 (23)	Early symptomatic knee OA	697	6	Latent class growth analysis	3	Linear / -	No
	Riddle, 2013 (15)	Suspected or radiographically confirmed knee OA	2207	5	Latent growth curves modeling	1	Linear /	No
	White, 2013 (25)	Radiographic knee OA	4179	5	Latent class growth analysis	5	Linear /	No
	White, 2016 (24)	Knee OA or high risk of knee	2110	8	Latent class growth	5	NA / NA	No

		OA			analysis			
	Whittle, 2016 (13)	Radiographic knee OA	161	9	Random intercept multilevel logistic regression	1	NA / NA	No
	Wesseling, 2013 (30)	Early symptomatic knee OA	805+14 83	5	Generalised Estimating Equations	1	Quadratic / -1.0	No
	Lee, 2018 (27)	Symptomatic knee OA	171	13	Latent class growth analysis	3	NA / NA	No
Mental health	Botterman, 2016 (12)*	Early symptomatic knee and hip OA	1018	7	Growth mixture modeling	3	Linear and quadratic / NA	No
	White, 2016	Knee OA or	3939	8	Latent class	5	Intercept	No

	(26)*	high risk of knee OA			growth analysis		only and quadratic / NA	
Stiffness	Whittle, 2016 (13)*	Radiographic knee OA	161	9	Random intercept multilevel logistic regression	1	NA / NA	No
Quality of life	Han, 2018 (28)*	Symptomatic knee OA	1013	9	Latent class growth modeling	3	Cubic / NA	No

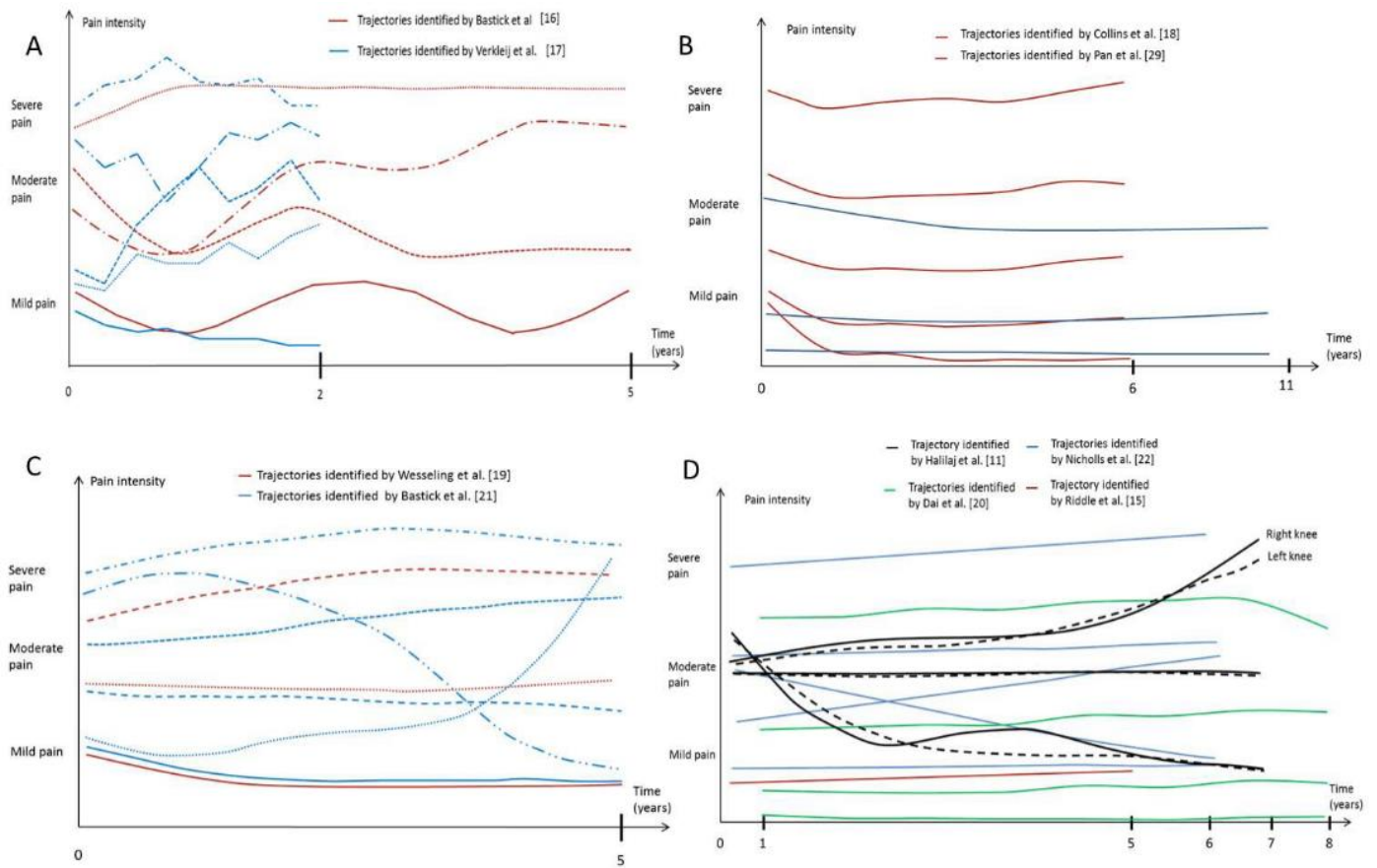
\* Results of these studies are described in Supplementary material.

Abbreviations: BMI: body mass index; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KL: Kellgren & Lawrence; KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; NA: Not Available; NRS: numeric rating scale; OR: odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; PCI: Pain Coping Inventory; QOL: quality of life; ROA: radiographic osteoarthritis; RR: risk ratio; uCTX-II: C-terminal telopeptides of type II collagen; WOMAC: Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index; SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36.

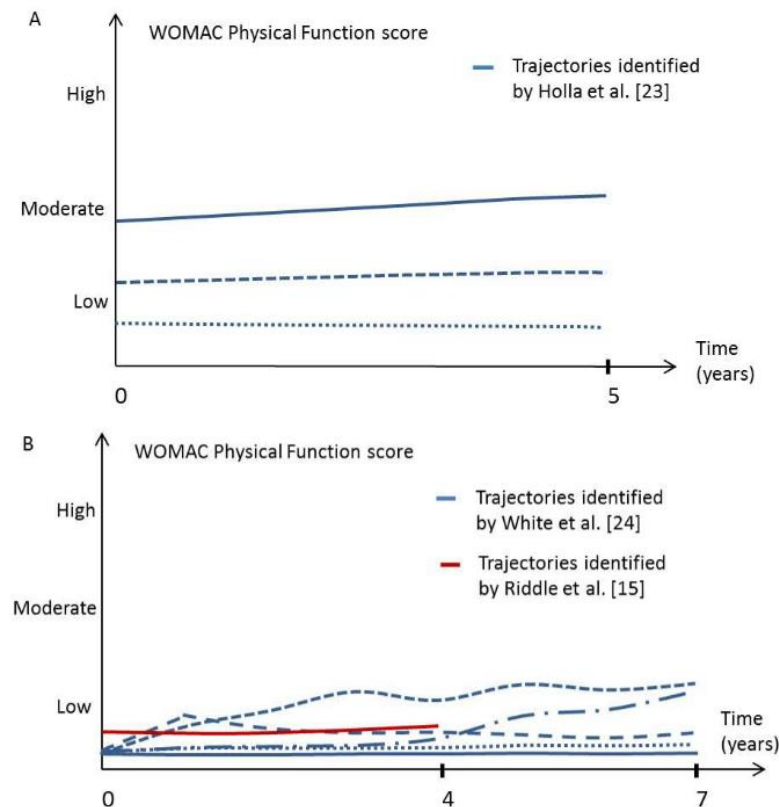


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097





A) Pain trajectories in patients with hip OA; B) Pain trajectories in patients with radiographic knee OA; C) Pain trajectories in patients with early symptomatic knee OA; D) Pain trajectories in patients at high risk of knee OA or with suspected or confirmed knee OA



A) Trajectories of activity limitations in patients with symptomatic knee OA; B) Trajectories of activity limitations in patients at high risk of knee OA or with suspected or confirmed knee OA

## Matériel supplémentaire

### Mental health

#### Knee joint (Figure 1S A)

One study (26) at low risk of bias identified five trajectories of depressive symptoms over seven years: three were stable (no, mild and mild/moderate depressive symptoms) and two showed a worsening (moderate worsening and severe worsening).

Patients included in the moderate worsening trajectory had a baseline mean CES-D score of 7.8 increasing to 10.9 by the end of follow-up. Mean baseline CES-D score of patients in the severe worsening trajectory was 9.7 and increased to a score of 17.8 at year 7.

#### Knee and hip joints (Figure 1S B)

One study at high risk of bias aimed to describe the trajectories of fatigue. Botterman et al. (12) identified three subgroups: a “constant low fatigue” group, a “constant high fatigue” group and a “low-to-high fatigue” group.

### Stiffness

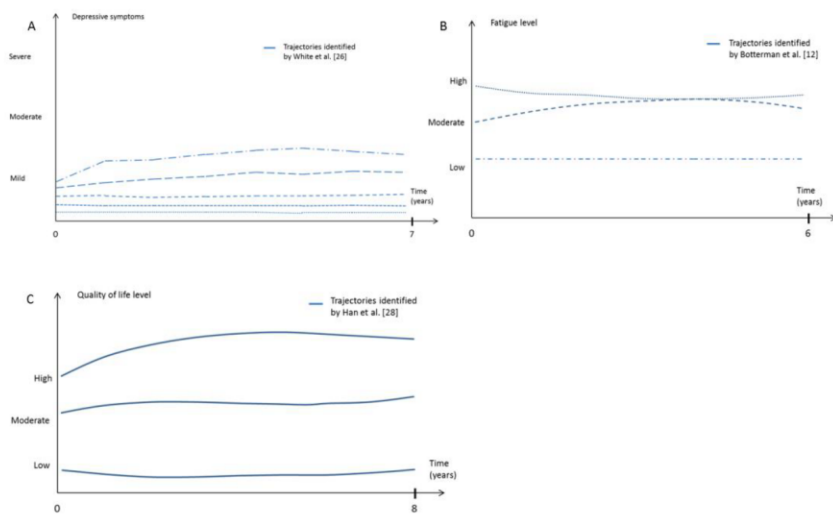
#### Knee joint

One study (13), at high risk of bias, focused on the course of stiffness in incident radiographic knee OA. The probability of having stiffness was generally stabilized or lessened following the initial prodromal phase and the results suggested that stiffness symptoms were reduced in the year after the incidence (not shown).

### Quality of life (Figure 1S C)

#### Knee joint

One study at low risk of bias (28) identified three trajectories of quality of life over eight years: low (19.6% of patients), moderate (48.5%), and high (32%).



A) Trajectories of depressive symptoms in patients with knee OA or at high risk of knee OA; B) Trajectories of fatigue in patients with early knee and/or hip OA; C) Trajectories of quality of life in patients with symptomatic knee OA

Figure 1S. Mental health and quality of life trajectories by population identified in the systematic review

Table S1. Description of the studies included in the systematic review

Reference	Type of osteoarthritis (OA)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Outcome(s)	Length of follow-up	Number of measurements over time	Measurement method			
Holla, 2013	Early symptomatic knee OA	Age between 45 and 65 years Hip or knee OA according to the clinical criteria of the American College of Rheumatology (ACR) To have never, or less than 6 months prior to recruitment of the study, consulted a physician for these symptoms	Any other pathological conditions that could explain the existing complaints Comorbidity that would not allow physical evaluation during 10 years follow-up Malignancy in the past 5 year		Physical function	5 years	6	Physical function subscale of the WOMAC questionnaire		
Wesseling, 2013					Frequent or infrequent knee symptoms	Overweight without symptoms Previous knee surgery	Pain Physical function	4 years	5	WOMAC questionnaire
Wesseling, 2015							Pain	5 years	6	NRS ranging from 0 to 10
Bastick, 2016							Pain	5 years	6	NRS ranging from 0 to 10
Bastick, 2016					Early symptomatic hip OA			Pain	5 years	6
Botterman, 2016	Early symptomatic knee and hip OA				Fatigue	6 years	7	Vitality subscale of the SF-36 questionnaire		
White, 2013	Radiographic knee OA	Age between 45 and 79 years Knees with radiographic knee OA at baseline defined by Kellgren-Lawrence (KL) score of two or higher	Inflammatory arthritis Severe joint space narrowing in both knees Unilateral total knee arthroplasty and severe joint space narrowing in the other knee bilateral total knee arthroplasty or		Gait speed	4 years	5	20-meter course in an unobstructed corridor reported in meters per second (m/s)		
Collins, 2014						Pain	6 years	7	Pain subscale of the WOMAC questionnaire	

Nicholls, 2014	Knee OA or high risk of knee OA	Age between 45 and 79 years Knee symptoms in the past 12 months Overweight from gender-specific cut-points Knee injury causing difficulty walking for at least one week Any knee surgery history Family history of a total knee replacement Heberden's nodes Repetitive knee bending at work or outside of work	CAS-K study: Age over 50 years Reported knee pain in the previous 12 months	one planned in the next 3-years Comorbid condition affecting participation to have not planned to reside in the area for more than 3 years Any contraindications to magnetic resonance imaging scan Pregnancy To be not able to provide a blood sample To be highly dependent on ambulatory aids To be already included in a clinical trial		Pain	6 years	5	Pain subscale of the WOMAC questionnaire	
White, 2016			No functional limitation at the baseline visit			Physical function	7 years	8	Physical function subscale of the WOMAC questionnaire	
White, 2016			Low level of depressive symptoms at baseline			Depressive symptoms	7 years	8	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)	
Dai, 2017						Pain	8 years	9	Pain subscale of the WOMAC questionnaire	
Halilaj, 2018	High risk of knee OA		Age over 70 years			Symptoms and radiographic OA (Kellgren Lawrence grade > 1)	Pain	8 years	9	Pain subscale of the WOMAC questionnaire
Han, 2018	Symptomatic knee OA						Quality of life	8 years	9	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Riddle, 2013	Suspected or radiographically confirmed knee OA	KL grade of 1 or greater on at least one knee Use of statins at baseline Hip or knee replacement surgery during the 4-year study period No bilateral end-stage radiographic knee OA			Pain Physical function Statin use	4 years	5	Pain on a 0–10 scale over a 7-day period Pain and physical function subscales of the WOMAC questionnaire
Whittle, 2016	radiographic knee OA	Age between 45 and 79 years Knees without symptoms (defined as knee pain, aching or stiffness: more than half the days of a month, past 12 months) Incident radiographic OA (KL grade $\geq 2$ ), at any of the first four annual follow-up visits			Pain Physical function Stiffness	8 years	9	WOMAC questionnaire KOOS Pain and Other Symptoms subscales
Verkleij, 2012	Hip OA	Hip OA defined by the ACR criteria	Total hip replacement surgery or awaiting THR surgery KL score of 4 Renal disease, liver disease, diabetes mellitus, or were already taking glucosamine Disabling comorbid disease that would make visits to the research center impossible		Pain	2 years	9	VAS (range 0-100; a score of $\leq 30$ represents mild pain, $>30$ represents moderate pain and $\geq 54$ indicates severe pain)
Dorleijn, 2015	Mild-moderate hip OA	One of the ACR criteria for hip OA			Pain	2 years	9	Pain subscale of the WOMAC questionnaire Visual Analog Scale (VAS; range 0-100, 0 indicates no pain, 100 indicates unbearable pain)
Lee, 2018	Symptomatic knee OA	Age over 40 years ACR criteria for symptomatic knee OA, and 3) WOMAC pain score $\geq 40/100$ on at least 1 of 5 questions	Prior experience with complementary medicine or Physical Therapy programs for knee OA within the past year Severe medical limitations precluding full participation Intra-articular steroid injections or surgery in the prior three months Intra-articular hyaluronic acid injections in the prior six months Mini-Mental Status examination score $<24$ Inability to walk without an assistive device		Pain Physical function	12 weeks	13	WOMAC questionnaire

Pan, 2018	Radiographic knee OA	Age between 50 and 80 years Being an Australian citizen Being an elector entitled to vote at a house of representatives election or qualified to become such an elector	Institutionalised older adults	Pain	10,7 years	4	Pain subscale of the WOMAC questionnaire
Mills, 2019	Radiographic and symptomatic knee OA	Medically diagnosed hip or knee OA, consistent with the ACR classification criteria 30/100 or greater pain in the signal joint on most days of the previous month Presence of marginal osteophytes Joint-space narrowing Loss of articular cartilage integrity Clinical symptoms (during patellofemoral joint loaded activities)	Participants with one criterion (eg, imaging changes) but not the other (eg, no pain during patellofemoral loading)	Pain	26 weeks	5	VAS (from 0 as “no pain” to 10 as “worst pain imaginable”)

Table S2. Description of the prospective cohort studies without surgery included in the systematic review, including statistical aspects and predictors of trajectories

Outcomes	Joints	References	Statistical analysis	Statistical indices for selection of the number of trajectories	Other indices	Associated predictors
Pain	Hip	Verkleij, 2012 (17)	Latent class growth analysis	Bayesian information criteria (BIC), Vuong–Lo–Mendell–Rubin likelihood ratio test (LRT), bootstrap likelihood ratio test (BLRT), entropy indices	Interpretability of the model, usefulness of the latent classes in practice : examination of the trajectory shapes for similarity, number of individuals in each class, number of estimated parameters, differences in the predictions of consequences based on different numbers of classes	<p><b>Moderate pain/Mild pain:</b>            Education level (ref= High): OR= 6.9 (2.5-19.0)            Morning stiffness of the hip (ref=Absent): OR= 24.0 (6.5-88.6)            Hip flexion (ref=<math>\geq 115^\circ</math>): OR= 3.0 (1.2-7.3)            Concurrent back pain (ref=Absent): OR=6.2 (2.1-18.2)            Concurrent trochanteric pain (ref=Absent): OR= 2.9 (1.2-7.1)</p> <p><b>Always pain/Mild pain:</b>            Education level (ref= High): OR= 3.2 (1.3-7.6)            BMI: OR= 1.2 (1.1-1.4)            Kellgren–Lawrence score of the hip (ref= Grade 0 or 1): OR= 3.3 (1.4-8.0)            Morning stiffness of the hip (ref=Absent): OR= 10.7 (3.8-30.3)            Generalised complaints: OR= 3.3 (1.3-8.3)            Hip internal rotation (ref=<math>\geq 15^\circ</math>): OR= 5.0 (1.6-15.4)            Hip flexion (ref=<math>\geq 115^\circ</math>): OR= 8.9 (3.1-26.1)            Concurrent back pain (ref=Absent): OR= 15.5 (3.4-71.0)            Concurrent trochanteric pain (ref=Absent): OR= 4.5 (1.7-12.0)</p> <p><b>Regularly progressing pain/Mild pain:</b>            Morning stiffness of the hip (ref=Absent): OR= 3.0 (1.4-6.6)            Generalised complaints: OR= 3.7 (1.6-8.4)            Concurrent knee pain (ref=Absent): OR= 3.3 (1.4-7.9)</p> <p><b>Highly progressing pain/Mild pain:</b>            BMI: OR= 1.2 (1.1-1.3)            Kellgren–Lawrence score of the hip (ref= Grade 0 or 1): OR= 2.9 (1.3-6.5)            Duration of complaints (ref= &lt;3 years): OR= 2.6 (1.2-5.8)            Morning stiffness of the hip (ref=Absent): OR= 6.4 (2.7-15.1)            Concurrent back pain (ref=Absent): OR= 2.6 (1.1-5.9)</p>
		Dorleijn, 2015 (35)	See Verkleij et al.	See Verkleij et al.	See Verkleij et al.	<p><b>Moderate pain/Mild pain:</b>            Log uCTX-IIpg/umol creat: OR= 4.8 (1.0-22.8)</p> <p><b>Highly progressive pain/Mild pain:</b>            Log uCTX-IIpg/umol creat: OR= 6.7 (1.6-28.2)</p>



	Bastick, 2016 (16)	Latent class growth analysis	BIC, LRT, b LRT, entropy indices	Interpretability of the model: are the uncovered groups each sufficiently large (threshold approximately 15% of the study population or 90 participants)	<p><b>Moderate decrease/Mild pain:</b> WOMAC physical function subscale: RR= 1.07 (1.06-1.10)</p> <p><b>Moderate progression/Mild pain:</b> Baseline education level (ref University/college): RR= 1.75 (1.00-3.06) PCI subscale pain transformation: RR= 1.47 (1.00-2.16) WOMAC physical function subscale: RR= 1.06 (1.04-1.08) Painful internal rotation hip: RR= 1.78 (1.08-2.92)</p> <p><b>Severe/Mild pain:</b> Baseline education level (ref University/college): RR= 3.35 (1.37-8.20) PCI subscale pain transformation: RR= 1.89 (1.13-3.17) WOMAC physical function subscale: RR= 1.14 (1.11-1.17) Painful internal rotation hip: RR= 2.57 (1.29-5.13)</p>
Knee	Riddle, 2013 (15)	Latent growth curve modeling	$\chi^2$ , Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Comparative Fit Index (CFI), Tucker-Lewis Index (TLI).	NA	No significant relationships between statin growth parameters and the growth parameters for pain
	Collins, 2014 (18)	Latent class growth analysis	BIC, posterior group-membership probabilities	Group size (at least 50 participants in each group = approximately 3% of the sample), stability (models in which size and shape of each trajectory did not change substantially as the order of polynomial are adjusted )	<p><b>Mild /No pain:</b> Age: RR= 0.98 (0.96 – 1.00)</p> <p><b>Low moderate/No pain:</b> Age: RR= 0.98 (0.96 – 1.00) KL grade (ref = 2): RR= 2.6 (1.7 – 4.1) Sex (ref = male): RR= 1.6 (1.0 – 2.3) Depression (ref = CES-D &lt; 16): RR= 3.1 (1.2 – 7.9)</p> <p><b>High moderate/No pain:</b> KL grade (ref=2): RR= 2.6 (1.6 – 4.3) Age: RR= 0.97 (0.95 – 1.00) Sex (ref = male): RR= 2.0 (1.3 – 3.2) Depression (ref = CES-D &lt; 16): RR= 3.9 (1.5 – 10.5) Educational level (ref= College education): RR= 1.7 (1.1 – 2.6) Comorbidities (ref=0): RR= 2.1 (1.3 – 3.5)</p> <p><b>Severe/No pain:</b> KL grade (ref=2): RR= 4.3 (2.1 – 8.6) Obesity (ref=non-obese): RR= 2.3 (1.2 – 4.4) Age: RR= 0.92 (0.89 – 0.96) Sex (ref = male): RR= 3.0 (1.5 – 6.2) Depression (ref = CES-D &lt; 16): RR= 8.8 (3.1 – 25.2)</p>

				Educational level (ref= college education): RR= 5.1 (2.3 – 11.2) Comorbidities (ref=0): RR= 2.0 (1.0 – 3.9) Race (ref=white): RR= 3.3 (1.7 – 6.6)
Nicholls, 2014 (22)	Latent class growth analysis	Akaike Information Criteria (AIC), BIC, sample-size adjusted BIC (ABIC), LRT, bLRT	Model interpretability (showed at least one group with a significant change in their knee pain trajectory over time)	<b>Severe, non-improving group:</b> Sex: higher percentage of females, Index of multiple deprivation: lower social class HADS: higher levels of anxiety and depression Overall general health: poorer general health, Pain and function: worst pain and function, Severity of radiographic OA: more evidence of severe radiographic OA Health care use: higher health care utilisation
Wesseling, 2015 (19)	Latent class growth analysis	BIC, entropy value, LRT, bLRT	Research question, parsimony, size of classes, interpretability	<b>Mild pain vs Marginal pain:</b> Hip pain (ref=absence): OR= 1.8 (1.2–2.7) Education level (ref= high professional education, university): OR= 1.9 (1.2–2.9) BMI (ref= ≤ 25): OR= 1.6 (1.1–2.4) Passive pain coping (worrying): OR= 2.0 (1.1–3.5) Comorbidity (ref= < 3): OR= 2.1 (1.1–3.9) Smoking (ref=smoker): OR= 1.7 (1.0-3.0) <b>Moderate pain vs Marginal pain:</b> Hip pain (ref= absence): OR= 2.9 (1.8–4.7) Education level (ref= high professional education, university): OR= 2.5 (1.5–4.4) BMI (ref= ≤ 25): OR= 2.3 (1.5–3.8) Passive pain coping - Worrying: OR= 2.9 (1.5–5.4) - Resting: OR= 1.9 (1.2–3.1) Comorbidity (ref= < 3): OR= 2.5 (1.3–5.1) Osteophyte area: OR= 1.0 (1.0–1.1) Smoking (ref=smoker): OR= 2.0 (1.1-3.6)
Bastick, 2016 (21)	Latent class growth analysis	BIC, LRT, bLRT, entropy indices	Clinical relevancy, interpretability of the model	<b>Severe progression/Constant mild pain:</b> Educational level (ref Primary or secondary school): RR= 0.33 (0.16-0.95) Number of comorbidities: RR= 2.87 (1.23-6.67) Knee joint space tenderness: RR= 2.84 (1.21-6.67) <b>Moderate regression/Constant mild pain:</b> BMI: RR= 1.06 (1.00-1.13) Educational level (ref Primary or secondary school): RR= 0.53

				(0.32-0.87) Number of comorbidities: RR= 1.75 (1.10-2.77) WOMAC physical function subscale: RR= 1.04 (1.02-1.06) Knee joint space tenderness: RR= 1.70 (1.07-2.69) <b>Moderate progression/Constant mild pain:</b> BMI: RR= 1.09 (1.02-1.16) Educational level (ref Primary or secondary school): RR= 0.44 (0.24-0.80) WOMAC physical function subscale: RR= 1.09 (1.07-1.12) Knee joint space tenderness: RR= 3.86 (2.28-6.62) <b>Major regression/Constant mild pain:</b> WOMAC physical function subscale: RR= 1.13 (1.09-1.17) Painful knee flexion: RR= 0.14(0.03-0.69) <b>Constant severe pain/Constant mild pain:</b> BMI: RR= 1.10 (1.01-1.20) Number of comorbidities: RR= 2.65 (1.25-6.99) WOMAC physical function subscale: RR= 1.14 (1.11-1.18)
Whittle, 2016 (13)	Random intercept multilevel logistic regression	NA	NA	NA
Dai, 2017 (20)	Latent class growth analysis	BIC, statistical significance of the model terms, average posterior probabilities of group membership (at least 0.7)	NA	<b>Moderate pain/No pain:</b> Intake of total fiber: OR=0.76 (0.61-0.93) Intake of fruit and vegetable fiber: OR=0.80 (0.66-0.99) <b>Severe pain/No pain:</b> Intake of total fiber: OR=0.56 (0.41-0.78) Intake of cereal grain fiber: OR=0.55 (0.39-0.79)
Halilaj, 2018 (11)	Mixed-effects mixture model	Intra-cluster cohesion (i.e., how similar curves within a cluster are to each other) and inter-cluster separability (i.e., how different curves within a cluster are from curves in other clusters). Ideal number of clusters: one that maximizes both of these measures,	NA	<b>Stable levels of pain (vs improving):</b> good baseline pain and functional limitation scores <b>Worsening pain (vs stable):</b> moderate baseline pain and functional limitation scores, joint space narrowing, difficulty sleeping, and frequency of certain foods including dairy and meat <b>Improving pain (vs worsening):</b> worse baseline pain and functional limitation scores

		yielding the highest Silhouette posterior probabilities		
Lee, 2018 (27)	Latent class growth analysis	BIC, posterior probabilities of group membership from each individual	Smallest trajectory group: include at least 10% of the participant sample	<p><b>Higher Pain, No Improvement/ Lower Pain, Early Improvement:</b>  Black race (vs. White and Others): OR=6.92 (2.07-23.09)  WOMAC Physical Function: OR= 2.32 (1.75-3.08)  Patient Global Assessment: OR=1.65 (1.22-2.23)  SF-36 Physical Component Summary &lt;40 points: OR= 4.13 (1.19-14.32)  SF-36 Energy and Vitality: OR= 0.66 (0.49-0.90)  PROMIS Sleep Disturbance Short Form: OR= 2.13 (1.12-4.08)  6-Minute Walk Test: OR= 0.60 (0.42-0.85)  Muscle Contraction Velocity: OR= 0.68 (0.47- 0.99)  Muscle Power: OR= 4.72 (1.25-17.85)  Arthritis Self-Efficacy Scale-8: OR= 0.54 (0.39-0.74)</p>
Pan, 2018 (29)	Latent class growth analysis	BIC, AIC, average posterior probability of assigning individuals to each trajectory	Model interpretability: each trajectory at least covered 10% of participants, clinical relevance.	<p><b>Moderate vs minimal:</b>  Unemployment: RR= 2.04 (1.15-3.63)  BMI (obese vs normal): RR= 4.98 (2.67-9.29)  Number of painful sites: RR= 2.22 (1.87-2.64)  Emotional problems: RR= 2.34 (1.20-4.16)  Cartilage defects: RR= 3.40 (1.70- 6.78)  Effusion-synovitis: RR= 2.12 (1.11-4.07)  Bone marrow lesions: RR= 3.21 (1.60-6.45)</p> <p><b>Mild vs minimal:</b>  BMI (overweight vs normal): RR=1.96 (1.30-2.97)  BMI (obese vs normal): RR= 2.73 (1.71- 4.34)  Number of painful sites: RR=1.46 (1.31-1.62)  Cartilage defects: RR= 2.07 (1.30-3.28)  Bone marrow lesions: RR= 2.63 (1.65-4.20)</p>
Mills, 2019 (14)	Latent class growth analysis	BLRT, BIC, AIC, entropy, high posterior probability of class membership	Minimum class size of 5% of participants	<p><b>Moderate, persistent pain vs high, persistent pain:</b>  KOOS subscale scores for pain: OR=1.05 (1.01-1.09)  Activities of daily living: OR=1.04 (1.01-1.07)  Quality of life: OR=1.03 (1.00-1.07)  Knee extensor strength: OR=4.79 (1.06-21.61)</p> <p><b>Low pain, improving vs high, persistent pain:</b>  Timed up-and-go test: OR=0.79 (0.63-1.0)  KOOS pain: OR= 1.17 (1.09-1.26)  KOOS symptoms: OR= 1.07 (1.03-1.12)</p>

						KOOS ADL: OR= 1.11 (1.05-1.18) KOOS QoL: OR= 1.07 (1.03-1.12) KOOS sport/recreation: OR= 1.07(1.03-1.12) Local pressure pain threshold: OR=1.07 (1.02-1.12) Proximal pressure pain threshold: OR= 1.06 (1.00-1.13) Knee extensor strength: OR=16.24 (2.53-104.34)
	Knee and hip	Wesseling, 2013 (30)	Generalised Estimating Equations	NA	NA	<b>KL change of at least two points/Zero KL change:</b> reinforcing association with evolution of pain (increase of pain)
Function	Knee	Holla, 2013 (23)	Latent class growth analysis	BIC, LRT, bLRT, entropy, parsimony, classification reliability	Clinical relevance	<b>Moderate outcome/Good outcome:</b> BMI: OR= 1.12 (1.07 - 1.18) NRS for knee pain: OR= 1.35 (1.22 - 1.49) Hip pain: OR= 1.54 (1.07 - 2.22) Comorbidity count (≥3): OR= 1.76 (1.10 - 2.81) SF-36 vitality: OR= 0.98 (0.97 - 0.99) <b>Poor outcome/Good outcome:</b> Age: OR= 0.94 (0.88 - 1.00) NRS for knee pain: OR= 1.81 (1.51 - 2.16) Bony tenderness: OR= 2.63 (1.38 - 5.02) Active knee flexion range: OR= 0.96 (0.93 - 1.00) Hip pain: OR= 2.34 (1.22 - 4.48) Osteophytosis: OR= 5.68 (2.57 - 12.55) Comorbidity count: OR= 3.28 (1.62 - 6.64) SF-36 vitality: OR= 0.96 (0.94 - 0.98) PCI resting: OR= 1.16 (1.02 - 1.31)
		Riddle, 2013 (15)	Latent growth curves modeling	$\chi^2$ , RMSEA, CFI, TLI	NA	Longer duration of statin use predicted greater worsening of physical functioning over the 4-year period.
		White, 2013 (25)	Latent class growth analysis	BIC and trajectory slopes (adjacent trajectory groups with slopes differing by more than 10% to be unique)	NA	Participants with symptomatic knee OA had the highest risk of a fast decline in gait speed (OR = 8.9 (3.1-25.5)) followed by those with knee pain only (OR=4.5 (1.4-14.6))
		White, 2016 (24)	Latent class growth analysis	BIC, posterior probabilities of group membership from each individual	Smallest trajectory group: include > 5% of the subjects from the sample in order to provide a meaningful and pragmatic	<b>Minimal limitation/High functioning:</b> KL grade (ref=0): OR=1.5 (1.1-2.0) Knee pain (ref= no pain): OR=1.9 (1.3-2.6) BMI (ref=healthy weight): OR=1.6 (1.2-2.2) <b>Late worsening/High functioning:</b> KL grade(ref=0): OR= 2.1 (1.4-3.1)

			description of patterns of change from a clinical perspective	<p>Knee pain (ref= no pain): OR=2.8 (1.8-4.5)          BMI (ref=healthy weight): OR=2.2 (1.5-3.4)          Depression (ref=not depressed): OR= 3.0 (1.5-6.3)</p> <p><b>Remitting/High functioning:</b>          KL grade(ref=0): OR= 2.2 (1.3-3.6)          Knee pain (ref= no pain): OR= 3.1 (1.8-5.2)          BMI (ref=healthy weight): OR= 2.3 (1.4-4.0)          Depression (ref=not depressed): OR= 2.8 (1.3-6.6)</p> <p><b>Progressive worsening/High functioning:</b>          KL grade(ref=0): OR= 3.5 (2.0-6.1)          Knee pain (ref= no pain): OR= 6.0 (3.4-10.4)          BMI (ref=healthy weight): OR= 4.2 (2.2-8.3)          Depression (ref=not depressed): OR= 6.7 (3.1-14.3)</p>
Whittle, 2016 (13)	Random intercept multilevel logistic regression	NA	NA	NA
Wesseling, 2013 (30)	Generalised Estimating Equations	NA	NA	<b>KL change of at least two points/Zero KL change:</b> reinforcing association with evolution of function (decline of function)
Lee, 2018 (27)	Latent class growth analysis	BIC, posterior probabilities of group membership from each individual	Smallest trajectory group: include at least 10% of the participant sample	<p><b>Lower Function, Delayed Improvement vs Higher Function, Early Improvement:</b>          Black race (vs. White and Others): OR= 7.22 (2.55-20.51)          Highest Level of Education (vs. High school Graduate or Less): OR= 0.21 (0.06-0.71)          WOMAC Pain: OR=3.90 (2.58- 5.88)          Patient Global Assessment: OR=1.84 (1.40, 2.41)          SF-36 Physical Component Summary: OR=7.70 (2.54-23.35)          SF-36 Energy and Vitality: OR=0.65 (0.50-0.85)          PROMIS Sleep Disturbance Short Form: OR=2.08 (1.23-3.53)          6-Minute Walk Test: OR=0.51 (0.37-0.72)          20-Meter Walk Test: OR=0.22 (0.08-0.62)          Muscle Power &lt;228.4W: OR= 6.42 (1.97-20.85)          Berg Balance Score ≤50 points: OR= 5.00 (1.59-15.72)          SF-36 Mental Component Summary: OR= 0.51(0.30-0.85)          Beck-II Depression Inventory: OR= 1.09 (1.03-1.16)          Perceived Stress: OR= 1.11(1.03-1.20)          Arthritis Self-Efficacy Scale-8: OR= 0.57 (0.44-0.74)</p>

Mental health	Knee and hip	Botterman, 2016 (12)	Growth mixture modeling	bLRT, LRT, BIC, ABIC, entropy, average latent class assignment probabilities	Interpretability	<p><b>Low fatigue/High fatigue:</b> Sex (ref=male): OR= 0.47 (0.22–1.00) Medication use (ref=no): OR= 0.25 (0.14–0.43) Comorbidity (ref= no): OR= 0.33 (0.19–0.59)</p> <p><b>High-to-low fatigue/High fatigue:</b> Comorbidity (ref= no): OR= 0.25 (0.07–0.96)</p>
	Knee	White, 2016 (26)	Latent class growth analysis	BIC, posterior probabilities of group membership	Smallest trajectory group: include > 5% of the subjects from the sample in order to provide a meaningful and pragmatic description of patterns of change from a clinical perspective	<p><b>Worsening severe depressive symptom trajectory:</b> Education level: lower proportion of people at baseline with a college education BMI: lower proportion of people at baseline with a healthy weight (BMI &lt; 25) Comorbidity: higher proportion of people at baseline with comorbidity (obesity (BMI &gt; 30), ROA, and more depressive symptoms and knee pain) Gait speed: proportion of study participants with a healthy gait speed decreased with worse trajectory groups</p>
Stiffness	Knee	Whittle, 2016 (13)	Random intercept multilevel logistic regression	NA	NA	NA
Quality of life	Knee	Han, 2018 (27)	Latent class growth modeling	BIC, order of the classes (linear, quadratic, cubic, etc), posterior probability, odds of correct classification for each trajectory	NA	<p><b>Moderate KOOS QOL vs Low QOL:</b> Age: 1.04 (1.01-1.06) Number of comorbidities: RR=0.78 (0.63-0.97) BMI: RR=0.95 (0.91-0.99) KOOS knee pain score: RR=1.02 (1.01-1.03)</p> <p><b>High KOOS QOL vs Low QOL:</b> Age: RR=1.06 (1.03-1.09) Number of comorbidities: RR=0.77 (0.59-1.00) BMI: RR=0.93 (0.88-0.98) CES-D depression score: RR=0.96 (0.93-1.00) KOOS knee pain score: RR=1.06 (1.05-1.08) 400 meter total time: RR=0.99 (0.99-1.00)</p>

Abbreviations: BMI: body mass index; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KL: Kellgren & Lawrence; KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; NA: Not Available; NRS: numeric rating scale; OR: Odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; PCI: Pain Coping Inventory; QOL: Quality Of Life; ROA: radiographic osteoarthritis; RR: risk ratio; uCTX-II = C-terminal telopeptides of type II collagen; WOMAC: Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index; SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36.

Table S3. Summary of predictors of OA course studied in the articles included in the systematic review

	Hip pain	Knee pain	Knee function	Hip and knee fatigue	Quality of life	Association with worse trajectories
<b>Number of studies</b>	3	8	6	1	1	
<b>Predictors</b>						
<b>Socio-demographic</b>						
Sex (female vs male)		Collins, 2014 (18)		Botterman, 2016 (12)		+
Age		Collins, 2014 (18)	Holla, 2012 (23)		Han, 2018 (28)	-
Race (non-white vs white)		Collins, 2014 (18)	Lee, 2018 (27)			+
		Lee, 2018 (27)				-
Education level (low vs high)	Bastick, 2016 (16)	Wesseling, 2015 (19)	Lee, 2018 (27)			+
	Verkleij, 2012 (17)	Bastick, 2016 (21)				
		Collins, 2014 (18)				
Unemployment		Pan, 2018 (29)				+
Smoking (no vs yes)		Wesseling, 2015 (19)				+
<b>Symptoms</b>						
Knee pain (yes vs no)	Verkleij, 2012 (17)	Halilaj, 2018 (11)	Holla, 2012 (23)		Han, 2018 (28)	+
		Mills, 2019 (14)	White, 2016 (24)			
			Lee, 2018 (27)			
Hip pain (yes vs no)		Wesseling, 2015 (19)	Holla, 2012 (23)			+
Low back pain (yes vs no)	Dorleijn, 2015 (35)					+
Trochanteric pain (yes vs no)	Verkleij,					+



Pain coping	2012 (17) Bastick, 2016 (16)	Wesseling, 2015 (19)	Holla, 2012 (23)	+
Stiffness (yes vs no)	Verkleij, 2012 (17)			+
Baseline functional limitations	Bastick, 2016 (16)	Halilaj, 2018 (11) Mills, 2019 (14) Bastick, 2016 (21) Lee, 2018 (27)		-
Duration of complaints ( $\geq 3$ vs $< 3$ years)	Verkleij, 2012 (17) Dorleijn, 2015 (35)			+
Type of OA (generalized vs localized)	Verkleij, 2012 (17)			+
<b>Clinical exam</b>				
Hip internal rotation ( $< 15^\circ$ vs $\geq 15^\circ$ )	Verkleij, 2012 (17)			+
Hip flexion ( $< 115^\circ$ vs $\geq 115^\circ$ )	Verkleij, 2012 (17)			+
Number of painful sites		Pan, 2018 (29)		+
Painful hip internal rotation	Bastick, 2016 (16)			+
Painful knee flexion (yes vs no)		Bastick, 2016 (21)		+
Active knee flexion range			Holla, 2012 (23)	+
Bony tenderness			Holla, 2012 (23)	+
Knee extensor strength		Mills, 2019 (14)		-
Muscle Contraction Velocity		Lee, 2018		-

Muscle Power	(27) Lee, 2018	Lee, 2018				-
Local pressure pain threshold	(27) Mills, 2019	(27)				-
Proximal pressure pain threshold	(14) Mills, 2019					-
Comorbidities	(14) Wesseling, 2015 (19) Bastick, 2016 (21) Collins, 2014 (18)	Holla, 2012 (23)	Botterman, 2016 (12)	Han, 2018 (28)		+
Anxiety and depression (yes vs no)	Collins, 2014 (18)	Verkleij, 2012 (17) Lee, 2018 (27)		Han, 2018 (28)		+
Body mass index	Verkleij, 2012 (17) Dorleijn, 2015 (35)	Collins, 2014 (18) Wesseling, 2015 (19) Bastick, 2016 (21) Pan, 2018 (29)	Holla, 2012 (23) White, 2016 (24)		Han, 2018 (28)	+
<b>Self-perceived health / Quality of life</b>						
Emotional problems	Pan, 2018 (29)					+
Perceived Stress		Lee, 2018 (27)				+
SF-36 Mental Component Summary		Lee, 2018 (27)				-
Vitality score		Holla, 2012 (23) Lee, 2018 (27)				-
Sleeping difficulty	Halilaj, 2018					+

		(11)		
		Lee, 2018		
		(27)		
Patient Global Assessment		Lee, 2018	Lee, 2018	+
		(27)	(27)	
SF-36 Physical Component Summary		Lee, 2018		-
		(27)		
Arthritis Self-Efficacy Scale-8		Lee, 2018	Lee, 2018	+
		(27)	(27)	
Quality of life		Mills, 2019		-
		(14)		
<b>X rays / Magnetic Resonance Imaging</b>				
Kellgren & Lawrence grade (hip) (>2 vs 0/1)	Verkleij, 2012 (17)			+
	Dorleijn, 2015 (35)			
Kellgren & Lawrence grade (knee)		Collins, 2014 (18)	White, 2016 (24)	+
			Wesseling, 2015 (30)	
Osteophyte area		Wesseling, 2015 (19)	Holla, 2013 (23)	+
Joint space tenderness (knee)		Bastick, 2016 (21)		+
Joint space narrowing		Halilaj, 2018 (11)		+
Cartilage defects		Pan, 2018 (29)		+
Effusion-synovitis		Pan, 2018 (29)		+
Bone marrow lesions		Pan, 2018 (29)		+
<b>Biologic exam</b>				
Urinary C-terminal telopeptides of type II collagen levels	Dorleijn, 2015 (35)			+
<b>Diet and medications</b>				
Intake of total fiber, cereal grain fiber or fruit		Dai, 2017		-

and vegetable fiber	(20)		
Dairy and meat consumption	Halilaj, 2018 (11)		+
Duration of statin use		Riddle, 2013 (15)	+
Medication use (yes vs no)			+
		Botterman, 2016 (12)	

---

+ positive association; – negative association  
Numbers in brackets correspond to reference

Article 2 : Article publié

Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned about the course of clinical outcomes after total knee or hip arthroplasty? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Aug 17

MISS MAUD WIECZOREK (Orcid ID : 0000-0002-4528-9923)

DR. ANNE-CHRISTINE RAT (Orcid ID : 0000-0003-4319-8638)

Article type : Review article

Running head: Trajectories after knee/hip arthroplasty

Title: What have we learned about the course of clinical outcomes after total knee or hip arthroplasty?

Authors: Maud Wieczorek (MPH)<sup>1</sup>, Christine Rotonda (MPH, PhD)<sup>1</sup>, Francis Guillemin (MD, PhD)<sup>1,2</sup>, Anne-Christine Rat (MD, PhD)<sup>1,3</sup>

Affiliations:

1 Université de Lorraine, EA 4360 Apemac, Nancy, F-54000, France

2 Inserm, CHRU Nancy, Université de Lorraine, CIC-1433 Epidémiologie Clinique, Nancy, F-54000, France

3 CHU Caen Normandy, Rheumatology Department, Caen, F-14033, France

Corresponding author: Maud Wieczorek

EA4360 Apemac

Faculty of Medicine,

9 avenue Forêt de Haye,

F-54505 Vandoeuvre-lès-Nancy

Tel: +00 33 (0) 3 72 74 62 13

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/acr.24045

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Fax: +00 33 (0) 3 72 74 62 04

E-mail address: [maud.wieczorek@univ-lorraine.fr](mailto:maud.wieczorek@univ-lorraine.fr)

Grants and/or financial support: None

Competing interest statement: Maud Wieczorek, Christine Rotonda, Francis Guillemin declare that they have no conflict of interest. Anne-Christine Rat declared the following conflicts of interest: consultancies (Pfizer, Lilly) and travel/accommodations/meeting expenses (Pfizer, Sanofi, Mylan).

#### Abstract

**Objectives:** This systematic review aimed to review homogeneous subgroups with a distinct course of clinical outcomes, to review the course of clinical outcomes in the study population as a whole, where applicable, and to determine the patient characteristics associated with the distinct courses after total knee or hip arthroplasty.

**Methods:** MEDLINE and PsycInfo databases were searched for relevant studies. Selection criteria were 1) patients  $\geq 18$  years old, 2) patients at high risk of or diagnosed with knee or hip osteoarthritis, 3) studies aiming to identify homogeneous subgroups with distinct trajectories or describe mean change of clinical outcomes, and 4) methodology and analysis designed to identify trajectories (longitudinal design and repeated measures).

**Results:** Of the 5128 abstracts retrieved, 23 met inclusion criteria. Most studies (12/23) focused on mean course of outcomes after knee arthroplasty and the most frequent outcomes reported were pain and physical function. Statistical approaches used, number of trajectories and predictors identified were heterogeneous across studies. Strong evidence was found that

This article is protected by copyright. All rights reserved.

female sex, a high body mass index, a poor mental health, a high number of painful sites, a high preoperative pain, a low preoperative lower-extremity functioning and knee arthroplasty were predictors of bad evolution.

Conclusion: Few studies have used trajectory analysis to describe the course of clinical outcomes in homogeneous subgroups of patients. Yet, this approach could lead to the identification of predictors of poor post-surgery outcomes that are specific to patients and thus to earlier identification of poor responders to total arthroplasty.

#### Significance and Innovations

- Few studies describe homogeneous subgroups with distinct course of clinical outcomes after arthroplasty, and existing studies mostly deal with knee pain and physical function.
- Use of trajectory analysis could lead to the identification of predictors of poor post-surgery outcomes that are specific to a certain subgroup of patients and thus earlier identification of poor responders for total arthroplasty

Osteoarthritis (OA) is a chronic disease and a major cause of pain and disability. The recent Global Burden of Disease study ranked knee and hip OA as the 13th highest contributor to global disability and 38th highest in disability-adjusted life years (1). Total joint arthroplasty is an effective treatment for patients with moderate to severe OA of the hip and knee. The goals of this procedure are to reduce joint pain, increase range of motion, and improve physical function and quality of life (2).

Given the increase in the prevalence of OA, the increasing number of procedures and the advancements in prosthetic design, monitoring outcomes after total joint arthroplasty is of major importance (3,4). Indeed, by knowing the trajectories of preoperative worsening and

This article is protected by copyright. All rights reserved.



Accepted Article

post-operative recovery in patients after total joint arthroplasty, both patients and their physicians may make better-informed decisions regarding the timing and likely outcome of a potential surgery. The identification of predictors of post-operative outcome is also crucial to determine which patients will benefit the most from surgery.

Over the last few years, several prospective cohort studies have aimed to identify homogeneous subgroups of subjects according to their trajectory after primary or revision hip and knee arthroplasty and the pre-operative predictors of these trajectories. However, to our knowledge, no recent systematic review summarizing the statistical models and results of such studies has been published. Therefore, we aimed to 1) review homogeneous subgroups with a distinct course of clinical outcomes, 2) review the course of clinical outcomes in the study population as a whole, where applicable, and 3) determine the patient characteristics associated with the distinct courses after total knee or hip arthroplasty.

## **Patients and methods**

### *Search strategy*

MEDLINE and Psycinfo databases were searched for relevant studies by use of the following terms: (osteoarthritis) AND (knee OR hip) AND (trajector\* OR phenotyp\* OR cluster\* OR subtyp\* OR subgroup\* OR "factor analysis" OR profil\* OR pattern\*). We searched for articles published up to March 30, 2019. Reference lists of relevant articles were manually searched.

### *Eligibility criteria*

Articles were included if 1) the study population involved patients  $\geq 18$  years old, 2) patients were at high risk of or diagnosed with knee or hip OA, 3) the aim was to identify homogeneous subgroups with distinct trajectories or to describe the mean change in one or

This article is protected by copyright. All rights reserved.

several clinical outcome(s), and 4) the methodology and analysis were designed to identify trajectories or describe change over time (longitudinal design and repeated measures). The search was limited to English or French-language publications. At this stage, we did not distinguish between studies dealing with patients who did not undergo surgery and post-arthroplasty studies.

#### *Article selection*

Articles were selected independently and in duplicate by two reviewers (ACR and MW) on the basis of the title and abstract. Disagreements were resolved by a third reviewer (CR) who made the final decision. The final articles were independently selected by the three reviewers (ACR, CR and MW) on the basis of the full text.

#### *Assessment of methodological quality*

The methodological quality of the selected studies was assessed independently and in duplicate by the three reviewers (ACR, CR and MW) by using the Hayden criteria (5). Six potential biases were assessed; each item was rated as *Yes*, *No*, *Partly* or *Unsure*, which resulted in a risk of bias for each domain considered low, moderate or high. Studies with low or moderate risk of bias in all six domains were classified as high quality (6). Conversely, studies with high risk for at least one domain of bias were classified as low quality.

#### *Data extraction*

The data, independently extracted by the three reviewers (ACR, CR and MW), were first author, journal, year of publication, objectives, inclusion and exclusion criteria, outcome criteria and measurement method (instrument), length of follow-up and number of

This article is protected by copyright. All rights reserved.

measurements over time. Potential predictors collected included socio-demographic factors, clinical factors or patient-reported outcome measures.

Information about the statistical analysis collected included imputation of missing data and imputation technique, model used and corresponding reference(s), presence of fixed or random effects if applicable, statistical or other indices used for selection of the number of trajectories, software(s) used as well as an adjusted analysis.

The number of trajectories, their description, and the number of patients included were collected. Significant predictors associated with each pattern and the direction of this association were also extracted.

#### *Evidence synthesis*

A qualitative data analysis was performed to summarize the data concerning predictors. The number of studies, their methodological quality and the consistency of retrieved associations were taken into account to establish levels of evidence. Accordingly, four levels were defined: 1) Strong evidence: consistent findings in several high-quality studies, 2) Moderate evidence: consistent findings in several studies, of which one was of high quality, 3) Some evidence: findings of one study, 4) Inconclusive evidence: consistent findings in several low-quality studies, or inconsistent findings in studies (if both positive and negative associations were found) (7).

#### **Results**

The literature search resulted in a total of 5177 articles. Three additional records were identified by manually searching reference lists of relevant articles. After removal of duplicates, 5128 articles were screened on title and abstract and 5076 records were excluded.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

The full texts for the remaining 52 articles were assessed for eligibility, and 44 articles were included in the systematic review (Figure S1).

The included studies were all prospective cohort studies; 23 focused on the course of clinical outcomes after hip or knee arthroplasty and the other 21 analyzed trajectories in individuals without surgery. Given the large number of studies included in the analysis and the large volume and variability of information collected, this article focuses on post-arthroplasty studies. Results regarding the cohort studies without surgery are described elsewhere (8).

#### *Characteristics of studies (Table S1)*

The duration of follow-up was six weeks to 10 years; eight studies included patients with knee and/or hip OA, 12 patients with knee OA and three patients with hip OA. The most frequently examined outcomes were pain (18 studies) and physical function (17 studies). Five studies reported results on mental health, three on social participation and one on stiffness. Eight and 10 different instruments were used to measure pain and physical outcomes, respectively.

#### *Assessment of methodological quality (Table S2)*

The overall agreement between pairs of reviewers was 95.5%. In total, 37 items required discussion to reach consensus. Finally, all studies were considered as high quality, except one considered as low quality (9).

#### *Statistical models used (Table 1)*

The most frequent statistical model reported was a hierarchic linear model (also described as latent growth curve model, generalized linear mixed model or linear mixed model with random intercept). These approaches aimed to describe a mean trend, unlike other models

This article is protected by copyright. All rights reserved.

developed to identify homogeneous subgroups with similar patterns of change over time. A latent class growth analysis (10), a piece-wise latent class growth analysis (11,12), a growth mixture model (addition of random effects) (13,14) and a latent class mixture model (15) were used to identify subgroups with similar patterns of change over time.

*Studies describing homogeneous subgroups with a distinct course of clinical outcomes (Table 1) & patient characteristics associated with the distinct courses*

Predictors of trajectories described in studies dealing with homogeneous subgroups and the direction of association are described in Tables 1, 2 and S3.

### **Pain**

#### Primary total knee arthroplasty (TKA)

Five high-quality studies described homogeneous subgroups with distinct course of pain after primary TKA.

Over 12 weeks, Morze et al. identified “best pain” and “worst pain” trajectories (15). Within these two trajectories, patients were grouped into homogeneous subgroups of fast, good, slow or poor responders. Most patients (40.2%) were “good responders” in the “best pain” trajectory, but most were “slow responders” (38.2%) in the “worst pain” trajectory. “Poor” and “fast” responder subgroups contained about 10 subjects (Figure 1A).

At one year, Lindberg et al. (14) distinguished two subgroups of patients with distinct trajectories of pain-related interference with walking. Most (157/202; 77.7%) belonged to the “continuous improvement” group. Similarly, Dumenci et al. (11) identified two distinct pain trajectories. The first “good pain outcome class” comprised 82% of the sample and the second “poor pain outcome class” included 18% of the sample. Pagé et al. (13) identified four trajectories of post-operative pain. The “low pain with a gradual decrease” trajectory

This article is protected by copyright. All rights reserved.

included about 39% of patients and the “constant pain of moderate intensity” included 15 patients (Figure 1B).

Over a five-year period, three different trajectories of pain were described (10) (Figure 1C).

All 689 patients experienced a decrease in pain during the first post-operative year, which plateaued at different levels: no pain (33.1%), mild pain (45.4%) and moderate pain (21.5%).

Strong evidence was found that depression or a low preoperative mental composite score (10,14), and a high number of painful sites (11,14) were predictors of severe pain after TKA.

Some evidence was found that having low income (11), a low preoperative physical composite score (10), a poor lower-extremity functioning (13), high levels of stiffness (13), fatigue (14), a longer period to complete to complete stairs test (13), a high number of comorbidities (10), pain catastrophizing (11), anxiety (13), high C-reactive protein levels (13) and computer navigation during surgery (10) were predictors of severe pain.

Inconclusive evidence was found that preoperative pain score was predictor of bad pain outcomes over time (13–15).

### **Physical function**

#### Primary TKA

Two high-quality studies described homogeneous subgroups with distinct course of physical function after primary TKA.

At one year, Dumenci et al. (11) identified two physical function trajectories (Figure 2A).

The first included patients with “good functional outcome” (82%) and the second included those with “poor functional outcome” (18%).

Over five years, Dowsey et al. (10) described three trajectories of function scores: low (23.8%), moderate (54.6%) and high (21.6%) (Figure 2B).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Some evidence was found that female sex (10), a high preoperative pain score (11), a poor pre-surgery function score (10), a high number of comorbidities (10), a high body mass index (BMI) (10), pain catastrophizing (11), a high number of painful sites (11) and prosthesis type (10) were predictors of bad physical function outcomes over time.

Inconclusive evidence was found that age was predictor of deterioration of physical function (10,11).

### **Pain and function combined**

#### Primary total hip arthroplasty (THA)

One high-quality study described homogeneous subgroups with distinct course of the combination of pain and physical function after primary THA.

Over six weeks, Porsius et al. (12) identified three trajectories of pain and function composite scores: slow recovery (17 patients), average recovery (53 patients) and fast recovery (24 patients) (data not shown).

Some evidence was found that female sex, an older age, a high preoperative pain score and having prosthesis in another joint were predictors of bad outcomes combining pain and physical function (12).

#### *Studies describing mean course of clinical outcomes (Table 1) & patients characteristics associated with the distinct courses*

Predictors of mean course of outcomes after surgery and the direction of association are described in Tables 1, 2 and S3. Results of studies focusing on revision total joint arthroplasty (16,17) are described in a Supplementary file and are included in Table 1.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

## **Pain**

### Primary THA (Figure 1D)

One high-quality studies and six high-quality studies including patients with both knee and hip OA described the mean course of pain after primary THA.

Improvement in pain after THA occurred within the first three months (18). Halket et al. (19) showed a rapid decrease in pain score between weeks 2 and 6 post-arthroplasty, followed by a steady decrease up to six months.

At one year, several studies described an improvement that occurred within the first three months (16,20) and plateaued thereafter (16,20,21).

Over three years, the greatest pain reduction was within the first six months with small improvements at three years (22) (data not shown). Peeters et al. (23) showed that THA reduced pain, which was sustained up to 10 years after surgery in both middle-aged and older groups (data not shown).

Strong evidence was found that knee arthroplasty (18,19) was predictor of pain worsening.

Some evidence was found that female sex (19), a high BMI (22) and having a cardiac disease (22) and a high preoperative pain (20) were predictors of bad pain outcomes over time.

### Primary TKA

Four high-quality studies and six high-quality studies including patients with both knee and hip OA described the mean course of pain after primary TKA.

Before one year, a subgroup of patients with high persistent pain at three months after TKA (data not shown) was identified (24). Kennedy et al. (18) showed that pain decreased fairly steadily up to three months after surgery. Halket et al. (19) showed a rapid decrease in pain score between weeks 2 and 6 post-arthroplasty, followed by a steady decrease up to six months (Figure 1A).

This article is protected by copyright. All rights reserved.



One study (20) showed large improvements in visual analog scale pain scores within the first three months after surgery, which were sustained up to one year. Also, WOMAC pain scores significantly improved by six months after surgery, with further improvements at one year (Figure 1B). Another study (21) reported most improvements occurring in the first three months, with no significant change thereafter (data not shown).

Two studies (25,26) showed that patients experienced a decrease in pain of about 50% after the surgery; their pain score then plateaued over up to seven years of follow-up. Collins et al. (27) found that all patients showed improvement in pain (Figure 1C). Over three years, Jones et al. (22) found the greatest pain reduction within the first six months, with small improvements at three years (data not shown). Peeters et al. (23) showed that TKA reduced pain, which was sustained up to 10 years after surgery (data not shown).

Strong evidence was found that female sex (19,22) and knee arthroplasty (18,19) were predictors of pain worsening. Some evidence was found that having diabetes (22), depression and a poor mental health (23) were predictors of severe pain after TKA.

Inconclusive evidence was found concerning the predictive role of preoperative pain scores (19,21).

### **Physical function**

#### Primary THA

One high-quality study and seven high-quality studies including patients with both knee and hip OA described the mean course of physical function after primary THA.

Before one year, two studies (18,28) found disability decreased and function scores increased steadily up to three months post-operatively (Figure 2C).

At one year, Davis et al. (29) showed that the largest improvements occurred during 3 months' post-surgery (Figure 2C). Two other studies (20,21) also found improvements

This article is protected by copyright. All rights reserved.

mainly occurring within the first three months, with no evidence of further improvement between three and 12 months post-operatively (data not shown).

After one year, Kennedy et al. described a steady increase in function up to three months after surgery, then the rate of recovery slowed and plateaued at about seven months (30) (not shown in the figure). Over a three-year follow-up, functional improvement occurred within the first six months, with smaller improvements at three years (22). Over a 10-year follow-up, Peeters et al. (23) described a decline in physical function during the last few years leading up to surgery. After surgery, physical function returned to the levels at three years before surgery.

Strong evidence was found that high preoperative pain scores (18,28), a long time to complete the stairs test (18,28), a high preoperative 6-minute walk test score (18,28), a high BMI (22,29) were predictors of deterioration of physical function after THA. Some evidence was found that an older age (29), a high number of comorbidities (22), having low back pain (29) were predictors of bad function outcomes over time. Inconclusive evidence was found concerning the predictive role of sex (18,28,29), lower-extremity functioning (18,21,28,30) and site of arthroplasty (18,28,29).

#### Primary TKA

Three high-quality studies, one low-quality study and seven high-quality studies including patients with both knee and hip OA described the mean course of physical function after primary TKA.

Before one year, two studies (18,28) found that disability decreased and function scores increased steadily up to three months (data not shown).

At one year, four studies (20,21,29,31) found the greatest improvement in function in the first three months after TKA. Unlike individuals in the Lenguerrand et al. study (21), who

This article is protected by copyright. All rights reserved.

did not show any improvement after three months, participants in two other studies (31) (29) experienced a small improvement up to one year (Figure 2B).

Over two years, all patients showed improvement in physical function, whatever their BMI (27). Over five years post-operatively, Riddle et al. (25) found WOMAC scores improved during the first three years, then WOMAC score demonstrated mildly accelerated worsening. Over a three-year follow-up, Jones et al. (22) found functional improvement within the first six months, with smaller improvements at three years. Over seven years, they found that function improved significantly by six weeks, continued to improve between six weeks and one year but then deteriorated slightly in the following six-year period (9) (Figure 2B). Over a 10-year follow-up, physical function clearly declined during the last few years leading up to surgery. After surgery, physical function returned to the levels at three years before surgery (23) (data not shown).

Some evidence was found that an older age (29), a high BMI (29), having diabetes (22), having low back pain (29) were predictors of bad function outcomes after TKA.

Inconclusive evidence was found concerning the predictive role of sex (18,22,28,29), lower-extremity functioning (18,21,28,31) and site of arthroplasty.

### **Mental health (Figure 3)**

#### Primary THA

Two high-quality studies including patients with both knee and hip OA described the mean course of mental health after primary THA.

Over a one-year follow-up, Davis et al. (29) showed a minimal improvement in mood that stabilized quickly post-surgery. Over 10 years, Peeters et al. (20) showed that for both middle-aged and older participants with good mental health before surgery, mental health scores remained stable.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

### Primary TKA

One high-quality study, one low-quality study and two high-quality studies including patients with both knee and hip OA described the mean course of mental health after primary TKA.

Over a one-year follow-up, Davis et al. (29) found little change in mood through the first post-surgical month, then a very small improvement; 11% of the total change occurred between three and 12 months post-surgery. Riddle et al. (26) found no significant difference in mean levels of depression before and after surgery. Over seven years, Jones et al. (9) found that anxiety and depression scores improved significantly by the first follow-up at six weeks. The improvement remained stable after one year, with no significant change, but depression level increased between one and seven years. Over 10 years, the trajectories for mental health differed between older subjects with good and poor mental health (23).

Some evidence was found that female sex, a high BMI, having low back pain were predictors of poor mental health after THA and TKA (29).

### **Social participation** (Figure 4)

#### Primary THA

Two high-quality studies including patients with both knee and hip OA described the mean course of social participation after primary THA.

Davis et al. (29) described an early worsening of participation with subsequent rapid improvement over three months post-surgery. Peeters et al. (23) found that social function decreased before TKA surgery only in patients without poor mental health. After surgery, these levels returned to pre-surgery levels and were in the same range as for participants without TKA or THA.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

### Primary TKA

One high-quality study and one high-quality study including patients with both knee and hip OA described the mean course of social participation after primary THA.

Davis et al. (29) found that patients with TKA experienced a worsening of participation restriction during the first month post-surgery with rapid improvement over three months and a subsequent small incremental gain. Riddle et al. (25) found a linear worsening of Physical Activity Scale for the Elderly scores during the five years before surgery, then a plateau up to four years after surgery, attaining levels that were inferior to the preoperative levels.

Some evidence was found that female sex, a high BMI, having low back pain were predictors of bad social participation outcomes after THA and TKA (29).

### Discussion

In this review, we observed a high heterogeneity across the 23 articles of OA outcomes in terms of duration of follow-up, instruments used to measure outcomes and number of trajectories identified (where applicable), which made their comparison difficult.

Descriptions of the mean course of clinical outcomes were quite consistent across studies.

After primary or revision THA, all studies showed a unique trend characterized by ameliorated pain during the first 3 months, with no evidence of further change beyond this period. After primary TKA, pain decreased fairly steadily up to three months after surgery even despite different pain levels before surgery; after this period, improvements were not consistent across studies. After 3 months, several trajectories with different levels of pain and different evolutions were noted. Actually, there were few studies (six of 23 studies included in the review) describing homogeneous subgroups with distinct course of clinical outcomes

This article is protected by copyright. All rights reserved.

after surgery and using trajectory analysis. The existing studies mostly dealt with knee pain and physical function (five of six). We identified no studies describing the course of clinical outcomes in homogeneous subgroups of patients who underwent revision THA. This finding could be explained by the fact that distinguishing several homogeneous subgroups of patients in a small study population could be difficult, as we found in three studies (12,13,15). The more patients differ on the outcome studied, the easier it is to obtain good estimates of the parameters of the model. Most patients appear to have the same progression, so the few subjects with more rapid or substantial progression may not be part of a sufficiently large and easily identifiable subgroup. A low number of patients included in a subgroup could result in lack of power to identify predictors associated with membership in this group.

Results regarding the predictive role of several factors were of low congruence across studies.

In our systematic review, several factors distinguished the participants included in different trajectories. For many of them, some or inconclusive evidence was found, given the number of studies considered and the inconsistency of the results. Although strong evidence was found concerning the predictive role of several demographic and clinical variables, this level of evidence was defined on the basis of the results of two studies at most, which limits our conclusions. Studies using trajectory analysis were the only studies that highlighted the predictive role of low income, anxiety, pain catastrophizing, number of painful sites, fatigue and knee stiffness. Given the small number of studies using trajectory analyses in post-surgical patients, the predictive role of the various factors identified remains to be confirmed. Future studies using this innovative approach are needed to obtain a more detailed analysis of the factors involved in suboptimal outcomes after arthroplasty and to be able to pool these data in future meta-analyses. This research could help to more accurately identify patients at risk of poor response, before surgery.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Overall, strong evidence was found that female sex, a high body mass index, a poor mental health, a high number of painful sites, a high preoperative pain and a low preoperative lower-extremity functioning were predictors of bad evolution. Nevertheless, this level of evidence varied according to the outcomes and the joint considered. For the knee joint, a high level of pre-operative pain was associated with a high level of post-operative pain, but preoperative lower-extremity functioning was not always associated with post-operative function. Thus, surgical indication should not be delayed in patients with a high level of pain, but patients with a high level of functional limitations can recover from their limitations.

Some evidence was found that age and sex were also found associated with bad post-surgery outcome trajectories, although results were conflicting in the two studies dealing with knee function. These results contradict the findings of a recent systematic review by Lungu et al. (32), finding it difficult to conclude on a significant association of any demographic determinant of pain or function outcomes after TKA. Similarly, another recent review by Harmelink et al. (33) concluded that age and sex were not prognostic factors of level of pain and physical functioning at one year postoperatively. The inconsistency concerning the predictive role of these two variables could be due to all studies (except one) included in previous reviews describing the average course of outcomes for the whole study population (and not for homogeneous subgroups of patients, as in our review). The predictive role of comorbidities (including BMI, cardiac disease and diabetes) was explored in both studies describing homogeneous subgroups or mean course of outcomes, which suggests that these factors negatively affect post-surgery outcomes. However, Harmelink et al. (33) found that comorbidities were not a prognostic factor for pain (with very low-quality evidence), but less comorbidity was a prognostic factor of better physical function at one year after surgery. The existence of inconsistencies concerning the predictors may also emphasize the importance of

This article is protected by copyright. All rights reserved.

identifying several homogeneous subgroups of patients rather than describing an average trend, which does not account for differences between subgroups of patients.

Anxiety, fatigue, depression and mental health scores were studied only for the knee joint, and strong evidence was found that a poor mental health or depression were predictors of pain worsening after TKA. Similarly, Lungu et al. (32) found high level of depression a significant determinant of bad TKA outcomes. Harmelink et al. (33) also showed absence of anxiety as a prognostic factor for reduced pain level and improved physical function after TKA. However, these psychological factors were supported by very low-quality evidence, and in the Harmelink et al. review (33), only one study investigated the role of anxiety. In our review, no studies examined the effect of these factors in patients with hip OA. This observation confirmed the conclusions of Vissers et al. (34), who noted that few studies have focused on mental health in patients with THA and recommended that more studies examine the effect of psychological characteristics on THA outcomes. In addition to the heterogeneity of the methods used and the predictive factors identified, caution should be exercised when comparing trajectories for mental health or social participation outcomes. Indeed, the concepts measured by the instruments used were not completely the same across studies, which could explain the differences observed. Thus, future studies will also need to harmonize the concepts and instruments used to measure them to facilitate comparisons and data pooling.

Site of arthroplasty was also predictor of pain with a strong level of evidence, and this finding questions the relevance of combining results for TKA and THA (34). Knowledge of predictors of poor outcomes specific to TKA or THA would enable an early identification of patients with high risk of suboptimal results.

## Conclusion

This article is protected by copyright. All rights reserved.



Regardless of the heterogeneity of the studies of OA after surgery (outcome, subgroup number and composition), descriptions of the mean course of clinical outcomes were consistent across studies. Actually, few studies have used trajectory analysis to describe the course of homogeneous subgroups of patients after surgery. Regardless, the predictive role of the various factors they identified remains to be confirmed. Some discrepancies exist between previous reviews and ours that could be explained by the use of trajectories instead of the average trend for the whole sample, which highlights the promising prospects of this innovative method. Use of trajectory analysis could lead to the identification of predictors of poor post-surgery outcomes that are specific to a certain subgroup of patients and thus earlier identification of poor responders for total arthroplasty.

## References

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388:1545–1602.
2. Dahlen L, Zimmerman L, Barron C. Pain perception and its relation to functional status post total knee arthroplasty: a pilot study. *Orthop Nurs* 2006;25:264–270.
3. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:780–785.
4. Lee K, Goodman SB. Current state and future of joint replacements in the hip and knee. *Expert Rev Med Devices* 2008;5:383–393.
5. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med* 2006;144:427–437.
6. Dell’Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:425.
7. Ariëns GA, Mechelen W van, Bongers PM, Bouter LM, Wal G van der. Physical risk factors for neck pain. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:7–19.
8. Wieczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned from trajectory analysis of clinical outcomes in knee and hip osteoarthritis before surgery? Submitted.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

9. Jones AR, Al-Naseer S, Bodger O, James ETR, Davies AP. Does pre-operative anxiety and/or depression affect patient outcome after primary knee replacement arthroplasty? *The Knee* 2018;9.
10. Dowsey MM, Smith AJ, Choong PFM. Latent Class Growth Analysis predicts long term pain and function trajectories in total knee arthroplasty: a study of 689 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:2141–2149.
11. Dumenci L, Perera RA, Keefe FJ, Ang DC, Slover J, Jensen MP, et al. Model-based pain and function outcome trajectory types for patients undergoing knee arthroplasty: a secondary analysis from a randomized clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2019.
12. Porsius JT, Mathijssen NMC, Klapwijk-Van Heijningen LCM, Van Egmond JC, Melles M, Vehmeijer SBW. Early recovery trajectories after fast-track primary total hip arthroplasty: the role of patient characteristics. *Acta Orthop* 2018;89:597–602.
13. Pagé MG, Katz J, Romero Escobar EM, Lutzky-Cohen N, Curtis K, Fuss S, et al. Distinguishing problematic from nonproblematic postsurgical pain: a pain trajectory analysis after total knee arthroplasty. *PAIN* 2015;156:460–468.
14. Lindberg MF, Miaskowski C, Rustøen T, Rosseland LA, Cooper BA, Lerdal A. Factors that can predict pain with walking, 12 months after total knee arthroplasty: A trajectory analysis of 202 patients. *Acta Orthop* 2016;87:600–606.
15. Morze CJ, Johnson NR, Williams G, Moroney M, Lamberton T, McAuliffe M. Knee Pain During the First Three Months After Unilateral Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28:1565–1570.
16. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Wylde V, Goberman-Hill R, Blom AW. Pain and Function Recovery Trajectories following Revision Hip Arthroplasty: Short-Term Changes and Comparison with Primary Hip Arthroplasty in the ADAPT Cohort Study. Rodella LF, ed. *PLOS ONE* 2016;11:e0164839.
17. Ghomrawi HM, Kane RL, Eberly LE, Bershadsky B, Saleh KJ. Patterns of Functional Improvement After Revision Knee Arthroplasty: *J Bone Jt Surg-Am Vol* 2009;91:2838–2845.
18. Kennedy DM, Hanna SE, Stratford PW, Wessel J, Gollish JD. Preoperative Function and Gender Predict Pattern of Functional Recovery After Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006;21:559–566.
19. Halket A, Stratford PW, Kennedy DM, Woodhouse LJ. Using Hierarchical Linear Modeling to Explore Predictors of Pain After Total Hip and Knee Arthroplasty as a Consequence of Osteoarthritis. *J Arthroplasty* 2010;25:254–262.
20. Naylor JM, Harmer AR, Heard RC, Harris IA. Patterns of recovery following knee and hip replacement in an Australian cohort. *Aust Health Rev* 2009;33:124–135.
21. Lenguerrand E, Wylde V, Goberman-Hill R, Sayers A, Brunton L, Beswick AD, et al. Trajectories of pain and function after primary hip and knee arthroplasty: the ADAPT Cohort Study. *PloS One* 2016;11:e0149306.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

22. Jones CA, Cox V, Jhangri GS, Suarez-Almazor ME. Delineating the impact of obesity and its relationship on recovery after total joint arthroplasties. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:511–518.
23. Peeters GMEE, Rainbird S, Lorimer M, Dobson AJ, Mishra GD, Graves SE. Improvements in physical function and pain sustained for up to 10 years after knee or hip arthroplasty irrespective of mental health status before surgery: 9,737 middle-aged and 9,292 older women from the Australian Longitudinal Study on Women’s Health and National Joint Replacement Registry. *Acta Orthop* 2017;88:158–165.
24. Lavand’homme PM, Grosu I, France M-N, Thienpont E. Pain Trajectories Identify Patients at Risk of Persistent Pain After Knee Arthroplasty: An Observational Study. *Clin Orthop* 2014;472:1409–1415.
25. Riddle DL, Perera RA, Stratford PW, Jiranek WA, Dumenci L. Progressing Toward, and Recovering From, Knee Replacement Surgery: A Five-Year Cohort Study: Perioperative Trajectories and Knee Replacement. *Arthritis Rheum* 2013;65:3304–3313.
26. Riddle DL, Perera RA, Nay WT, Dumenci L. What Is the Relationship Between Depressive Symptoms and Pain During Functional Tasks in Persons Undergoing TKA? A 6-year Perioperative Cohort Study. *Clin Orthop* 2015;473:3527–3534.
27. Collins JE, Donnell-Fink LA, Yang HY, Usiskin IM, Lape EC, Wright J, et al. Effect of Obesity on Pain and Functional Recovery Following Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:1812–1818.
28. Kennedy DM, Stratford PW, Hanna SE, Wessel J, Gollish JD. Modeling early recovery of physical function following hip and knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7. Available at: <http://bmc-musculoskeletal-disord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-7-100>. Accessed July 3, 2017.
29. Davis AM, Perruccio AV, Ibrahim S, Hogg-Johnson S, Wong R, Streiner DL, et al. The trajectory of recovery and the inter-relationships of symptoms, activity and participation in the first year following total hip and knee replacement. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1413–1421.
30. Kennedy DM, Stratford PW, Robarts S, Gollish JD. Using Outcome Measure Results to Facilitate Clinical Decisions the First Year After Total Hip Arthroplasty. *J Orthop Sports Phys Ther* 2011;41:232–240.
31. Kennedy DM, Stratford PW, Riddle DL, Hanna SE, Gollish JD. Assessing recovery and establishing prognosis following total knee arthroplasty. *Phys Ther* 2008;88:22–32.
32. Lungu E, Vendittoli P-A, Desmeules F. Preoperative Determinants of Patient-reported Pain and Physical Function Levels Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Open Orthop J* 2016;10:213–231.
33. Harmelink KEM, Zeegers AVCM, Hullelegie W, Hoogeboom TJ, Nijhuis-van der Sanden MWG, Staal JB. Are There Prognostic Factors for One-Year Outcome After Total Knee Arthroplasty? A Systematic Review. *J Arthroplasty* 2017;32:3840-3853.e1.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

34. Vissers MM, Bussmann JB, Verhaar JAN, Busschbach JJV, Bierma-Zeinstra SMA, Reijman M. Psychological factors affecting the outcome of total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:576–588.

#### Figures legends

Figure 1. Course of pain by populations identified in the systematic review

A,B,C. Course of pain in patients who underwent total knee arthroplasty, D. Course of pain in patients who underwent primary or revision hip arthroplasty

\* Primary total hip arthroplasty; ▼ Revision total hip arthroplasty; ■ Primary total knee arthroplasty; ▲ Revision total knee arthroplasty

Dashed curves are relative to studies describing homogeneous subgroups with a distinct course of clinical outcomes

Figure 2. Course of physical function by populations identified in the systematic review

A,B. Course of physical function in patients who underwent total knee arthroplasty; C. Course of physical function in patients who underwent total hip arthroplasty

\* Primary total hip arthroplasty; ▼ Revision total hip arthroplasty; ■ Primary total knee arthroplasty; ▲ Revision total knee arthroplasty

Dashed curves are relative to studies describing homogeneous subgroups with a distinct course of clinical outcomes

Figure 3. Course of mental health identified in the systematic review

Course of mental health in patients who underwent total hip or knee arthroplasty

\* Primary total hip arthroplasty; ■ Primary total knee arthroplasty

Figure 4. Course of social functioning outcomes identified in the systematic review

Course of social functioning outcomes in patients who underwent total hip or knee arthroplasty

This article is protected by copyright. All rights reserved.

\* Primary total hip arthroplasty; ■ Primary total knee arthroplasty

Figure S1: Flow of the selection of studies in the systematic review

\* Analysis of these studies is described elsewhere [8]

Table legends

Table 1. Description of the post-arthroplasty cohort studies included in the systematic review

Abbreviations: 6 MWT: 6-minute walk test; APOP: Acute Post-Operative Pain; BMI: body mass index; BPI-sf: Brief Pain Inventory-short form; CCI: Charlson Co-morbidity Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LEFS: Lower Extremity Function Scale; MCS: Mental Composite Score; NA: not available; PASE: Physical Activity Scale for the Elderly; PCS: Physical Composite Score; OA: osteoarthritis; OR: odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ST: Stair Test; THA: total hip arthroplasty; TKA: total knee arthroplasty; THR: total hip replacement; TKR: total knee replacement; TUG: Timed Up and Go; VAS; visual analog scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster osteoarthritis index

Table 2. Description of predictors of trajectories or mean course described in studies included in the systematic review

Abbreviations: 6MWT: 6-minute walk test; BMI: body mass index; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LEFS: Lower Extremity Function Scale; PCS: Physical Composite Score; ST: Stair Test; THA: Total Hip Arthroplasty; TKA: Total Knee Arthroplasty; TUG: Timed Up and Go; WOMAC: Western Ontario and McMaster osteoarthritis index

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Table S1. Description of the studies included in the systematic review

Table S2. Assessment of the methodological quality of studies included in the systematic review by the Hayden criteria

Table S3. Summary of predictors of OA bad outcomes studied in articles included in the systematic review

Numbers in brackets correspond to references

References in bold are those of articles describing homogeneous subgroups with distinct course of clinical outcomes

\* Primary total hip arthroplasty

▼ Revision total hip arthroplasty

■ Primary total knee arthroplasty

▲ Revision total knee arthroplasty

Positive significant association; otherwise stated as –

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Table 1. Description of the post-arthroplasty cohort studies included in the systematic review

	Outcomes	Surgery	References	Number of measurements over time	Statistical analysis	Slopes	Description of trajectories	Predictive factors associated
Studies describing homogeneous subgroups with distinct course of clinical outcomes	Pain	Primary TKA	Morze, (15)	13	Latent class mixture modeling	NA	<p><b>Best Pain Trajectories</b>  Fast responders: had “best” pain scores close to zero at 6 weeks  Good responders: their “best” pain scores steadily decrease over time in a linear fashion  Slow responders: their pain increased slightly after the operation, then decreased in a linear fashion  Poor responders: experienced a significant increase in pain (pain stayed relatively high throughout the follow-up period)</p> <p><b>Worst Pain Trajectories</b>  Fast responders: mean pain scores declined rapidly at 3 weeks</p>	Pre-operative pain scores $\leq 4$ : risk factor for poor pain outcome

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Lindberg, (14) 5

Growth  
mixture  
modelingLinear  
and  
quadratic

Good responders:  
mean pain scores  
declined rapidly by  
week 7.

Slow responders:  
pain remained high  
until week 2 and then  
steadily decreased by  
week 12.

Poor responders:  
pain remained high  
until week 10

**Recurrent Interference:** high preoperative pain-related interference with walking scores that decreased over the next 3 months, followed by a gradual increase over the following 9 months, with return to preoperative levels at 12 months

**Continuous Improvement:** low preoperative pain-related interference with walking scores that steadily decreased over the 12 months after TKA

**Recurrent Interference:** Higher average and worst pain intensity  
Higher total pain interference scores preoperatively  
Higher number of painful sites both preoperatively and at 12 months after surgery  
Higher fatigue severity, fatigue interference, and depression scores preoperatively  
Higher scores for the preoperative illness perceptions regarding consequences, concern, and emotional response



Dumenci, (11)	4	Piecewise latent class growth analysis	NA	<p><b>Good pain outcome:</b> high presurgery pain, a sharp drop after the surgery, and further gradual reduction of pain toward 1-year post surgery</p> <p><b>Poor pain outcome class:</b> slightly higher pain scores 2 weeks prior to surgery as compared to the good pain outcome class, followed by a modest improvement during the 2-month post-surgery period, and no further pain relief thereafter</p>	<p><b>Increased likelihood of being in the poor outcomes class:</b> having lower income, higher pain catastrophizing and larger number of painful body regions</p>
Pagé, (13)	5	Growth mixture modeling	Quadratic	<p><b>Group 1: high baseline pain early and late decrease group</b> High preoperative pain intensity, low acute postoperative pain intensity that remained constant up to 3 months after surgery, and then shows a second decrease in pain intensity at 12</p>	<p><b>Patients in group 4:</b> Significantly poorer lower-extremity functioning Higher levels of stiffness Higher levels of functioning difficulty Higher levels of pain disability Higher anxiety scores Significantly longer period to complete the stairs test</p>

months after surgery

**Group 2: low  
baseline pain  
gradual decrease  
group**

Relatively low level  
of preoperative pain  
that remained  
constant across the  
first few days after  
surgery and  
subsequently  
gradually decreased  
up to 12 months after  
surgery.

**Group 3: high  
baseline pain  
gradual decrease  
group**

Higher level of  
preoperative pain  
than group 2, lower  
level of pain in the  
first 4 days after  
surgery compared  
with the baseline  
pain level, which  
continued up to 12  
months after surgery

**Group 4: high pain  
group**

Moderate levels of  
pain preoperatively  
and relatively  
constant pain of

		Dowsey, (10)	6	Latent class growth analysis	NA	<p>moderate intensity up to 12 months after surgery</p> <p><b>“No Pain”</b> <b>“Mild Pain”</b> <b>“Moderate Pain”</b></p>	<p><b>Moderate Pain/No Pain and Mild Pain combined:</b> Pre-surgery MCS: OR= 0.65 (95% CI 0.54-0.79) Pre-surgery PCS: OR= 0.50 (95% CI 0.33-0.76) Charlson Co-morbidity Index (ref=0): CCI =1: OR= 1.70 (95% CI 1.07-2.69) CCI ≥2: OR= 2.76 (95% CI 1.59-4.81) No-computer navigation: OR= 2.26 (95% CI 1.09-4.68)</p>
Physical function	Primary TKA	Dumenci, (11)	4	Piecewise latent class growth analysis	NA	<p><b>Good functional outcome:</b> high levels of pre-surgery functional deficits go down sharply after the surgery and decline continues gradually up to the 12-month period.</p> <p><b>Poor functional outcome:</b> high levels of pre-operative functional deficits</p>	<p><b>Increased likelihood of being in the poor outcomes class for:</b> Higher baseline pain, lower age, higher pain catastrophizing and larger number of painful body regions</p>

This article is protected by copyright. All rights reserved.

			Dowsey, (10)	6	Latent class growth analysis	NA	improve modestly after the surgery but no further improvement up to the 12-month <b>“High”</b> <b>“Moderate”</b> <b>“Low”</b>	<b>Low/High and Moderate function score combined:</b> Female sex: OR= 3.31 (95% CI 1.95-5.63) Age: OR= 2.27 (95% CI 1.69-3.02) Pre-surgery PCS: OR= 0.50 (95% CI 0.33-0.74) Obesity category (ref= BMI <30 kg/m2): BMI ≥30-40 kg/m2: OR= 1.69 (95% CI 1.05-2.72) BMI ≥40 kg/m2: OR= 3.12 (95% CI 1.55-6.27) Charlson Comorbidity Index (ref=0): CCI ≥2: OR= 2.50 (95% CI 1.41-4.42)
Pain and physical function combined	Primary THA	Porsius, (12)	7	Piecewise latent class growth modelling	NA	<b>Slower recovery group</b> <b>Average recovery group</b> <b>Fast recovery group</b>	<b>Average recovery patient profile:</b> slightly overweight, average age of 65, average	

**Biggest difference** between the classes in the first 2 weeks of recovery.

**Fast and average recovery groups:** steep initial increase in reported functioning of the operated hip in the first 2 weeks, levelling off in the subsequent 4 weeks. Levelling off phase: a little more pronounced in the fast recovery group

**Slow recovery group:** slow and steady improvement, lacking the exponential increase in the first 2 weeks

preoperative movement-evoked NRS pain score of 7, staying on average 1 night in hospital after surgery, slight problems with mobility, usual activities, and pain, use of walking aids, attended weekly physical therapy sessions, and use of pain medication. After 6 weeks: highly satisfied with the results of the surgery.

**Fast recovery patient profile:** younger, were operated more often in an outpatient setting, use of pain medication and walking aids for a shorter period than patients in the average trajectory class

**Slow recovery patient profile:** more often female and older than patients classified in the average recovery

Studies describing mean course of clinical outcomes	Pain	Primary THA	Kennedy , (18)	3	Hierarchical linear modeling	Quadratic	Pain decreased fairly steadily between 1 and 9 to 12 weeks.	trajectory, less often operated on in an outpatient setting and overall health rated as lower and more hip pain at rest before the surgery Co-morbidities more common Compared with the average recovery class patients, more weeks with personal hygiene assistance and longer use of walking aids outside
			Halket, (19)	Multiple points in time between 2 and 27 weeks post arthroplasty	Hierarchical linear and non-linear growth model	Linear	Rapid decrease in pain score between weeks 2 and 6 post-arthroplasty followed by a steady decrease up to 26 weeks	Site of arthroplasty: significant predictor of the estimated WOMAC pain score at 1 week after surgery Patterns of improvement of WOMAC pain: similar for individuals with different preoperative pain levels Site of arthroplasty Prearthroplasty WOMAC pain score Sex (women reporting approximately 1.4

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Naylor, (20)	6	Repeated planned orthogonal contrasts	NA	By 12 weeks, large (> 70%) improvements in 10-cm VAS pain scores in both groups, improvement significantly faster in the THR group Improvements sustained 1 year after surgery Reduction in VAS pain scores greater with THR than TKR Significant, large (> 40%) improvements in the WOMAC subscale by 26 weeks, with further improvements (> 50%) at 52 weeks	composite pain points higher than men) NA
Lenguerrand, (16)	3	Linear mixed modeling	NA	Improvements in the first 3 months with no evidence of further change beyond this initial period	NA
Lenguerrand, (21)	3	Linear multi-level regression analysis	Linear	Most improvement within the first 3 months following hip surgery and patients with worse pre-	Pre-operative pain: Short-term pain improvements larger for those with than without high pre-

---

This article is protected by copyright. All rights reserved.

	Jones, (22)	3	Linear mixed modeling	NA	operative scores had greater changes. One year after surgery, patients with worse pre-operative scores had post-operative outcomes similar to those for patients with less severe pre-operative symptoms Greatest gain within the first 6 months, with smaller improvements seen at 3 years At 6 months, improvement in mean pain score from 31% to 45% from baseline, with smaller changes between 6 months and 3 years	operative pain BMI: severely obese patients (BMI $\geq$ 35.0 kg/m <sup>2</sup> ) had a slower recovery Cardiac disease: predictor of slower recovery
	Peeters, (23)	Middle-aged cohort: 6 Older cohort: 5	Linear mixed modeling with random intercept	NA	Decline in bodily pain scores (i.e. reflecting an increase in pain) was observed prior to surgery in both age groups.	
Revision THA	Lenguerrand, (16)	3	Linear mixed modeling	NA	Improvements within the first 3 months with no evidence of further change beyond this initial	NA



Primary TKA	Lavand'homme, (24)	9	Kruskall-Wallis ANOVA on ranks with Dunn's method	NA	period High acute pain scores for maximal pain (from Day 1 to Day 8) and pain at mobilization (from Day 3 to Day 8) in patients with neuropathic persistent pain	NA
	Kennedy, (18)	3	Hierarchical linear modeling	Quadratic	Pain decreased fairly steadily between 1 and 9 to 12 weeks.	Site of arthroplasty: significant predictor of the estimated WOMAC pain score at 1 week after surgery Patterns of improvement of WOMAC pain: for individuals with different preoperative pain levels
	Halket, (19)	Multiple points in time between 2 and 27 weeks post arthroplasty	Hierarchical linear and non-linear growth model	Linear	Rapid decrease in pain score between weeks 2 and 6 post-arthroplasty followed by a steady decrease up to 26 weeks	Site of arthroplasty Prearthroplasty WOMAC pain score Sex (women reporting approximately 1.4 composite pain points higher than men)
	Naylor, (20)	6	Repeated planned orthogonal contrasts	NA	By 12 weeks, large (> 70%) improvements in 10-cm VAS pain scores in both groups,	NA

---

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Lenguerrand, (21)	3	Linear multi-level regression analysis	Linear	<p>improvement significantly faster in the THR group</p> <p>Improvements sustained 1 year after surgery</p> <p>Reduction in VAS pain scores greater with THR than TKR</p> <p>Significant, large (&gt; 40%) improvements in the WOMAC subscale by 26 weeks, with further improvements (&gt; 50%) at 52 weeks</p> <p>Most improvement in the first 3 months after knee surgery with no significant change thereafter. Despite greater mean change during the first 3 months, patients with worse preoperative scores had not “caught-up” with those with less severe pre-operative symptoms 12 months after surgery</p>	<p>Pre-operative pain: Short-term pain improvements larger for those with than without high pre-operative pain</p>
Riddle, (25)	6	Latent growth curve modeling	Linear and quadratic	<p>7-day pain score (0-10): Accelerated worsening up to 2</p>	NA

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Riddle, (26)	8	Latent growth curve modeling	Linear and quadratic	years before surgery then reduction of 50% and plateau up to 4 years post-surgery KOOS pain score: rapid decrease just before surgery then improved by 25% and plateau up to 4 years post-surgery Slight decrease until surgery then increase and stabilization	Very weak association between preoperative depressive symptoms and postoperative KOOS pain
Collins, (27)	4	Piecewise linear mixed-effects model	NA	Participants with high BMI: worse preoperative WOMAC pain scores and greater improvement from baseline to 3 months Mean change in pain from 3 to 6 months and 6 to 24 months: similar across all BMI groups At 24 months: all BMI groups had similar levels of pain	NA
Jones, (22)	3	Linear mixed modeling	NA	Greatest gain within the first 6 months, with smaller	Sex: rate of change over time significantly greater

---

This article is protected by copyright. All rights reserved.

			Peeters, (23)	Middle-aged cohort: 6 Older cohort: 5	Linear mixed modeling with random intercept	NA	improvements seen at 3 years At 6 months, improvement in mean pain score from 31% to 45% from baseline, with smaller changes between 6 months and 3 years Decline in bodily pain scores (i.e. reflecting an increase in pain) was observed prior to surgery	in males than females Diabetes: rate of change over time significantly greater in non-diabetic than diabetic patients
	Revision TKA		Ghomrawi, (17)	5	Multivariate general linear mixed modeling	Non-linear	Significant improvements for the period of zero to 1 months In the second year after the operation, slopes significantly positive, indicating worsening (i.e., an increased perception of pain)	Mental health: Participants with poor mental health reported having more pain at all time points than did those with good mental health Few predictors of improvement in functional status and outcome-instrument-specific Comorbidity: Patients with a high number of comorbidities reported significantly worse outcomes Obesity: High pain levels associated with obesity
Physical function	Primary THA		Kennedy, (18)	3	Hierarchical linear modeling	Quadratic	Disability decreased and 6MWT increased fairly steadily between 1	WOMAC physical function score: preoperative pain level, preoperative

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Kennedy, (28)	Multiple	Hierarchical linear modeling	Quadratic	<p>Different patterns of recovery between the self-reported measures of physical function and performance measures</p> <p>Mean preoperative WOMAC PF scores achieved by 1–2 weeks and mean LEFS preoperative scores achieved at about 3 weeks</p>	<p>Rate of recovery was faster than that of patients with TKA</p>	and 9 to 12 weeks	<p>6MWT score, gender 6MWT distances: site of arthroplasty (patients with TKA showing a slower gain in distance), preoperative 6MWT score, sex TUG test: site of arthroplasty (patients post-THA slower than those post-TKA), sex baseline TUG function</p> <p><b>6 MWT:</b> preoperative 6 MWT baseline score, sex, site of arthroplasty (patients after TKA began with higher function)</p> <p><b>TUG test:</b> preoperative TUG baseline score, sex, site of arthroplasty (patients after TKA began with higher function), additional outpatient treatment</p> <p><b>Timed ST:</b> preoperative ST baseline score, gender, site of arthroplasty (patients after TKA began</p>
---------------	----------	------------------------------	-----------	---	---	-------------------	--

Davis, (29)	6	Repeated measures analysis of variance (RANOVA)	NA	Rapid improvement in physical impairment in the first 2 weeks post-surgery and more gradual improvement in activity limitation	with higher function), additional outpatient treatment <b>WOMAC Physical Function score:</b> preoperative WOMAC Physical Function baseline score <b>LEFS score:</b> preoperative LEFS baseline score, sex Predictors of statistically significantly better outcomes over time: Age (younger) Sex (male) Site of arthroplasty (THR) Obesity (absence) Low back pain (absence) NA
Naylor, (20)	6	Repeated planned orthogonal contrasts	NA	After an initial slowing in the first 2 postoperative weeks, significant improvements in the TUG test up to 26 weeks Most of the improvements: within the first 12 weeks Significant, large (>	

Lenguerrand, (21)	3	Linear multi-level regression analysis	Linear	40%) improvements in the WOMAC subscale score by 26 weeks, with further improvements (> 50%) at 52 weeks Improvements in function mainly occurred within the first 3 months No evidence of further improvement in function between 3 and 12 months post-operatively	Pre-operative function: Patients with low pre-operative function showed short-term functional improvements that were larger than those for patients with high pre-operative function
Kennedy, (30)	Multiple	Non-linear robust regression analysis for clustered data	Non-linear	Rapid increase in scores in the first 12 to 15 weeks, then the rate of recovery slowed and plateaued at about 30 weeks	Preoperative baseline 6MWT distance: only covariate predictive of post-arthroplasty 6MWT distances for both males and females
Jones, (22)	3	Linear mixed modeling	NA	Greatest gain within the first 6 months, with smaller improvements at 3 years Functional improvement: from 25% to 43% at 6 months, with smaller gains between 6 months and 3 years	BMI: severely obese patients (BMI $\geq 35.0$ kg/m <sup>2</sup> ) had a slower recovery Cardiac disease: significantly associated with a slower rate of recovery

	Peeters, (23)	Middle-aged cohort: 6 Older cohort: 5	Linear mixed modeling with random intercept	NA	Clear decline in physical function during the last few years leading up to surgery ( After surgery, physical function returned to the levels at 3 years before surgery	-
Revision THA	Lenguerrand, (16)	3	Linear mixed modeling	NA	Improvements within the first 3 months with no evidence of further change beyond this initial period. Smaller improvements in the first 3 months after revision than primary arthroplasty. At 12 months post-surgery: patients with revision arthroplasty had not reached the same level of function as those with primary arthroplasty	NA
Primary TKA	Kennedy, (18)	3	Hierarchical linear modeling	Quadratic	Disability decreased and 6MWT increased fairly steadily between 1 and 9 to 12 weeks	WOMAC physical function score: preoperative pain level, preoperative 6MWT score, gender

This article is protected by copyright. All rights reserved.



Kennedy, (28)	Multiple	Hierarchical linear modeling	Quadratic	<p>Different patterns of recovery between the self-reported measures of physical function and performance measures</p> <p>Mean preoperative WOMAC PF scores by 1–2 weeks and mean LEFS preoperative scores at about 3 weeks</p> <p>Mean preoperative scores for the performance measures between 6 weeks and just over 9 weeks</p>	<p>6MWT distances: preoperative 6MWT score, sex TUG test: sex baseline TUG function</p> <p><b>6 MWT:</b> preoperative 6 MWT baseline score, sex, site of arthroplasty (patients after TKA began with higher function)</p> <p><b>TUG test:</b> preoperative TUG baseline score, sex, site of arthroplasty (patients after TKA began with higher function), additional outpatient treatment</p> <p><b>Timed ST:</b> preoperative ST baseline score, gender, site of arthroplasty (patients after TKA began with higher function), additional outpatient treatment</p> <p><b>WOMAC Physical Function score:</b> preoperative WOMAC Physical Function baseline</p>
---------------	----------	------------------------------	-----------	--	--

Naylor, (20)	6	Repeated planned orthogonal contrasts	NA	Significant improvements in the TUG test up to 26 weeks Most of the improvements within the first 12 weeks Significant, large (> 40%) improvements in the WOMAC subscale score by 26 weeks, with further improvements (> 50%) at 52 weeks	score <b>LEFS score:</b> preoperative LEFS baseline score, sex NA
Lenguerrand, (21)	3	Linear multi-level regression analysis	Linear	Improvements in function mainly occurred within the first 3 months No evidence of further improvement in function between 3 and 12 months post-operatively	Pre-operative function: Patients with low pre-operative function showed short-term functional improvements that were larger than those for patients with high pre-operative function
Davis, (29)	6	Repeated measures analysis of variance (RANOVA)	NA	Gradual improvement in physical impairments over 3 months post-surgery with ongoing small improvements	Predictors of statistically significantly better outcomes over time: Age (younger) Sex (male)

Kennedy, (31)	Multiple	Non-linear mixed effects modeling	Non-linear	and little change in activity limitation over the first month, after which there is more rapid improvement Greatest improvement in the first 12 weeks after TKA Slower improvement from weeks 12 to 26 after TKA and little improvement beyond 26 weeks	Site of arthroplasty (THR) Obesity (absence) Low back pain (absence)
Collins, (27)	4	Piecewise linear mixed-effects model	NA	Study participants with high BMI: worse preoperative WOMAC function scores and greater improvement from baseline to 3 months. Mean change in function from 3 to 6 months and 6 to 24 months: similar across all BMI groups. At 24 months, all BMI groups had similar levels of function	Preoperative LEFS scores and 6-MWT distances: Better preoperative scores associated with patients attaining higher maximum postoperative levels of function NA
Riddle, (25)	6	Latent growth curve modeling	Linear and quadratic	WOMAC function score: Worsening in a linear	-

---

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Jones, (22)	3	Linear mixed modeling	NA	<p>manner until surgery, improving by 50% for 3 years then mildly accelerated worsening</p> <p>Greatest gain within the first 6 months, with smaller improvements at 3 years</p> <p>Functional improvement: from 25% to 43% at 6 months, with smaller gains between 6 months and 3 years</p>	<p>Sex: rate of change over time significantly greater in males than females</p> <p>Diabetes: rate of change over time significantly greater in non-diabetic than diabetic patients</p>
Jones, (9)	3/4	General Linear Models	NA	<p>Significant improvement for all measures by six weeks and between six weeks and one year.</p> <p>OKS and KNF: slight deterioration following six-year period</p>	NA
Peeters, (23)	Middle-aged cohort: 6 Older cohort: 5	Linear mixed modeling with random intercept	NA	<p>Clear decline in physical function during the last few years leading up to surgery</p> <p>After surgery, physical function returned to the levels at 3</p>	-

	Revision TKA	Ghomrawi, (17)	5	Multivariate general linear mixed modeling	Non-linear	years before surgery Significant improvements from 0 to 12 months In the second year after surgery, plateau except with WOMAC difficulty-of-function score	Few predictors of improvement in functional status and outcome-instrument-specific Comorbidity Mode of failure of primary arthroplasty: SF-36 PCS higher for subjects with polyethylene wear or breakage, malalignment tibial bone lysis associated with lower SF-36 PCS scores
Stiffness	Revision TKA	Ghomrawi, (17)				Significant improvements in the WOMAC stiffness scores followed by a plateau in the second year after the operation	Patients with a higher number of comorbidities reported significantly worse stiffness scores
Mental health	Primary THA	Davis, (29)	6	Repeated measures analysis of variance (RANOVA)	NA	Minimal change in mood	Predictors of statistically significantly better outcomes over time: Age (younger) Sex (male) Obesity (absence) Low back pain (absence)
		Jones, (9)	3/4	General	NA	Significant	NA

This article is protected by copyright. All rights reserved.

				Linear Models		improvement for all measures by six weeks and between six weeks and one year.	
		Peeters, (23)	Middle-aged cohort: 6 Older cohort: 5	Linear mixed modeling with random intercept	NA	<b>Stable</b> mental health scores THA did not affect the long-term course of mental health before or after surgery	-
Primary TKA		Davis, (29)	6	Repeated measures analysis of variance (RANOVA)	NA	Little change in mood through the first post-surgical month and then a very small improvement	Predictors of statistically significantly better outcomes over time: Age (younger) Sex (male) Obesity (absence) Low back pain (absence)
		Riddle, (26)	8	Latent growth curve modeling	Linear and quadratic	No significant difference in mean levels of depression before and after surgery	-
		Peeters, (23)	Middle-aged cohort: 6 Older cohort: 5	Linear mixed modeling with random intercept	NA	TKA did not affect the long-term course of mental health before or after surgery	-
Social participation	Primary THA	Davis, (29)	6	Repeated measures analysis of variance	NA	Early worsening of participation with subsequent rapid improvement during	Predictors of statistically significantly better outcomes over time:

This article is protected by copyright. All rights reserved.

			(RANOVA)		3 months post-surgery	Sex (male) Obesity (absence) Low back pain (absence)
	Peeters, (23)	Middle-aged cohort: 6 Older cohort: 5	Linear mixed modeling with random intercept	NA	Decline in social function before surgery with levels returning to pre-surgery levels	-
Primary TKA	Riddle, (25)	6	Latent growth curve modeling	Linear	PASE scores: Linear worsening during the 5 years before surgery then a plateau up to 4 years after surgery, below the preoperative levels	-
	Davis, (29)	6	Repeated measures analysis of variance (RANOVA)	NA	Worsening of participation restriction during the first month with rapid improvement during 3 months and subsequent smaller incremental gains	Predictors of statistically significantly better outcomes over time: Sex (male) Obesity (absence) Low back pain (absence)
	Peeters, (23)	Middle-aged cohort: 6 Older cohort: 5	Linear mixed modeling with random intercept	NA	Decline in social function before surgery with levels returning to pre-surgery levels	-

Abbreviations: 6 MWT: 6-minute walk test; APOP: Acute Post-Operative Pain; BMI: body mass index; BPI-sf: Brief Pain Inventory-short form; CCI: Charlson Co-morbidity Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LEFS: Lower Extremity Function Scale; MCS: Mental Composite Score; NA: not available; PASE: Physical Activity Scale for the Elderly; PCS: Physical Composite Score; OA: osteoarthritis; OR: odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; ST: Stair Test; THA: total hip arthroplasty; TKA: total knee arthroplasty; THR: total hip replacement; TKR: total knee replacement; TUG: Timed Up and Go; VAS; visual analog scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster osteoarthritis index

This article is protected by copyright. All rights reserved.



Table 2. Description of predictors of trajectories or mean course described in studies included in the systematic review

Outcomes	Surgery	References	Predictive factors associated with:	
Studies describing homogeneous subgroups with distinct course of clinical outcomes				
Pain	Primary TKA	Morze, (15)	Poor pain outcome	Pre-operative pain scores $\leq 4$ (reflecting an absence of pain)
		Lindberg, (14)	Recurrent interference with walking	Higher average worst pain intensity, high total pain interference scores, high numbers of painful sites, a high fatigue severity, high depression scores, high scores for the illness perceptions regarding consequences, concern, and emotional response
		Dumenci, (11)	Increased likelihood of being in the poor outcomes class	Having low income, high pain catastrophizing and large number of painful body regions
		Pagé, (13)	High pain group	Poor lower-extremity functioning, high levels of stiffness, high levels of functioning difficulty, high levels of pain disability, high anxiety scores and a significantly longer period to complete the stairs test
		Dowsey, (10)	Moderate pain/no pain and mild pain combined	Low pre-surgery mental composite score, low pre-surgery physical composite score, number of comorbidities and absence of computer-navigation during surgery
Physical function	Primary TKA	Dumenci, (11)	Increased likelihood of being in the poor outcomes class	High baseline pain, low age, high pain catastrophizing and large number of painful body regions
		Dowsey, (10)	Low/high and moderate function score combined	Female sex, older age, poor pre-surgery function scores, high BMI and increased number of comorbidities
Pain and physical function combined	Primary THA	Porsius, (12)	Slow recovery group	Female sex, older age, less often operated in an outpatient setting and overall health rated as lower, more hip pain at rest before the surgery, more frequent prosthesis in another joint
Studies describing mean course of clinical outcomes				
Pain	Primary THA	Kennedy, (18)	Improvement in WOMAC pain score at 1 week after surgery	Site of arthroplasty (knee vs hip) Similar for individuals with different preoperative pain levels
		Halket, (19)	High post-surgery WOMAC pain	Female sex, the site of arthroplasty (knee vs hip) and high preoperative WOMAC pain score

This article is protected by copyright. All rights reserved.

		Lenguerrand, (21)	Larger short-term pain improvements	High pre-operative pain
		Jones, (22)	Slower recovery for pain	Severe obesity (BMI $\geq$ 35.0 kg/m <sup>2</sup> ) and presence of a cardiac disease prior to surgery
Primary TKA		Kennedy, (18)	Improvement in WOMAC pain score at 1 week after surgery	Site of arthroplasty (knee vs hip)
		Halket, (19)	High post-surgery WOMAC pain	Site of arthroplasty, high WOMAC pain score, female sex (women with approximately 1.4 composite pain points higher than men)
		Lenguerrand, (21)	Larger short-term pain improvements	High pre-operative pain
		Riddle, (26) 2015	High postoperative KOOS pain scores	Very weak association with the presence of depressive symptoms
		Jones, (22) Peeters, (23)	Greater rate of change More pain at all-time points	Male sex, absence of diabetes Poor mental health
Revision TKA		Ghomrawi, (17)	Significantly worse outcomes	Few predictors of improvement in functional status and outcome-instrument-specific High number of comorbidities reported, obesity
Physical function	Primary THA	Kennedy, (18)	Higher function levels	WOMAC physical function score, 6MWT distances, TUG test: female sex, high preoperative function levels Site of arthroplasty: patients with TKA showed a slower gain in distance while post-THA patients had slower than those post-TKA
		Kennedy, (28)	Higher function levels	<b>6 MWT distances:</b> preoperative high 6 MWT distance, female sex, site of arthroplasty (knee vs hip) <b>TUG test:</b> preoperative low TUG, female sex, site of arthroplasty (knee vs hip), additional outpatient treatment <b>Timed ST:</b> preoperative ST score, sex, site of arthroplasty (patients after TKA began with higher function), additional outpatient treatment <b>WOMAC Physical Function score:</b> high preoperative WOMAC Physical Function score <b>LEFS score:</b> preoperative high LEFS score, female sex
		Davis, (29)	Better outcomes over time	Younger age, male sex, site of arthroplasty (hip vs knee), absence of obesity, absence of low back pain
		Lenguerrand,	Larger short-term	Low pre-operative function

This article is protected by copyright. All rights reserved.

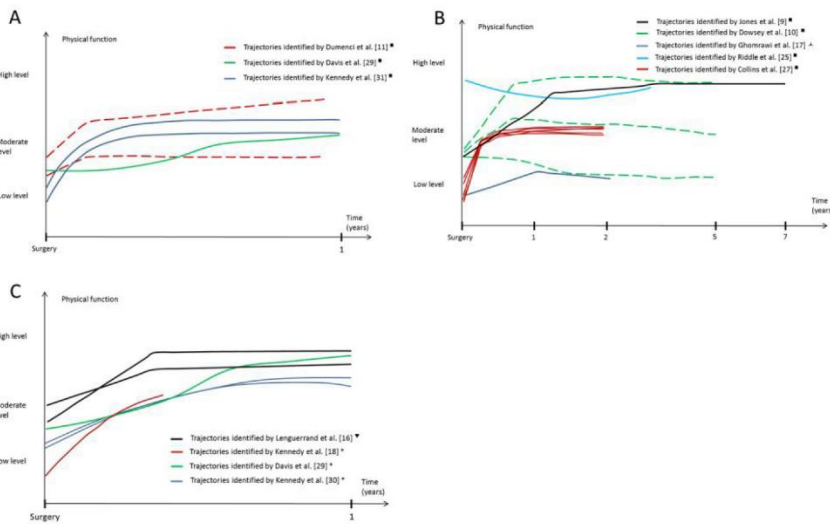
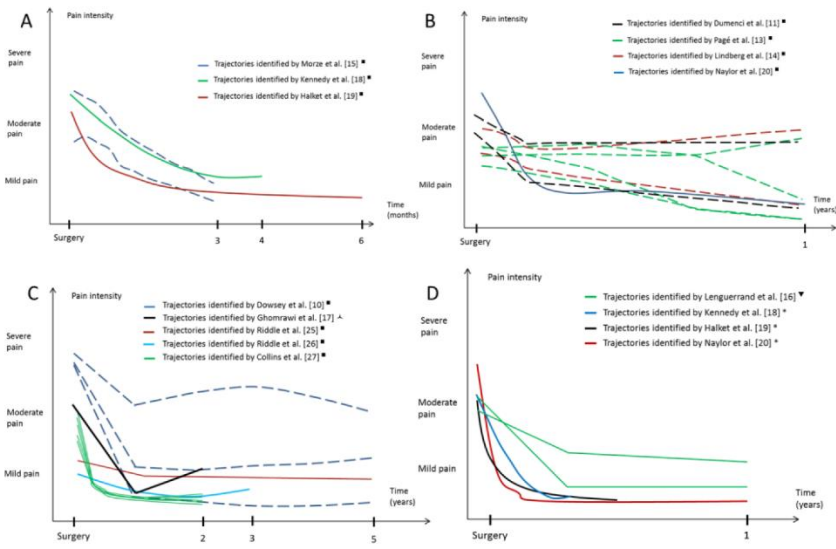
	(21)	functional improvements	
	Kennedy, (30)	Post-arthroplasty 6MWT distance	Preoperative 6MWT distance for both males and females
	Jones, (22)	Slower rate of recovery	Severe obesity (BMI $\geq 35.0$ kg/m <sup>2</sup> ) and presence of a cardiac disease
Primary TKA	Kennedy, (18)	Higher function levels, higher 6MWT distances, lower TUG test	WOMAC physical function score, 6MWT distances, TUG test: female sex, high preoperative function levels
	Kennedy, (28)	Higher function levels	<b>6 MWT distances:</b> preoperative high 6MWT distance, female sex, site of arthroplasty (knee vs hip) <b>TUG test:</b> preoperative low TUG, female sex, site of arthroplasty (knee vs hip), additional outpatient treatment <b>Timed ST:</b> preoperative ST baseline score, sex, site of arthroplasty (patients after TKA began with higher function), additional outpatient treatment <b>WOMAC Physical Function score:</b> high preoperative WOMAC Physical Function score <b>LEFS score:</b> preoperative high LEFS score, female sex
	Lenguerrand, (21)	Larger short-term functional improvements	Low pre-operative function
	Davis, (29)	Statistically significantly better outcomes over time	Younger age, male sex, site of arthroplasty (hip vs knee), absence of obesity, absence of low back pain
	Kennedy, (31)	Higher maximum postoperative levels of function	Better preoperative LEFS scores and 6MWT distances
	Jones, (22)	Rate of change over time significantly greater	Sex: rate of change over time significantly greater in males than females Diabetes: rate of change over time significantly greater in non-diabetic than diabetic patients
Revision TKA	Ghomrawi, (17)	Improvement in functional status	Comorbidity Mode of failure of primary arthroplasty: polyethylene wear or breakage, malalignment tibial bone lysis
Stiffness	Revision TKA	Ghomrawi, (17)	Significantly worse stiffness scores Higher number of comorbidities
Mental health	Primary THA	Davis, (29)	Statistically significantly better outcomes over time Younger age, male sex, absence of obesity, absence of low back pain
	Primary	Davis, (29)	Statistically significantly Younger age, male sex, absence of obesity, absence of low back pain

This article is protected by copyright. All rights reserved.

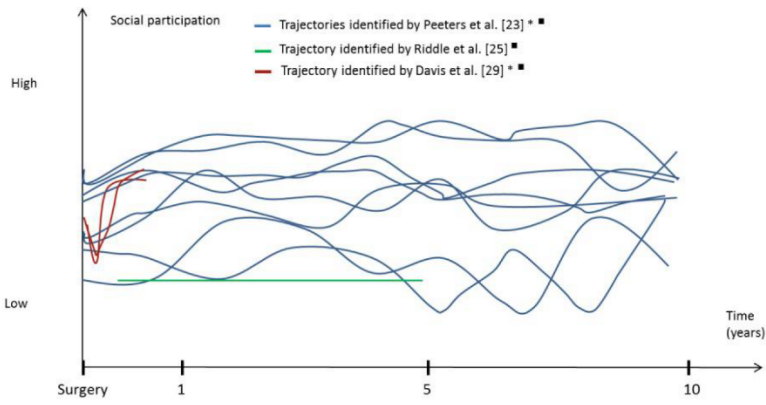
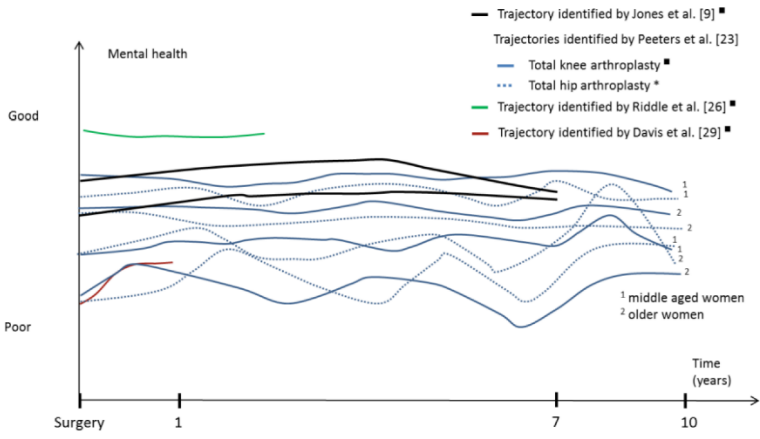
	TKA		better outcomes over time	
Social participation	Primary THA	Davis, (29)	Statistically significantly better outcomes over time	Male sex, absence of obesity, absence of low back pain
	Primary TKA	Davis, (29)	Statistically significantly better outcomes over time	Male sex, absence of obesity, absence of low back pain

Abbreviations: 6MWT: 6-minute walk test; BMI: body mass index; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; LEFS: Lower Extremity Function Scale; PCS: Physical Composite Score; ST: Stair Test; THA: Total Hip Arthroplasty; TKA: Total Knee Arthroplasty; TUG: Timed Up and Go; WOMAC: Western Ontario and McMaster osteoarthritis index

This article is protected by copyright. All rights reserved.



This article is protected by copyright. All rights reserved.



## Matériel supplémentaire

### **Results**

*Studies describing mean course of clinical outcomes (Table 1)*

Predictors of mean course of outcomes after revision total joint arthroplasty and the direction of association are described in Tables 1, 2 and S3.

### **Pain**

Revision THA (one high-quality study) (Figure 1D)

Lenguerrand et al. (16) described a significant improvement pain after revision THA. Changes occurred within the first 3-months post-operation but there was no evidence of further improvement between three and 12 months. The improvement was smaller after revision than primary THA (not shown in the figure).

Revision TKA (one high-quality study) (Figure 1C)

Ghomrawi et al. (17) highlighted a significant improvement in pain over the first post-operative year followed by a worsening during the second year. Some evidence was found that a high number of comorbidities and a high BMI were predictors of deterioration of pain over time (17).

### **Physical function**

Revision THA (one high-quality study) (Figure 2C)

Over one year, Lenguerrand et al. (16) found that the improvements after revision arthroplasty occurred within the first three months, with no evidence of further change beyond this period.

Revision TKA (one high-quality study) (Figure 2B)

Ghomrawi et al. (17) found that physical function improved between inclusion and 12 months, then plateaued over the next 12 months.

Some evidence was found that a high number of comorbidities , a tibial bone lysis and the use of computer navigation during surgery were predictors of deterioration of physical function over time (17).

### **Stiffness**

Revision TKA (one high-quality study)

Over two years, Ghomrawi et al. (17) showed a significant improvement in stiffness over the first post-operative year but increased impairment during the second year (not shown in the figure).

Some evidence was found that a high number of comorbidities was predictor of worsening of stiffness outcomes over time (17).



Table S1. Description of the studies included in the systematic review

Reference	Type of osteoarthritis (OA)	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Outcome(s)	Length of follow-up	Number of measurements over time	Measurement method
Kennedy, 2006	Knee and hip OA	Primary total joint arthroplasty Absence of neurological, cardiac, and psychiatric disorders or other medical conditions that would significantly compromise physical function	Scheduled revision arthroplasty or bilateral arthroplasties	Pain Functional recovery	4 months	3	Pain and function subscales of the WOMAC questionnaire 6MWT TUG test
Kennedy, 2006				Physical function	4 months	Multiple	Physical function subscale of the WOMAC questionnaire LEFS 6 MWT TUG Timed ST
Kennedy, 2008				Knee OA	Functional status	1 year	Multiple
Ghomrawi, 2009	Knee OA	Age of 18 years or older Tibial and/or femoral component required reconstruction To be cognitively intact and capable of completing self-administered questionnaires Failed primary total knee arthroplasty (not a previous revision)	Revision total knee arthroplasty Failed unicondylar prosthesis Total knee arthroplasty in need of only a polyethylene exchange Metastatic or primary tumor of knee Reflex sympathetic dystrophy of affected knee Procedure medically judged unsafe Progressive muscular condition causing deterioration of quadriceps muscle Neurologic deficit impairing affected limb	Pain Physical function Stiffness Mental health	2 years	5	SF-36 summary scales (the normalized physical component score [PCS] and mental component score [MCS]) WOMAC questionnaire LEAS

			Knee pain associated with back disorder such as spinal stenosis or vascular occlusion				
Naylor, 2009	Knee and hip OA	Primary unilateral TKR or THR - to live beyond a 50 km radius from the hospital	To be booked for further joint replacement surgery within the year	Pain Patient's global improvement Timed mobility Health-related quality of life	1 year	6	VAS for joint pain TUG test WOMAC SF-36
Halket, 2010	Knee and hip OA	Scheduled primary unilateral TKA or THA as a result of OA To be capable of completing the 4 physical performance tests at the prearthroplasty assessment visit	Neurologic, cardiac, psychiatric, or other medical conditions that would compromise the ability to complete the functional tasks	Pain	27 weeks	Multiple points in time between 2 and 27 weeks postarthroplasty (scheduled in conjunction with surgeon follow-up visits)	Pain subscale of the WOMAC questionnaire Numeric pain rating scale (0-10) Self-paced 40mw Timed Stair test (ST) Timed up and go (TUG) test 6-minute walk test (6MWT)

Davis, 2011	Knee and hip OA	Age between 18 and 85 years Primary THR or TKR surgery for OA and subsequent rehabilitation based on a standardized care pathway	Revision arthroplasty or hemi arthroplasty Joint replacement for trauma or malignancy	Physical function Impairment of mood Participation restrictions	1 year	6	HOOS and KOOS Function in daily living, pain, Function in sport and recreation subscales Chronic Pain Grade Mood States subscale HADS Late Life Disability instrument Measure evaluating community mobility
Kennedy, 2011	Hip OA	Primary THA secondary to osteoarthritis	Neurological, respiratory, cardiac, or other conditions that would significantly compromise their functional status	Functional status	65 weeks	Multiple	LEFS 6MWT
Morze, 2013	Knee OA	Planned TKA in the 5 surgeons selected for the study	Any post-operative complication: infection, wound dehiscence, re-operation or simultaneous bilateral TKA	Pain	12 weeks	13	VAS ranging from 0 (no pain) to 10 (intolerable pain)
Jones, 2014	Knee and hip OA	Age of 40 years or older Scheduled primary THA or TKA To reside within the health region To be placed on the region's joint replacement waiting list for at least 7 days before their surgery	Hemiarthroplasty, revision, emergency arthroplasty To reside in long-term care institutions	Pain Physical function	3 years	3	WOMAC questionnaire
Lavand'homme, 2014	Knee OA	Scheduled unilateral knee arthroplasty for osteoarthritis	History of previous open knee surgery and infection American Society of Anesthesiologists grade of greater than 3	Pain	3 months	9	NRS (0 = no pain to 10 = worst pain) Brief Pain Inventory (BPI) Douleur Neuropathique 4 [Neuropathic Pain 4] (DN4)

Dowsey, 2015	Knee OA	Surgery between the start of 2006 and end of 2008	Early revision (no follow-up of pain and function data from the index procedure) Death in the first 2 years of follow-up	Pain Physical function	5 years	6	Knee Society Score (KSS)	
Pagé, 2015	Knee OA	Age between 18 and 75 years American Society of Anesthesiology physical status I to III Scheduled unilateral TKA	History of drug or alcohol abuse, known allergy to medications being used in the study, chronic pain on slow-release preparations of opioid, rheumatoid arthritis History of psychiatric disorders, unable to use patient-controlled analgesia, diabetes, impaired renal function, body mass index greater than 40 Additional operative procedures requiring modification of the usual rehabilitation standard of care	Pain	1 year	5	WOMAC questionnaire	
Lenguerrand, 2016	Hip OA	Primary total knee replacement Revision total knee replacement	Participation to another study Severe functional limitations which would prevent completion of a performance test	Pain Physical function	1 year	3	Pain subscale and physical function scale of the WOMAC questionnaire	Timed walk test
Lenguerrand, 2016	Knee and hip OA	Unicompartmental knee replacement Patellofemoral replacement Primary total hip replacement Revision total hip replacement Hip resurfacing		Pain Physical function	1 year	3		
Lindberg, 2016	Knee OA	Age over 18 Scheduled primary TKA	Unicompartmental or revision surgery	Pain	1 year	5	BPI	

		for OA					
Peeters, 2016	Knee and hip OA	Age between 45 and 50 years (born 1946-51), and between 70 and 75 years (born 1921-26) Female sex		Physical function Pain Social function Mental health (anxiety and depression)	10 years	Middle-aged cohort : 6 Older cohort : 5	SF-36 CESD-10
Collins, 2017	Knee OA	Age over 40 years Total knee arthroplasty for a primary diagnosis of osteoarthritis	Inflammatory arthritis Dementia Unicompartmental knee arthroplasty Bilateral total knee arthroplasty	Pain Physical function	2 years	4	Pain and physical function subscales of the WOMAC questionnaire
Jones, 2018	Knee OA	All patients who were deemed to require a knee arthroplasty in clinic based on clinical and radiological findings Radiological bone on bone arthritis, i.e. Kellgren and Lawrence grade 3 or 4	Revision surgery Non-consent to participation Diagnoses other than OA	Results from physical examination Physical function Patient's perspective Anxiety Depression	7 years	4	HADS questionnaire American Knee Society Score: Knee Score and Function Score Oxford Knee Score (OKS)
Porsius, 2018	Hip OA	Planned primary unilateral THA between February 2015 and October 2015	Insufficient command of the Dutch language Being mentally disabled Prosthesis in another joint of the ipsilateral or contralateral lower limb placed within 6 months before hip surgery	Pain and physical function	6 weeks	7	Oxford Hip Score (OHS)

Dumenci, 2019	Knee OA	Age over 45 years Knee OA confirmed by the treating surgeon. Knee arthroplasty scheduled 1-8 weeks after consent Pain Catastrophizing Scale score $\geq 16$	Scheduled revision surgery Hip or knee arthroplasty within 6 months of the surgery of interest Self-reported diagnosis of inflammatory arthritis (e.g., rheumatoid arthritis), Scheduled bilateral knee arthroplasty Planned hip or knee arthroplasty surgery within 6 months after the KA of interest Personal Health Questionnaire depression scale (PHQ-8) score $\geq 20$ (severe clinical depression) or $\leq 2$ on a cognitive screener (cognitive deficit)	Pain Physical function	1 year	4	Pain and physical function subscales of the WOMAC questionnaire
Riddle, 2013	Knee OA	Age between 45 and 79 years Symptomatic knee OA Unilateral knee replacement surgery Knee symptoms in the past 12 months Overweight from gender-specific cut-points Knee injury causing difficulty walking for at least one week Any knee surgery history Family history of a total knee replacement Heberden's nodes Repetitive knee bending at work or outside of work No functional limitation at the baseline visit	Rheumatoid arthritis Bilateral end-stage radiographic knee OA Bilateral knee arthroplasty or pre-existing plans to undergo bilateral knee arthroplasty within 3 years Bilateral KR or revision KR surgery KR and hip replacement surgery Weight higher than 130 kg (for men) and more than 114 kg (for women)	Pain Knee symptoms Physical function Participation restriction	5 years	6	0–10 VAS for pain KOOS Physical function subscale of the WOMAC questionnaire Physical Activity Scale for the Elderly (PASE)
Riddle, 2015				Pain Depressive symptoms	7 years	8	Pain subscale of the KOOS CES-D

Table S2. Assessment of the methodological quality of studies included in the systematic review by the Hayden criteria (5)

References	Risk of bias						Global methodological quality
	Study participation	Study attrition	Prognostic factor measurement	Outcome measurement	Confounding measurement and account	Analysis	
<b>Kennedy (18)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Kennedy (28)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Kennedy (31)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Ghomrawi (17)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Naylor (20)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Halket (19)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	<b>High</b>
<b>Davis (29)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Kennedy (30)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Morze (15)</b>	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Moderate	Moderate	<b>High</b>
<b>Riddle (25)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Jones (22)</b>	Low	Low	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Lavand'homme (24)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Partly	Low	<b>High</b>
<b>Dowsey (10)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Pagé (13)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Riddle (26)</b>	Moderate	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Lenguerrand (16)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Lenguerrand (21)</b>	Low	Low	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Lindberg (14)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Peeters (23)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Collins (27)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>
<b>Jones (9)</b>	Low	Moderate	Low	Low	High	Low	<b>Low</b>
<b>Porsius (12)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Moderate	Low	<b>High</b>
<b>Dumenci (11)</b>	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	<b>High</b>

Table S3. Summary of predictors of OA bad outcomes studied in articles included in the systematic review

	Hip pain	Hip function	Hip pain + function	Knee pain	Knee function	Knee stiffness	Mental health	Social participation
<b>Number of studies</b>	3	6	1	11	10	1	1	1
<b>Predictors</b>								
<b>Socio-demographic</b>								
Sex (female vs male)	(19)*	(18) –* (28) –* (29) *	(12)*	(19) ■ (22) ■	(10) ■ (18) – ■ (28) – ■ (29) ■ (22) ■		(29) *■	(29) *■
Age		(29)*	(12)*	(14) ■	(10) ■ (11) – ■ (29) ■			
Income (low vs high)				(11) ■				
<b>Symptoms</b>								
Preoperative pain score	(16)* (19)*	(18)* (28)*	(12)*		(11) ■ (13,14) ■ (15) – ■ (19) ■ (21) – ■			
Preoperative physical composite score				(10) – ■				
Lower-extremity functioning/functional		(18)* (28)*		(13) ■	(10) – ■ (18) ■			



limitations score	(21) –*	(28) ■			
	(30)*	(21) –■			
		(31) ■			
Stiffness (yes vs no)		(13) ■			
Fatigue (yes vs no)		(14) ■			
<b>Clinical exam</b>					
Another joint prosthesis		(12)*			
Time to complete the stairs test	(18)*	(13) ■			
Preoperative 6-minute walk test score	(18)*				
	(28)*				
Comorbidities	(22)*	(10) ■	(10) ■	(17) ▲	
		(17) ▼	(17) ▲		
BMI	(29)*	(17) ▼	(10) ■	(29)	(29) *■
	(22)*	(22)*	(29) ■	*■	
Cardiac disease (yes vs no)	(22)*				
Diabetes (yes vs no)		(22) ■	(22) ■		
Depression/Preoperative mental composite score/mental health (poor vs good)		(10,14) ■			
		(23) ■			
Pain catastrophizing		(11) ■	(11) ■		
Anxiety (yes vs no)		(13) ■			
Number of painful sites		(14) ■	(11) ■		
		(11) ■			
Low back pain (presence vs absence)	(29) *		(29) ■	(29)	(29) *■
				*■	
<b>Biologic exam</b>					
C-reactive protein		(13) ■			

Surgical characteristics			
Site of arthroplasty (knee	(18)*		(18) <sup>■</sup> (18) <sup>■</sup>
vs hip)	(19)* (28)*		(19) <sup>■</sup> (28) <sup>■</sup>
	(18)* (29) – <sup>■</sup>		(29) – <sup>■</sup>
Prosthesis type (ultra-			<b>(10) <sup>■</sup></b>
congruent vs cruciate			
retaining)			
Mode of failure:			
polyethylene wear,			(17) –
breakage, malalignment			⤴
tibial bone lysis			(17) ⤴
Computer navigation (yes			<b>(10) <sup>■</sup></b>
vs no)			

Numbers in brackets correspond to references

References in bold are those of articles describing homogeneous subgroups with distinct course of clinical outcomes

\* Primary total hip arthroplasty

▼ Revision total hip arthroplasty

■ Primary total knee arthroplasty

⤴ Revision total knee arthroplasty

Positive significant association; otherwise stated as –

## 1.4. Synthèse de l'axe 1

Notre revue a mis en lumière une grande hétérogénéité entre les études sans événement de chirurgie et les études post-arthroplastie, tant en termes de durée de suivi, de mesures des critères de jugement et de nombre de sous-groupes identifiés.

La multiplicité des facteurs étudiés dans les différentes études post-arthroplastie ou avant chirurgie ne nous a pas permis de réaliser une synthèse quantitative de leurs rôles pronostiques respectifs. Dans les études post-arthroplastie, le sexe féminin, un IMC élevé, une mauvaise santé mentale, un nombre élevé d'articulations douloureuses, une douleur préopératoire élevée et des limitations fonctionnelles pré-opératoires étaient des facteurs pronostiques d'une mauvaise évolution. Dans les études de cohorte avant chirurgie, un faible niveau d'éducation, un IMC élevé et un nombre élevé de comorbidités étaient les facteurs pronostiques d'aggravation des symptômes les plus souvent rapportés.

Malgré cette impossibilité de dégager des conclusions avec un fort niveau de preuve, nous avons pu observer que les facteurs pronostiques de l'évolution de la douleur et de la fonction physique n'étaient pas exactement identiques, quelle que soit l'articulation considérée. Cette différence pourrait laisser penser que la sévérité perçue du niveau de douleur et des limitations fonctionnelles pourrait ne pas être toujours concordante. De ce fait, modéliser simultanément l'évolution de ces deux dimensions de la santé perçue chez ces patients est une approche intéressante pour mieux comprendre l'expérience globale des patients au cours de l'évolution de leur maladie et les interrelations entre ces deux concepts. C'est tout l'objet de la première étude du second axe de la thèse.

## **2. Axe 2 : Analyses de trajectoires et facteurs pronostiques des évolutions des patients inclus dans la cohorte KHOALA**

### **2.1. Etude 1 : Modélisation des trajectoires combinées de douleur et de fonction physique à 5 ans des patients inclus dans la cohorte KHOALA physique**

#### *a. Contexte et objectifs*

La douleur et la fonction physique perçues ont des interrelations complexes. En effet, la douleur peut contribuer aux limitations fonctionnelles et à la fatigue, qui à leur tour contribuent à l'humeur dépressive et à une douleur et des limitations fonctionnelles plus sévères (186). La perception de la douleur n'est pas seulement influencée par l'information sensorielle, mais aussi par les expériences antérieures, les croyances sur l'effet et l'évolution de la douleur, les attentes, l'auto-efficacité, les stratégies d'adaptation et les ressources environnementales disponibles pour améliorer l'état physique et émotionnel (187,188). Une personne peut choisir d'ignorer l'information sensorielle et de continuer à s'engager dans des niveaux d'activité antérieurs, ou une personne peut interpréter l'information sensorielle comme une douleur et ainsi choisir de cesser toute activité (189). Au fil du temps, la perception qu'ont les patients de leur douleur et de leurs limitations fonctionnelles peut aussi être modifiée. L'impact de la maladie ou d'un traitement peut affecter la vie du patient, entraînant généralement une adaptation et parfois un changement dans sa perception des concepts mesurés dans le temps (appelé *response shift*) (190,191). La signification de l'auto-évaluation de la douleur et des limitations fonctionnelles peut être reconceptualisée ou redéfinie différemment selon les mécanismes d'adaptation, la personnalité ou les thérapies cognitivo-comportementales.

Ainsi, la combinaison des scores de douleur et de fonction physique dans les trajectoires permet de mieux refléter l'expérience des patients au cours de la maladie.

En plus de mieux comprendre la progression, l'identification des facteurs associés à l'appartenance à un sous-groupe dont l'évolution est défavorable peut faciliter l'identification précoce des patients présentant un risque élevé de détérioration clinique.

Les objectifs de cette étude étaient d'identifier des sous-groupes de patients atteints d'arthrose des membres inférieurs homogènes en termes de trajectoires combinées de douleur et de fonction physique et d'identifier les facteurs pronostiques de ces évolutions.

## *b. Méthodes*

### *Critères de jugement*

Les données de suivi issues de la cohorte KHOALA sur une période de 5 ans ont été utilisées. La douleur et la fonction physique ont été mesurées à l'aide du questionnaire SF-36 (123). Les scores ont été normalisés pour chaque dimension et varient de 0 à 100, les scores les plus faibles indiquant des douleurs et des limitations fonctionnelles sévères.

### *Analyses statistiques*

Les patients ayant au moins deux mesures de douleur et de fonction physique disponibles entre l'inclusion et la 5<sup>e</sup> année de suivi ont été inclus dans les analyses, cela afin de modéliser les trajectoires. Les scores de douleur et de fonction physique post-chirurgicaux des patients qui ont subi une arthroplastie totale du genou ou de la hanche au cours du suivi à cinq ans ont été codés comme manquants.

Une modélisation multi-trajectoires, extension de la modélisation de trajectoires basée sur des groupes, a été réalisée en utilisant la procédure Traj de SAS (192,193).

Le concept fondamental de cette méthode repose sur la distribution du critère de jugement, conditionnellement au temps, c'est-à-dire la distribution des trajectoires du critère de jugement notée  $P(Y_i|Temps_i)$  où le vecteur aléatoire  $Y_i$  représente la séquence longitudinale des mesures de l'individu  $i$  et le vecteur  $Temps_i$  représente le temps auquel chaque mesure de l'individu  $i$  a été effectuée.

La modélisation de trajectoires basée sur les groupes suppose que la population d'étude est composée d'un nombre entier  $J$  de sous-groupes homogènes de sujets. La probabilité d'appartenir à un groupe pour chaque individu  $i$ , conditionnelle au nombre de groupes  $J$ , peut s'écrire ainsi :

$$P(Y_i|Temps_i) = \sum_{j=1}^J \Pi_j P(Y_i|Temps_i, j; \beta_j)$$

où  $\Pi_j$  est la probabilité d'appartenance au groupe  $j$ , et la distribution conditionnelle de  $Y_i$  étant donné l'appartenance à  $j$  est indexée par le vecteur de paramètre inconnu  $\beta_j$  qui détermine notamment la forme de la trajectoire spécifique du groupe.

Pour un nombre  $j$  donné, l'indépendance conditionnelle est supposée pour les réalisations séquentielles des éléments  $Y_i, y_{it}$ , sur les  $T$  temps de mesure.

L'indépendance conditionnelle est supposée au niveau du groupe de trajectoire latent mais au niveau de la population, les résultats ne sont pas indépendants conditionnellement. En effet, ils dépendent d'une construction latente, à savoir l'appartenance au groupe de trajectoire.

Donc on peut écrire :

$$P(Y_i|Temps_i, j; \beta_j) = \prod_{t=1}^T p(y_{it}|Temps_{it}, j; \beta_j)$$

où  $p(\cdot)$  est la distribution de  $y_{it}$  conditionnellement à l'appartenance au groupe  $j$  et au temps de mesure  $t$  du critère de jugement chez l'individu  $i$ .

Dans le cadre du modèle multi-trajectoires, chacun des groupes de trajectoires  $J$  est défini par un ensemble de trajectoires pour plusieurs critères de jugement.  $K$  représente alors le nombre de critères de jugement considérés et le vecteur aléatoire  $Y_i^k$  la séquence longitudinale des mesures de l'individu  $i$  du  $k$ -ième critère de jugement.

$P_k(Y_i^k | Age_{i,j}; \beta_j^k)$  représente la distribution de ce vecteur aléatoire, conditionnelle au groupe  $j$  et au vecteur de paramètre inconnu  $\beta_j^k$ . Il est supposé que, conditionnellement à l'appartenance au  $j$ -ième groupe,  $Y_i^k$  est distribué indépendamment avec  $P_j(Y_i^1, Y_i^2, \dots, Y_i^K) = P_{1j}(Y_i^1) P_{2j}(Y_i^2) \dots P_{Kj}(Y_i^K)$ .

Donc la probabilité relative à chaque individu, conditionnelle au nombre de groupes  $J$  s'écrit :

$$P(Y_i^1, Y_i^2, \dots, Y_i^K | Temps_i) = \sum_{j=1}^J \Pi_j \left[ \prod_{k=1}^K P_k(Y_i^k | Age_{i,j}; \beta_j^k) \right]$$

Pour préciser les types de trajectoires distinctes à représenter dans la modélisation multi-trajectoires, les modèles de trajectoires ont donc d'abord été estimés pour la douleur et la fonction physique, séparément. Des modèles comportant jusqu'à cinq groupes ont été testés.

Pour chaque trajectoire, nous avons choisi d'estimer plusieurs combinaisons possibles de formes de trajectoires (linéaire, quadratique ou cubique) pour identifier le modèle en minimisant le BIC tout en maintenant la signification statistique des termes du modèle. Chaque sous-groupe identifié devait inclure une proportion suffisante de patients, supérieure à 5 % de l'échantillon total. Nous avons utilisé les probabilités postérieures d'appartenance à un groupe pour évaluer l'adéquation du modèle.

Le V de Cramér a été utilisé pour évaluer la concordance entre les trajectoires de douleur et de fonction physique identifiées. C'est une mesure d'association entre deux variables nominales, normalisée de 0 à 1, qui est interprétée de la même façon qu'un coefficient de corrélation (194). Des valeurs absolues proches de 1 indiquent une forte association.

Ensuite, chaque caractéristique des trajectoires de chacun des critères de jugement a été incluse dans le modèle multi-trajectoires et le modèle optimal a été sélectionné selon les critères mentionnés ci-dessus.

Des régressions logistiques multinomiales bivariées et multivariées en pas à pas ont été effectuées pour identifier les facteurs pronostiques, mesurés à l'inclusion, associés à chaque sous-groupe issus du modèle multi-trajectoires et ont été ajustées sur des variables mesurées à l'inclusion.

La proportion de prothèses de hanche et de genou posées au cours des cinq années de suivi a été comparée entre les groupes précédemment identifiés à l'aide d'un test du chi-deux pour évaluer si cette proportion était plus élevée dans les sous-groupes présentant les symptômes les plus graves.

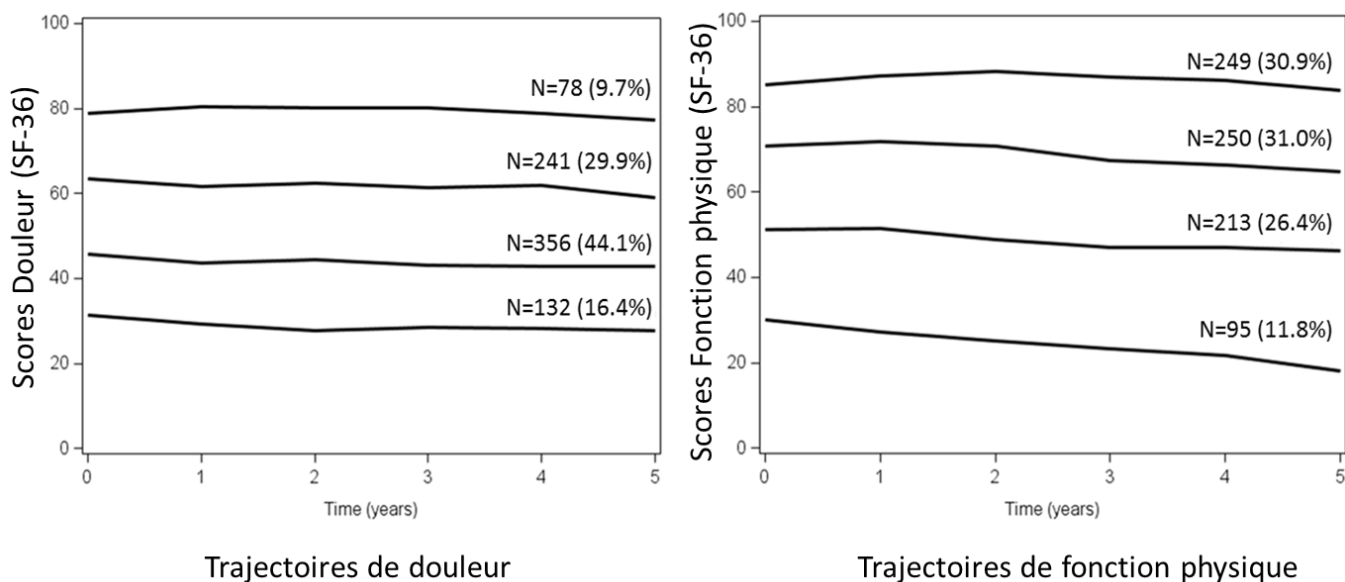
Les mêmes analyses statistiques ont été effectuées avec les scores WOMAC (130) et OAKHQOL (131) pour évaluer la validité des modèles de trajectoire.

### *c. Résultats*

Au total, 807 patients de la cohorte KHOALA ont été inclus dans les analyses. L'échantillon comptait une majorité de femmes (69%) et l'âge moyen était d'environ 62 ans. Les patients présentaient majoritairement une gonarthrose (70%).

Quatre trajectoires de douleur et quatre trajectoires de fonction physique ont été identifiées à cinq ans de suivi (Figure 4).





**Figure 4. Trajectoires de douleur et de fonction physique des patients inclus dans la cohorte KHOALA sur cinq ans de suivi**

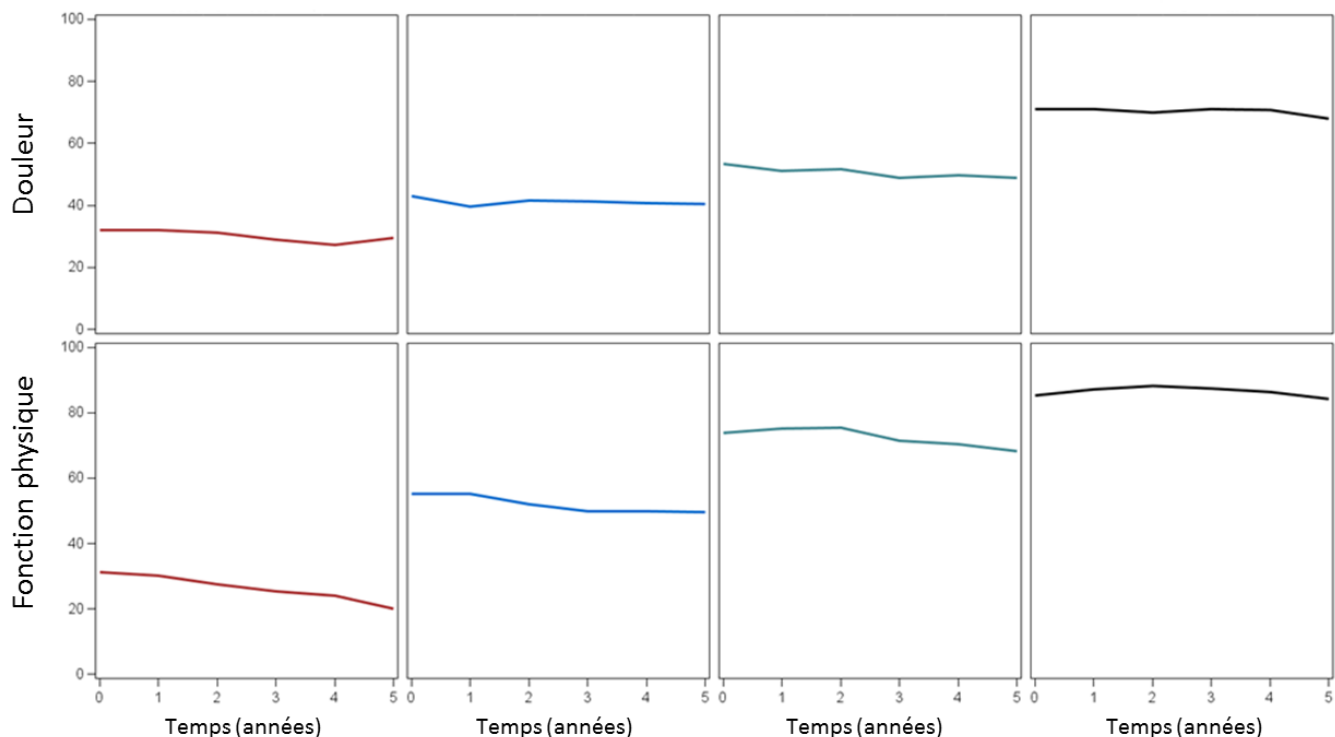
L'étude de la concordance entre les trajectoires de douleur et les trajectoires de fonction physique a montré que 41 % des patients inclus dans la trajectoire de limitations fonctionnelles sévères n'appartenaient pas à la trajectoire de douleur sévère. De même, 58 % des patients inclus dans la trajectoire de douleurs sévères n'appartenaient pas à la trajectoire de limitations fonctionnelles sévères (V de Cramér = 0,45) (Tableau 11).

**Tableau 11. Nombre et proportion de patients communs aux trajectoires séparées de douleur et de fonction physique**

		Trajectoires des scores de douleur				
		1 Douleur sévère	2 Douleur modérée	3 Douleur légère	4 Sans douleur	Total
Trajectoires des scores de fonction physique	1	56 <sup>a</sup>	37	2	0	95
	Limitations fonctionnelles sévères	58,95 <sup>b</sup>	38,95	2,11	0,00	11,77 <sup>d</sup>
	2	42,42 <sup>c</sup>	10,39	0,83	0,00	
	Limitations fonctionnelles modérées	57	133	23	0	213
	3	26,76	62,44	10,80	0,00	26,39
	Faibles limitations fonctionnelles	43,18	37,36	9,54	0,00	
	4	18	149	77	6	250
	Pas de limitation fonctionnelle	7,20	59,60	30,80	2,40	30,98
	Total	13,64	41,85	31,95	7,69	
	1	1	37	139	72	249
	Limitations fonctionnelles	0,40	14,86	55,82	28,92	30,86
	2	0,76	10,39	57,68	92,31	
	3	132	356	241	78	807
	4	16,36	44,11	29,86	9,67	100,00

<sup>a</sup> Nombre de sujets; <sup>b</sup> Proportions en ligne; <sup>c</sup> Proportions en colonne; <sup>d</sup> Proportions calculées à partir de l'échantillon total

Après avoir intégré les caractéristiques des trajectoires de douleur et de fonction physique dans le modèle multi-trajectoires, quatre trajectoires combinant douleur et fonction physique ont été mises en évidence (Figure 5). La première trajectoire comprenait 117 patients (14,5 %) percevant des douleurs et des limitations fonctionnelles sévères (groupe 1). Le deuxième groupe comprenait 236 (29,2 %) sujets présentant des niveaux modérés de douleur et de limitations fonctionnelles (groupe 2). Les patients qui appartenaient à la troisième trajectoire (N = 253 ; 31,4 %) présentaient de faibles niveaux de douleur et de limitations fonctionnelles (groupe 3), tandis que les patients inclus dans la quatrième (N = 201 ; 24,9 %) ne déclaraient aucune douleur et aucune limitation fonctionnelle (groupe 4) au cours du temps.



- Groupe 1** (N = 117; 14,5%) Douleurs et limitations fonctionnelles sévères
- Groupe 2** (N = 236; 29,2%) Douleurs et limitations fonctionnelles modérées
- Groupe 3** (N = 253; 31,4%) Faible niveau de douleur et peu de limitations fonctionnelles
- Groupe 4** (N = 201; 24,9%) Pas de douleur et pas de limitation fonctionnelle

**Figure 5. Trajectoires combinées de douleur et de fonction physique à cinq ans des patients inclus dans la cohorte KHOALA**

La régression logistique multinomiale multivariée a mis en évidence que les patients présentant les symptômes les plus sévères étaient plus susceptibles d'être de sexe féminin, d'être âgés, d'avoir un IMC élevé, un stade de KL élevé, de pratiquer une activité physique de faible intensité, de présenter une détresse psychosociale importante et d'avoir un faible score de vitalité, comparativement au groupe « aucune douleur et aucune limitation fonctionnelle » (Tableau 12)

**Tableau 12. Facteurs pronostiques de l'appartenance au groupe 1 (Douleurs et limitations sévères) (Référence : Groupe 4 (pas de douleur et pas de limitation fonctionnelle))**

		OR (IC 95%)	p
Age (années)		1,10 (1,06-1,15)	0,05
Sexe	Hommes	Ref	
	Femmes	4,19 (1,85-9,50)	< 0,01
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )		1,18 (1,11-1,25)	< 0,01
Stade de Kellgren et Lawrence	2	Ref	
	3	2,18 (0,99-4,82)	0,05
	4	8,17 (3,25-20,55)	< 0,01
Intensité de l'activité physique (inclusion) (MET)		0,40 (0,22-0,73)	< 0,01
Score de vitalité (SF-36) <sup>1</sup>		0,89 (0,87-0,92)	< 0,01
Détresse psychique (GHQ) <sup>2</sup>		0,96 (0,93-0,99)	0,02

<sup>1</sup> Faible score de vitalité = fatigue importante ; <sup>2</sup> Faible score GHQ = détresse psychique importante

A cinq ans, 129 (16,0 %) participants avaient bénéficié d'une arthroplastie de genou et/ou de genou. La proportion de patients ayant subi une arthroplastie totale sur une période de cinq ans était plus élevée dans les groupes dont les trajectoires de douleur et de fonction physique étaient plus sévères ( $p < 0,01$ ).

Un article scientifique relatif à cet axe d'étude a été soumis au journal Rheumatology et est actuellement en cours de révision.

Article 3 : Article soumis en cours de révision

Wieczorek M, Rotonda C, Coste J, Pouchot J, Saraux A, Guillemin F, Rat AC.  
Trajectory analysis combining pain and physical function in individuals with  
knee and hip osteoarthritis: results from the French KHOALA cohort

**Title:** Trajectory analysis combining pain & physical function in individuals with knee & hip osteoarthritis: results from the French KHOALA cohort

Maud Wiczorek <sup>a\*</sup>, Christine Rotonda <sup>a</sup>, Joel Coste <sup>b</sup>, Jacques Pouchot <sup>c</sup>, Alain Saraux <sup>d,e</sup>, Francis Guillemin <sup>a,f</sup>, Anne-Christine Rat <sup>a,g</sup>

<sup>a</sup> Université de Lorraine, EA4360 Apemac, Nancy, France

<sup>b</sup> Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôtel Dieu, Biostatistics and Epidemiology Unit, Paris, France

<sup>c</sup> Assistance publique-Hôpitaux de Paris, European Georges Pompidou Hospital, Department of Internal Medicine, Paris, France

<sup>d</sup> Rheumatology department, Centre National de Référence des Maladies Auto-Immunes Rares (CERAINO), Cavale Blanche University Hospital, Brest, France

<sup>e</sup> UMR 1227, Lymphocytes B et Autoimmunité, Université de Brest, Inserm, CHU Brest, LabEx IGO, Brest, France

<sup>f</sup> Inserm, CHRU Nancy, Université de Lorraine, CIC-1433 Epidémiologie Clinique, Nancy, France

<sup>g</sup> CHU Caen, Department of Rheumatology, Caen, France

\* Corresponding author: Maud Wiczorek

EA4360 Apemac

Faculty of Medicine,

9 avenue Forêt de Haye,

F-54505 Vandoeuvre-lès-Nancy

Tel: +00 33 (0) 3 72 74 62 13

Fax: +00 33 (0) 3 72 74 62 04

E-mail address: [maud.wiczorek@univ-lorraine.fr](mailto:maud.wiczorek@univ-lorraine.fr)

Manuscript word count: 2990

**Acknowledgments:** The authors thank the Nancy Clinical Investigation Center (Clinical Epidemiology) for study coordination and monitoring, all investigators who recruited and followed subjects and the members of the scientific committee (J Coste, Paris-Descartes; L Euller Ziegler and CH Roux, Nice; P Fardellone, Amiens; B Fautrel, Paris-Université Pierre et Marie Curie; B Mazières, Toulouse; A Saraux, Brest).

**Funding source:** Funding for the study cohort was obtained from public sources (INSERM, CHRU de Nancy, Conseil Régional de Lorraine, Société Française de Rhumatologie, Agence Nationale de la Recherche) and unrestricted grants from pharmaceutical companies (Expanscience, Genevrier, Genzyme, Negma, Almirall, Grünenthal, Merck & Co, Inc, Pfizer, Pierre Fabre Médicaments, Sanofi France) and groupe Pasteur mutualité.

Opinions expressed in the present article are those of the authors and do not necessarily reflect those of the sponsors. The study sponsors did not take part in the study design, collection, analysis and interpretation of data, writing of the report or the decision to submit the article for publication.

**Contributions:**

Conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data: Maud Wieczorek, Christine Rotonda, Anne-Christine Rat, Francis Guillemin

Drafting the article or revising it critically for important intellectual content: Maud Wieczorek, Christine Rotonda, Joël Coste, Anne-Christine Rat, Francis Guillemin

Final approval of the version to be submitted: Maud Wieczorek, Christine Rotonda, Joël Coste, Jacques Pouchot, Alain Saraux, Anne-Christine Rat, Francis Guillemin

**Competing interests:** Maud Wieczorek, Christine Rotonda, Joël Coste, Jacques Pouchot and Alain Saraux declare having no conflicts of interest related to this study. Anne-Christine Rat reports personal fees and non-financial support from Pfizer, personal fees from Lilly, non-financial support from Janssen, non-financial support from Mylan, outside the submitted work. Francis Guillemin reports grants from Expanscience, during the conduct of the study.



**Key messages**

This study is the first to identify trajectories combining pain and physical function in osteoarthritis.

Group-based multi-trajectory modeling allowed us to account for patients' perception more comprehensively.

This innovative approach could lead to insights about the interplay between the various osteoarthritis symptoms.

## **Abstract**

**Objectives:** The aims of this study were to identify homogeneous subgroups of knee and/or hip OA patients with distinct trajectories of the combination of pain and physical function (PF) over time and to determine the baseline factors associated with these trajectories.

**Design:** We used data from the KHOALA cohort, a French population-based cohort of 878 patients with symptomatic knee and/or hip OA. Pain and PF were measured annually over five years with the Medical Outcomes Study SF-36 questionnaire. First, trajectory models were estimated with varying number of groups for each of the outcomes separately then fitted into a multi-trajectory model. We used multinomial logistic regression, adjusted for baseline factors, to determine the baseline characteristics associated with each trajectory.

**Results:** Univariate four-class models were identified as most appropriate for pain and PF.

Comparison of separate trajectories showed that 41% of patients included in the severe functional limitations trajectory did not belong to the more severe pain trajectory (Cramér's V statistic = 0.45). Group-based multi-trajectory modeling revealed four distinct trajectories of pain and PF. On multivariate analyses, female sex, older age, high Kellgren grade, low physical activity intensity, low psychosocial distress score (high distress) and low vitality score were associated with the more severe symptoms trajectory.

**Conclusion:** Over five years, we identified four distinct trajectories combining pain and PF.

Management of weight, fatigue, and psychosocial distress and the practice of physical activity seem important to maintain function and limit pain in patients with lower-limb OA.

Abstract word count: 243

**Keywords:** pain, physical function, trajectories, osteoarthritis

## **Introduction**

Osteoarthritis (OA) is a common condition and a major cause of pain and disability. Recently, the Global Burden of Disease study ranked knee and hip OA as the 12th leading cause of global years lived with disability [1].

The course of OA is long and fluctuating. Because of no “one-size-fits-all pattern” of gradual worsening [2], the European League Against Rheumatism has declared the identification of phenotypes and different subgroups in knee and hip OA a top epidemiologic research [3]. In this context, numerous studies aiming to identify homogeneous subgroups of OA patients with distinct trajectories of clinical outcomes have been published. However, none have modelled multivariate trajectories combining several outcomes. Yet, this innovative approach could help to better understand the relationships between multiple clinically important symptoms and thus obtain a multi-dimensional picture of the progression of the disease.

Self-reported pain and physical function (PF) have complex interrelationships, and thus, perceived severity of pain and functional limitations levels may not always be matched. Pain can contribute to functional limitations and fatigue, which in turn contribute to depressed mood and worse pain and function [4]. Perception of pain is influenced by sensory information and also by previous experiences, beliefs about the effect and course of the pain, expectations, self-efficacy, coping strategies, along with environmental resources available to ameliorate physical and emotional state [5,6]. A person may choose to ignore the sensory information and continue engaging in previous levels of activity or may interpret the sensory information as pain and thereby choose to refrain from all activity [7].

Over time, patients' perception of their pain and functional limitation can also change. The impact of the disease or treatment can affect the patient's life, usually leading to adaptation and sometimes a change in perception of the concepts measured over time (called

response shift) [8,9]. The meaning of one's self-evaluation of pain and functional limitation can be differently reconceptualized or reprioritized by coping mechanisms, personality or cognitive behavioral therapies. Thus, combining pain and PF outcomes in trajectories may better reflect patients' experience during the disease. In addition to gaining deeper insights into the progression, the identification of factors associated with belonging to a subgroup with an unfavourable evolution could help in early identifying patients with a high risk of clinical worsening.

Therefore, we aimed to identify homogeneous subgroups of knee and/or hip OA patients with distinct trajectories of the combination of pain and PF over time and to determine the baseline predictive factors associated with these trajectories.

## **Methods**

### Patients and design

This study used data from the Knee and Hip Osteoarthritis Long-term Assessment (KHOALA) cohort study, involving a population-based French cohort of 878 patients with symptomatic knee and/or hip OA. Participants were of both genders, from 40 to 75 years old, with confirmed symptomatic hip and/or knee OA fulfilling the American College of Rheumatology criteria and with Kellgren and Lawrence (KL) radiologic stage  $\geq 2$ . Patients were not included if they had arthroplasty of the symptomatic joint, previous osteotomy, severe comorbidity leading to meaningful deterioration of quality of life, and other joint disease [10].

Patients were followed annually; they completed mailed self-administered questionnaires every year and underwent a medical examination at baseline and at years 3 and 5.

All patients gave their written informed consent before inclusion in the study.

Approval for this cohort was obtained from the ethics committee CPP Est III and the study is registered at ClinicalTrials.gov (no. NCT00481338).

#### Measurements

##### Study outcomes

For the present study, the follow-up data over five years were used.

Pain and PF were measured by using the Medical Outcomes Study Short Form (36) (SF-36) [11]. The bodily pain subscale assesses pain severity and pain interference with usual roles and physical functioning covers limitations in daily life due to health problems. Scores were normalized for each dimension and range from 0 to 100, with lower scores indicating greater pain and functional limitations.

For sensitivity analysis, we used pain and PF scores from the pain and PF subscales of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [12] and the pain and physical activity dimensions of the OsteoArthritis Knee and Hip Quality Of Life (OAKHQOL) questionnaire [13]. These scores were normalized for each dimension and range from 0 to 100, with higher WOMAC scores and lower OAKHQOL scores indicating greater pain and functional limitations.

##### Baseline covariates

Baseline data were collected on participant characteristics (age, sex, weight, height, education level, occupation, and marital status), inclusion joint (hip, knee, hip and knee) and disease duration. The radiological severity of OA was assessed by KL grades [14]. Comorbidities were assessed by the Functional Comorbidity Index (FCI) [15], which was specifically developed to assess the impact of comorbidities on the physical dimension of quality of life. Perceived energy was measured with the SF-36 [11]; low scores indicate low level of vitality. Physical activity intensity (in Metabolic Equivalent of Task) and physical activity duration were assessed by the Modifiable Activity Questionnaire [16]. Psychological condition was

measured with the General Health Questionnaire (GHQ-28), a low score indicates high psychosocial distress [17]. Social support was assessed by the OAKHQOL questionnaire, higher scores reflecting good social support [13].

#### Knee and hip replacements

At each follow-up time over five years, patients were asked if they underwent total knee arthroplasty (TKA) and/or total hip arthroplasty (THA) during the past year. Events declared by patients were cross-validated with data concerning their past hospitalizations.

#### Statistical analysis

Patients with at least two available SF-36 bodily pain and PF measures were included in the analyses to be able to model trajectories. Post-surgery pain and PF scores of patients who underwent TKA or THA during the 5-year follow-up were coded as missing.

We performed group-based multi-trajectory modeling, an extension of the univariate group-based trajectory modeling, with the Traj procedure in the SAS v9.4 (SAS inst. Inc., Cary, NC) [18–20]. The approach aims to provide a flexible method for identifying distinctive subgroups of individual trajectories within a population and profiling characteristics of individuals within the subgroups. The model handles data missing at random and the trajectory parameters are derived by latent class analysis using maximum likelihood estimation.

In the multi-trajectory model framework, each of the trajectory groups is defined by a set of trajectories for multiple outcomes [18]. To clarify the types of distinct trajectories represented in the multi-trajectory modeling, trajectory models were first estimated for bodily pain and PF separately. Models with up to five groups were tested. A censored normal model was used, as it is adapted for modeling the conditional distribution of data from psychometric scales [20]. For each trajectory, we estimated several possible combinations of trajectory shapes (intercept only, linear, quadratic, or cubic) to identify the model by minimizing the

Bayesian information criterion (BIC) while maintaining the statistical significance of the model terms. Each subgroup identified had to include > 5% of the total sample. We used posterior group-membership probabilities to assess the model fit [21]. For a specific individual, the posterior group-membership probability measures likelihood of each person's assignment to one of the trajectories generated. Ideally, this probability must be close to 1, thereby suggesting only a small chance that the individual could belong to a different trajectory than the one assigned. Nagin et al. [21] suggested that the average posterior probability in each trajectory should be at least 0.7 to indicate good classification.

The Cramér's V statistic was used to assess agreement between the pain and PF trajectories identified. It is a measure of association between two nominal variables normalized to 0 and 1 and is interpreted similar to a correlation coefficient. Absolute values close to 1 indicate a strong association [22].

Then, each outcome trajectory characteristics were included in the multi-trajectory model and the optimal one was chosen according the same abovementioned selection criteria.

Bivariable and multivariable stepwise multinomial logistic regression was used to identify the predictive baseline characteristics associated with each subgroup identified by the multi-trajectory model and were adjusted for baseline characteristics. Candidate variables (age, sex, education level, marital status, occupation, disease duration, joint of inclusion, KL grade, body mass index (BMI), FCI, low back pain, depression, physical activity intensity and duration, and vitality, psychosocial distress and social support scores) with  $p < 0.25$  on bivariable analysis were entered in the multivariable model.

The proportion of hip and knee replacements over the 5 years was compared between the groups by chi-square test to assess whether this proportion was higher in the subgroups with the most severe symptoms. The same statistical analyses were performed with the WOMAC and the OAKHQOL scores to assess the validity of the trajectory models.

Statistical analyses involved using SAS v9.4. Two-sided p-value < 0.05 was considered statistically significant.

## **Results**

### Study population

Of the 878 patients included in the KHOALA cohort, 70 had fewer than two available pain and PF measures and were excluded from the analyses. Excluded subjects were more frequently to have undergone TKA or THA during follow-up and have higher KL grade, lower baseline SF-36 pain and PF scores and lower vitality score than included subjects (Table S1). One patient who underwent unicompartmental knee arthroplasty was also excluded from the analyses. The baseline characteristics of the study population (n=807) are presented in Table 1. At baseline, 26 (3.2%) participants had missing data for bodily pain scores and 20 (2.5%) for PF scores.

### Trajectory analysis and associated factors

#### Univariate group-based trajectory modeling (Figure 1)

For the pain outcome, a four-class model was identified as most appropriate. Similarly, analysis revealed four distinct trajectories of PF. More details about model selection are in Table S2.

All the pain and PF trajectories were stable and did not show substantial worsening or improvement over time. The study of concordance across pain and function showed that 41% of patients included in the severe functional limitations trajectory did not belong to the more severe pain trajectory (Table 2). Similarly, 58% of patients with severe pain did not belong to the severe functional limitations trajectory (Cramér's  $V = 0.45$ ).

#### Group-based multi-trajectory modeling (Figure 2)



A four-group multi-trajectory model was best according to our selection criteria. It showed excellent performance on the test of model adequacy (Table S3). The first trajectory included 117 (14.5%) patients with severe pain and functional limitations (group 1), the second 236 (29.2%) with moderate levels of pain and functional limitations (group 2), the third 253 (31.4%) with low levels of pain and functional limitations (group 3) and the fourth 201 (24.9%) with no pain and no functional limitations (group 4) over time (Table 1).

#### Predictive factors of each multi-trajectory (Tables 3 and 4)

On multivariable regression analyses, after adjusting for all other baseline characteristics, group 1 membership (with group 4 as the reference) was associated with female sex, older age, increased BMI, high KL grade (stage 4 vs 2), low baseline physical activity intensity, low psychosocial distress score (increased distress) and low SF-36 vitality score (low vitality). Since the “trajectories” variable is ordered, a "dose effect" relation was observed for all predictive variables, except psychosocial distress score. The greater the severity of pain and functional limitations, the greater the predictive role of associated factors.

#### Total knee and hip replacements

At 5 years, 129 (16.0%) participants underwent TKA or THA. The proportion of TKA or THA significantly differed among trajectories ( $p < 0.01$ ). The proportion of patients who underwent total joint arthroplasty over 5 years was higher for groups with worse trajectories for pain and PF (groups 1 and 2, 29.9% and 19.1% vs groups 3 and 4, 16.6% and 3.5%).

#### Sensitivity analysis

Results of sensitivity analysis according to the WOMAC and the OAKHQOL questionnaires are in Supplementary material (Figures S1 to S4 and Tables S4 to S8). An additional subgroup was identified as compared with the analyses using the SF-36 questionnaire scores. The baseline predictive factors associated with the more severe symptoms group were almost identical to those found in the main analyses

## **Discussion**

This study is the first to identify homogeneous subgroups of OA patients with distinct trajectories of the combination of pain and PF over time. We identified four groups with constant pain and PF trajectories during five years of follow-up. These trajectories showed no significant worsening or improvement in pain or PF over time, which suggests that OA is a chronic disease that does not inevitably worsen in terms of symptoms. Results from the multivariable analyses indicated that patients with the more severe symptoms were more likely to be female, older and have increased BMI and high KL grade, low physical activity intensity, increased psychosocial distress and low SF-36 vitality score as compared with the “no pain and no functional limitation” group.

The characteristics of our longitudinal profiles were partly consistent with existing knowledge of prognostic factors regarding separate pain and PF trajectories. Indeed, our results were consistent with one study finding female sex associated with worse knee pain trajectories [23]. Several studies showed KL grade associated with worse pain and function trajectories for both knee and hip joints [23–27]. Our findings were also consistent for those for BMI [23–25,27–30] and the SF-36 vitality score [30], associated with severe pain or functional limitations trajectories in several studies of both knee and hip OA.

By contrast, disagreements exist regarding the prognostic role of age and educational level. In two studies [23,30], young age was associated with severe pain or functional limitations trajectories. In five studies [23,24,28,29,31], low educational level was associated with increased pain and functional limitations, but we found no association in our analyses. These studies had samples of patients with knee OA or hip OA, but our sample was mixed: both symptomatic knee and/or hip OA. We cannot explain our not finding an association of education level and pain and function, especially since we did not find the joint affected by OA as a predictor of a particular pain and function trajectory. The originality of the method

used for identifying the longitudinal profiles, which is one of the strengths of our study, could explain these differences. Indeed, group-based multi-trajectory modeling is an innovative approach that allows for comprehensively taking into account patients' perception and establishing more complete longitudinal profiles of patients likely to present severe symptoms. It could also lead to insights about the interplay between the various symptoms of the disease. Moreover, recent systematic reviews [32,33] found that numerous studies focused on PF and less often on pain, but the conditions do not progress in parallel. The meta-analyses also showed that prognostic factors predicting deterioration of pain and function are quite different, whatever the joint affected. These findings emphasize the relevance of combining these two constructs in multi-trajectories. Another strength of this work is the use of data from a population-based cohort. Thus, it allowed for gathering a representative sample of all cases and reflects the full disease spectrum over the follow-up.

However, the study contains some limitations. The first concerns the subjective choice of the optimal number of latent groups and the shape of their trajectories. This choice was based on a combination of indices such as BIC, statistical significance of the equation modeled, group size and posterior group-membership probabilities. In addition, the research question, interpretability and clinical relevance of the model must be considered when choosing the model. Thus, several authors [21,34] have stressed that this key step is a real challenge and could lead to heterogeneity across studies of the same population. Sensitivity analysis according to WOMAC and the OAKHQOL data identified an additional subgroup as compared with the analyses using the SF-36 questionnaire scores. Nevertheless, the baseline predictive factors associated with the more severe symptoms group were almost identical to those found in the main analyses, which confirms the validity of the trajectory models.

The second limitation deals with missing data. We chose to code as missing post-surgery SF-36 bodily pain and PF scores for patients who underwent total joint arthroplasty

during the 5-year follow-up, but group-based trajectory modeling assumes that missing data are missing at random. Indeed, we considered surgery as the end of progression of the disease for the operated joint and therefore, we censored the pain and PF scores collected after surgery. Also, surgery decreases pain and improves function rapidly during the three first months post-surgery [35–39]; thus, the evolution of patients with and without surgery differs. We performed a sensitivity analysis excluding patients who underwent TKA or THA over five years (Figures S5 and S6, Table S9). Despite the risk of selection bias, we found the same trajectories of pain and function, and the predictors associated with the latter were similar to those found in the main analysis.

Another limitation is the possible role of response shift phenomenon. Our participants with low pain or functional limitations tended to stay in low pain or functional limitations trajectories, whereas participants with more severe pain or limitations tended to stay in severe pain or functional limitations. This relative stability may be explained in part by patients with chronic disease perceiving and interpreting the questions asked over time differently. Pain and PF measured by the SF-36 questionnaire are perceived health measures: they depend on patients' internal norms and their own definition of these constructs. Therefore, we cannot ensure that patients assess their levels of pain and functional limitations over time according to the same criteria. This potential response shift phenomenon is often related to how patients can potentially adapt to their disease, but the results for factors associated with the evolution of patient-reported outcomes would be biased only if a predictor is associated with the response shift phenomenon itself [40,41].

In conclusion, our multi-trajectory analysis identified four stable trajectories combining pain and PF over a 5-year follow-up in patients with symptomatic knee and/or hip OA. This innovative approach allowed us to account for patients' perception more comprehensively. Our results suggest that some people may experience OA as a chronic

rather than progressive disease. The management of weight, fatigue and psychosocial distress and the practice of physical activity seem important to maintain PF and limit pain in patients with lower-limb OA.

## References

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10053):1545–602.
2. Riddle DL, Dumenci L. Modeling longitudinal osteoarthritis data to identify homogeneous subgroups: opportunities and challenges in a burgeoning literature. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jul 1;23(7):1035–7.
3. Conaghan PG, Kloppenburg M, Schett G, Bijlsma JWJ, EULAR osteoarthritis ad hoc committee. Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1442–5.
4. Hawker GA, Gignac MAM, Badley E, Davis AM, French MR, Li Y, et al. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Care Res*. 2011 Oct;63(10):1382–90.
5. Tracy LM. Psychosocial factors and their influence on the experience of pain: PAIN Rep. 2017;2(4):e602.
6. Linton SJ, Shaw WS. Impact of Psychological Factors in the Experience of Pain. *Phys Ther*. 2011 May 1;91(5):700–11.
7. Turk DC, Fillingim RB, Ohrbach R, Patel KV. Assessment of Psychosocial and Functional Impact of Chronic Pain. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2016;17(9 Suppl):T21-49.
8. Sprangers MAG, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci*. 1999;9.
9. Oort FJ, Visser MRM, Sprangers MAG. Formal definitions of measurement bias and explanation bias clarify measurement and conceptual perspectives on response shift. *J Clin Epidemiol*. 2009 Nov;62(11):1126–37.
10. Guillemin F, Rat A-C, Roux CH, Fautrel B, Mazieres B, Chevalier X, et al. The KHOALA cohort of knee and hip osteoarthritis in France. *Joint Bone Spine*. 2012 Dec;79(6):597–603.
11. Ware JE, Kosinski M. SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1. QualityMetric; 2001. 252 p.
12. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1833–40.
13. Rat A-C, Coste J, Pouchot J, Baumann M, Spitz E, Retel-Rude N, et al. OAKHQOL: A new instrument to measure quality of life in knee and hip osteoarthritis. *J Clin Epidemiol*. 2005 Jan;58(1):47–55.

14. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):494–502.
15. Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol.* 2005 Jun;58(6):595–602.
16. Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F, Essermeant L, Fontvieille AM, Galan P, et al. Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Jun;32(6):1119–24.
17. de Mont-Marin F, Hardy P, Lépine JP, Halfon P, Féline A. [Validation of a French version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a diabetic population]. *L'Encéphale.* 1993 Aug;19(4):293–301.
18. Nagin DS, Jones BL, Lima Passos V, Tremblay RE. Group-based multi-trajectory modeling. *Stat Methods Med Res.* 2016 Oct 17;096228021667308.
19. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6(1):109–38.
20. Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *Sociol Methods Res.* 2001 Feb 1;29(3):374–93.
21. Nagin D. *Group-Based Modeling of Development.* Harvard University Press; 2005. 226 p.
22. Cramér H. Chapter 21. The two-dimensional case. In: *Mathematical Methods of Statistics.* Princeton: Princeton University Press; 1946. p. 575.
23. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 May;22(5):622–30.
24. Verkleij SPJ, Hoekstra T, Rozendaal RM, Waarsing JH, Koes BW, Luijsterburg PAJ, et al. Defining discriminative pain trajectories in hip osteoarthritis over a 2-year time period. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1517–23.
25. White DK, Neogi T, Nguyen U-SDT, Niu J, Zhang Y. Trajectories of functional decline in knee osteoarthritis: the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology.* 2016 May;55(5):801–8.
26. Wesseling J, Bierma-Zeinstra SMA, Kloppenburg M, Meijer R, Bijlsma JWJ. Worsening of pain and function over 5 years in individuals with early OA is related to structural damage: data from the Osteoarthritis Initiative and CHECK (Cohort Hip & Cohort Knee) study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):347–53.
27. Dorleijn DMJ, Luijsterburg PAJ, Bay-Jensen AC, Siebuhr AS, Karsdal MA, Rozendaal RM, et al. Association between biochemical cartilage markers and clinical symptoms in patients with hip osteoarthritis: cohort study with 2-year follow-up. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jan;23(1):57–62.

28. Wesseling J, Bastick AN, ten Wolde S, Kloppenburg M, Lafeber FPJG, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Identifying Trajectories of Pain Severity in Early Symptomatic Knee Osteoarthritis: A 5-year Followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Rheumatol*. 2015 Aug;42(8):1470–7.
29. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, Verkleij SP, Emans PJ, Bindels PJ, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract*. 2016 Jan 1;66(642):e32–9.
30. Holla JFM, van der Leeden M, Heymans MW, Roorda LD, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, et al. Three trajectories of activity limitations in early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1369–75.
31. Bastick AN, Verkleij SPJ, Damen J, Wesseling J, Hilberdink WKHA, Bindels PJE, et al. Defining hip pain trajectories in early symptomatic hip osteoarthritis – 5 year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 May;24(5):768–75.
32. de Rooij M, Leeden M, Heymans M, Holla J, Häkkinen A, Lems W, et al. Course and predictors of pain and physical functioning in patients with hip osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2016;48(3):245–52.
33. de Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, Holla JFM, Häkkinen A, Lems WF, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res*. 2016 Apr;68(4):481–92.
34. Losina E, Collins JE. Forecasting the future pain in hip OA: can we rely on pain trajectories? *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 May;24(5):765–7.
35. Kennedy DM, Hanna SE, Stratford PW, Wessel J, Gollish JD. Preoperative Function and Gender Predict Pattern of Functional Recovery After Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006 Jun;21(4):559–66.
36. Naylor JM, Harmer AR, Heard RC, Harris IA. Patterns of recovery following knee and hip replacement in an Australian cohort. *Aust Health Rev Publ Aust Hosp Assoc*. 2009 Feb;33(1):124–35.
37. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Wyld V, Goberman-Hill R, Blom AW. Pain and Function Recovery Trajectories following Revision Hip Arthroplasty: Short-Term Changes and Comparison with Primary Hip Arthroplasty in the ADAPT Cohort Study. Rodella LF, editor. *PLOS ONE*. 2016 Oct 14;11(10):e0164839.
38. Halket A, Stratford PW, Kennedy DM, Woodhouse LJ. Using Hierarchical Linear Modeling to Explore Predictors of Pain After Total Hip and Knee Arthroplasty as a Consequence of Osteoarthritis. *J Arthroplasty*. 2010 Feb;25(2):254–62.
39. Kennedy DM, Stratford PW, Hanna SE, Wessel J, Gollish JD. Modeling early recovery of physical function following hip and knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2006 Dec [cited 2017 Jul 3];7(1). Available from: <http://bmc-musculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-7-100>



40. Wilson IB. Clinical understanding and clinical implications of response shift. *Soc Sci Med.* 1999;48(11):1577–1588.
41. Ring L, Höfer S, Heuston F, Harris D, O’Boyle CA. Response shift masks the treatment impact on patient reported outcomes (PROs): the example of individual quality of life in edentulous patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2005 Sep 7;3:55.

Table 1. Baseline characteristics of the study population

	<b>Total (N=807)</b>	<b>Group 1 (N=117; 14.5%)</b>	<b>Group 2 (N=236; 29.2%)</b>	<b>Group 3 (N=253; 31.4%)</b>	<b>Group 4 (N=201; 24.9%)</b>
<b>Age (years)</b>	61.90 (8.49)	64.50 (8.13)	62.59 (8.34)	62.22 (8.34)	59.15 (8.38)
<b>Sex, n (%)</b>					
<b>Male</b>	251 (31.10)	14 (5.58)	47 (18.73)	94 (37.45)	96 (38.25)
<b>Female</b>	556 (68.90)	103 (18.53)	189 (34.00)	159 (28.60)	105 (18.88)
<b>Education level, n (%)</b>					
<b>Primary</b>	184 (22.91)	51 (27.71)	53 (28.80)	51 (27.72)	29 (15.76)
<b>Secondary</b>	414 (51.56)	60 (14.50)	131 (31.64)	132 (31.88)	91 (21.98)
<b>University</b>	205 (25.53)	6 (2.93)	49 (23.90)	69 (33.66)	81 (39.51)
<b>Marital status, n (%)</b>					
<b>Single</b>	252 (31.34)	45 (17.86)	78 (30.95)	78 (30.95)	51 (20.24)
<b>Not single</b>	552 (68.66)	71 (12.86)	157 (28.44)	175 (31.70)	149 (26.99)
<b>Occupation, n (%)</b>					
<b>Retired</b>	500 (62.19)	81 (16.20)	157 (31.40)	160 (32.0)	102 (20.40)
<b>Not retired</b>	304 (37.81)	35 (11.51)	79 (25.99)	92 (30.26)	98 (32.24)
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.31 (5.86)	32.91 (6.77)	30.29 (5.93)	28.68 (5.46)	26.86 (4.21)
<b>Joint, n (%)</b>					
<b>Knee</b>	563 (69.76)	85 (15.01)	171 (30.37)	170 (30.20)	137 (24.33)
<b>Hip</b>	202 (25.03)	22 (10.89)	54 (26.73)	70 (34.65)	56 (27.72)
<b>Knee and hip</b>	42 (5.20)	10 (23.80)	11 (26.19)	13 (30.95)	8 (19.05)
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>					
<b>2</b>	426 (52.79)	51 (11.97)	112 (26.29)	141 (33.10)	122 (28.64)
<b>3</b>	230 (28.50)	32 (13.91)	74 (32.17)	69 (30.00)	55 (23.91)
<b>4</b>	151 (18.71)	34 (22.52)	50 (33.11)	43 (28.48)	24 (15.89)
<b>Disease duration (years)</b>	9.10 (8.14)	9.11 (7.68)	9.35 (7.62)	9.05 (8.55)	8.86(8.50)
<b>Functional Comorbidity Index</b>	3.04 (1.58)	4.21 (1.75)	3.36 (1.61)	2.79 (1.36)	2.28 (1.16)
<b>Depression, n (%)</b>					
<b>Yes</b>	102 (12.64)	30 (29.41)	39 (38.24)	21 (20.59)	12 (11.76)
<b>No</b>	705 (87.36)	87 (17.16)	197 (27.94)	232 (32.91)	189 (26.81)
<b>Back pain, n (%)</b>					
<b>Yes</b>	428 (53.04)	85 (19.86)	132 (30.84)	118 (27.57)	93 (21.73)
<b>No</b>	379 (46.96)	32 (8.44)	104 (27.44)	135 (35.62)	108 (28.50)
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>	51.74 (19.79)	31.60 (13.58)	43.21 (13.65)	53.26 (15.27)	71.51 (15.60)
<b>SF-36 Physical function score (0-100)</b>	65.08 (22.79)	31.21 (16.25)	55.00 (16.08)	73.97 (12.77)	85.60 (10.93)
<b>Physical activity intensity (MET)</b>	4.17 (0.80)	3.80 (0.54)	4.02 (0.65)	4.14 (0.69)	4.54 (0.99)
<b>Weekly physical activity duration (hours), n (%)</b>					
<b>&lt; 2.5</b>	288 (49.48)	30 (10.42)	85 (29.51)	95 (32.99)	78 (27.08)
<b>≥ 2.5</b>	294 (50.52)	24 (8.16)	80 (27.21)	101 (34.35)	89 (30.27)
<b>SF-36 Vitality score</b>	52.23 (17.52)	35.66 (14.92)	48.36 (16.57)	54.18 (14.13)	63.93 (14.61)
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>	74.48 (12.85)	66.36 (14.15)	71.32 (13.86)	76.33 (10.98)	80.72 (8.79)
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>	57.43 (25.90)	56.17 (22.89)	56.78 (24.24)	57.73 (26.22)	58.59 (29.06)

Values are presented as mean (SD) unless otherwise indicated

Proportions (%) are calculated from the total sample

Group 1: severe pain and functional limitations; Group 2: moderate levels of pain and functional limitations; Group 3: low levels of pain and functional limitations; Group 4: no pain and no functional limitations

SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36; MET, Metabolic Equivalent of Task; GHQ, General Health Questionnaire; OAKHQOL, OsteoArthritis Knee and Hip Quality Of Life

Table 2. Number and proportion of patients common to univariate SF-36 pain and physical function trajectories

		SF-36 Bodily pain scores trajectories				Total
		1 Severe pain	2 Moderate pain	3 Mild pain	4 No pain	
SF-36 Physical function scores trajectories	1	56 <sup>a</sup>	37	2	0	95
	Severe functional limitations	58.95 <sup>b</sup>	38.95	2.11	0.00	11.77 <sup>d</sup>
		42.42 <sup>c</sup>	10.39	0.83	0.00	
	2	57	133	23	0	213
	Moderate functional limitations	26.76	62.44	10.80	0.00	26.39
		43.18	37.36	9.54	0.00	
	3	18	149	77	6	250
	Low functional limitations	7.20	59.60	30.80	2.40	30.98
		13.64	41.85	31.95	7.69	
	4	1	37	139	72	249
No functional limitations	0.40	14.86	55.82	28.92	30.86	
	0.76	10.39	57.68	92.31		
Total	132	356	241	78	807	
	16.36	44.11	29.86	9.67	100.00	

<sup>a</sup> Number of patients; <sup>b</sup> Proportions in line; <sup>c</sup> Proportions in column; <sup>d</sup> Proportions calculated from the total sample  
Cramér's V statistic = 0.45

Table 3. Bivariable odds ratio estimates for belonging to each trajectory relative to the reference group (group 4)

	Type 3 effects	Group 1		Group 2		Group 3		
		p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	
<b>Age (years) <sup>a</sup></b>	<b>0.01</b>		1.12 (1.05-1.21)	<b>&lt;.01</b>	1.05 (1.00-1.10)	<b>0.04</b>	1.05 (1.00-1.09)	<b>0.03</b>
<b>Sex</b>	<b>&lt;.01</b>							
		Male	Ref		Ref		Ref	
		Female	4.09 (1.73-9.71)	<b>&lt;.01</b>	3.02 (1.72-5.28)	<b>&lt;.01</b>	1.59 (0.98-2.56)	0.06
<b>Education</b>	<b>0.04</b>							
		University	Ref		Ref		Ref	
		Primary	9.41 (2.15-41.17)	<b>&lt;.01</b>	0.92 (0.43-2.01)	0.84	1.11 (0.56-2.21)	0.76
		Secondary	6.61 (1.69-25.77)	<b>&lt;.01</b>	1.27 (0.70-2.28)	0.43	1.40 (0.84-2.34)	0.20
<b>Marital status</b>	0.80							
		Not single	Ref		Ref		Ref	
		Single	1.26 (0.59-2.69)	0.55	0.96 (0.54-1.69)	0.88	1.12 (0.67-1.88)	0.66
<b>Occupation</b>	0.51							
		Retired	Ref		Ref		Ref	
		Not retired	1.84 (0.60-5.66)	0.28	0.85 (0.40-1.80)	0.66	0.99 (0.51-1.92)	0.97
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) <sup>b</sup></b>	<b>&lt;.01</b>		1.14 (1.06-1.22)	<b>&lt;.01</b>	1.10 (1.05-1.16)	<b>&lt;.01</b>	1.06 (1.00-1.12)	<b>&lt;.01</b>
<b>Joint</b>	0.57							
		Knee	Ref		Ref		Ref	
		Hip	1.64 (0.68-3.98)	0.28	1.16 (0.63-2.13)	0.63	1.25 (0.73-2.12)	0.42
		Knee and hip	1.92 (0.47-7.84)	0.36	0.68 (0.20-2.29)	0.53	0.71 (0.24-2.11)	0.53
<b>Kellgren and Lawrence grade</b>	<b>&lt;.01</b>							
		2	Ref		Ref		Ref	
		3	2.54 (1.10-5.90)	<b>0.03</b>	1.60 (0.87-2.93)	0.13	1.35 (0.79-2.31)	0.27
		4	10.17 (3.71-27.87)	<b>&lt;.01</b>	4.43 (2.07-9.48)	<b>&lt;.01</b>	2.38 (1.19-4.74)	<b>0.01</b>
<b>Disease duration (years) <sup>a</sup></b>	0.59		0.99 (0.96-1.05)	0.98	1.01 (0.98-1.05)	0.38	1.02 (0.99-1.05)	0.26
<b>Functional Comorbidity Index <sup>b</sup></b>	0.09		1.32 (1.02-1.72)	<b>0.03</b>	1.23 (0.99-1.52)	0.06	1.07 (0.87-1.30)	0.53
<b>Baseline physical activity</b>	<b>0.03</b>		0.45 (0.25-	<b>&lt;.01</b>	0.69	<b>0.04</b>	0.75	<b>0.04</b>

<b>intensity (MET)<sup>b</sup></b>		0.82)		(0.49- 0.99)		(0.57- 0.99)	
<b>Vitality score (SF-36)<sup>c</sup></b>	<b>&lt;.01</b>	0.90 (0.87- 0.93)	<b>&lt;.01</b>	0.95 (0.93- 0.97)	<b>&lt;.01</b>	0.97 (0.95- 0.99)	<b>&lt;.01</b>
<b>Psychosocial distress score (GHQ)<sup>c</sup></b>	<b>0.01</b>	0.96 (0.93- 0.99)	<b>0.03</b>	0.96 (0.93- 0.98)	<b>&lt;.01</b>	0.98 (0.95- 1.00)	0.06
<b>Social support score (OAKHQOL)<sup>c</sup></b>	0.44	1.01 (0.99- 1.03)	0.10	1.00 (0.99- 1.01)	0.41	1.00 (0.99- 1.01)	0.58

Group 1: severe pain and functional limitations; Group 2: moderate levels of pain and functional limitations; Group 3: low levels of pain and functional limitations; Group 4: no pain and no functional limitations

Type 3 effects: overall effect of each variable

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-year increase; <sup>b</sup> Risk estimate for a 1-unit increase; <sup>c</sup> Risk estimate for a 1-point increase  
OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval

Table 4. Multivariable odds ratio estimates for belonging in each trajectory relative to reference group (group 4)

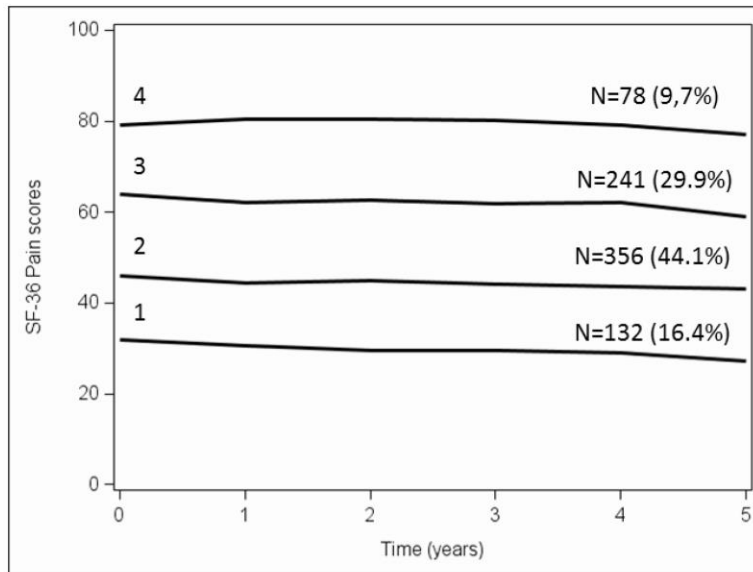
		Type 3 effects	Group 1	Group 2	Group 3		
		p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
<b>Age (years) <sup>a</sup></b>		<b>&lt;.01</b>	1.10 (1.06-1.15)	0.05	1.06 (1.03-1.09)	0.09	1.05 (1.02-1.08)
<b>Sex</b>							
	Male	<b>&lt;.01</b>	Ref		Ref		Ref
	Female		4.19 (1.85-9.50)	<b>&lt;.01</b>	3.08 (1.79-5.29)	<b>&lt;.01</b>	1.65 (1.04-2.62)
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>) <sup>b</sup></b>		<b>&lt;.01</b>	1.18 (1.11-1.25)	<b>&lt;.01</b>	1.12 (1.06-1.17)	<b>&lt;.01</b>	1.07 (1.02-1.12)
<b>Kellgren and Lawrence grade</b>		<b>&lt;.01</b>					
	2		Ref		Ref		Ref
	3		2.18 (0.99-4.82)	0.05	1.65 (0.92-2.97)	0.09	1.36 (0.81-2.30)
	4		8.17 (3.25-20.55)	<b>&lt;.01</b>	4.46 (2.17- 9.19)	<b>&lt;.01</b>	2.29 (1.18-4.45)
<b>Baseline physical activity intensity (MET) <sup>b</sup></b>		<b>&lt;.01</b>	0.40 (0.22-0.73)	<b>&lt;.01</b>	0.65 (0.47-0.91)	<b>0.01</b>	0.71 (0.54-0.93)
<b>Vitality score (SF-36) <sup>c</sup></b>		<b>&lt;.01</b>	0.89 (0.87-0.92)	<b>&lt;.01</b>	0.95 (0.93-0.97)	<b>&lt;.01</b>	0.97 (0.95-0.98)
<b>Psychosocial distress score (GHQ) <sup>c</sup></b>		<b>&lt;.01</b>	0.96 (0.93-0.99)	<b>0.02</b>	0.96 (0.93-0.98)	<b>&lt;.01</b>	0.98 (0.95-1.00)

Group 1: severe pain and functional limitations; Group 2: moderate levels of pain and functional limitations; Group 3: low levels of pain and functional limitations; Group 4: no pain and no functional limitations

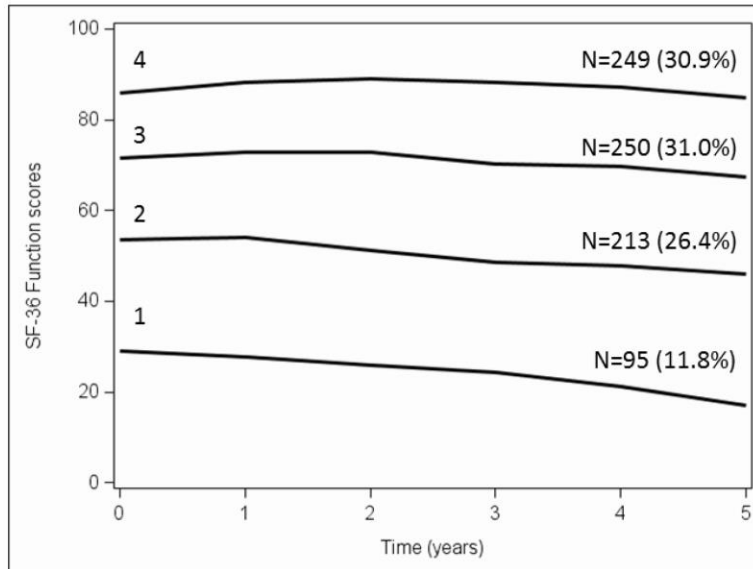
Type 3 effects: overall effect of each variable, controlling for all other variable in the model

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-year increase; <sup>b</sup> Risk estimate for a 1-unit increase; <sup>c</sup> Risk estimate for a 1-point increase

Adjustment variables: education, marital status, occupation and functional comorbidity inde



Trajectories of SF-36 Pain scores over 5 years



Trajectories of SF-36 Physical function scores over 5 years

Figure 1. Univariate trajectories for SF-36 bodily pain and physical function scores over 5 years of follow-up



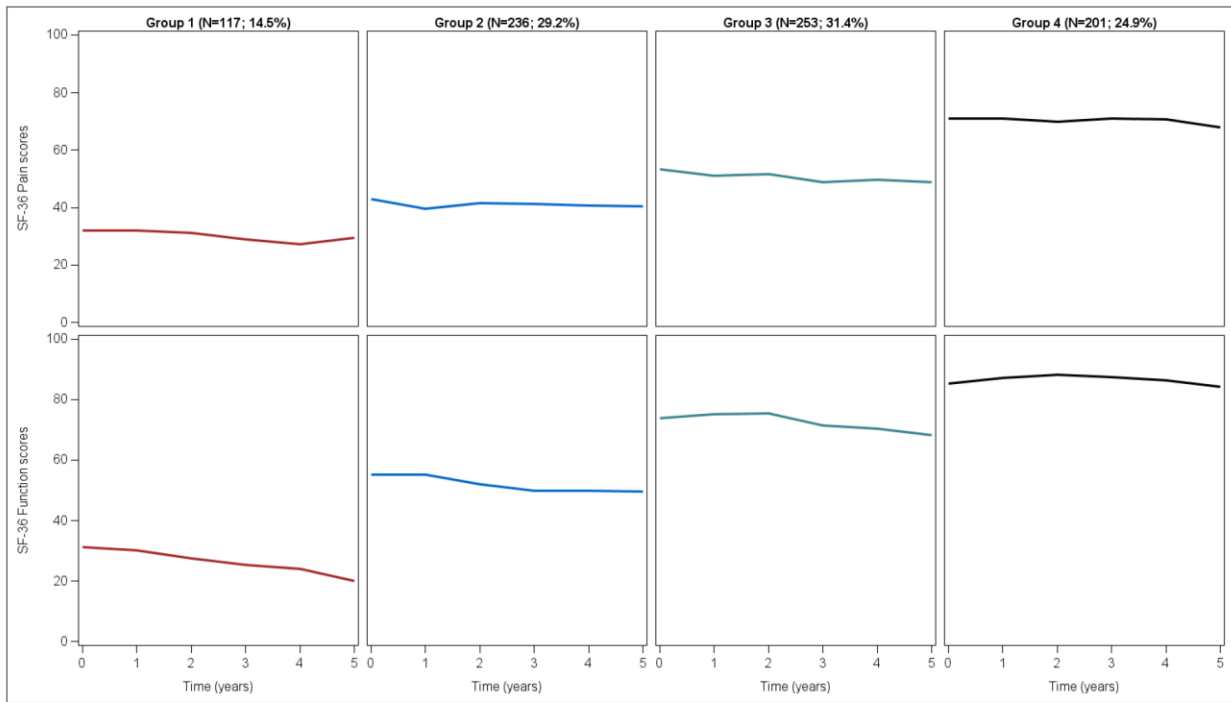


Figure 2. Trajectories of the combination of SF-36 bodily pain and physical function scores over 5 years of follow-up  
 Group 1: severe pain and functional limitations; Group 2: moderate levels of pain and functional limitations;  
 Group 3: low levels of pain and functional limitations; Group 4: no pain and no functional limitations

## Supplementary material

### **Sensitivity analysis**

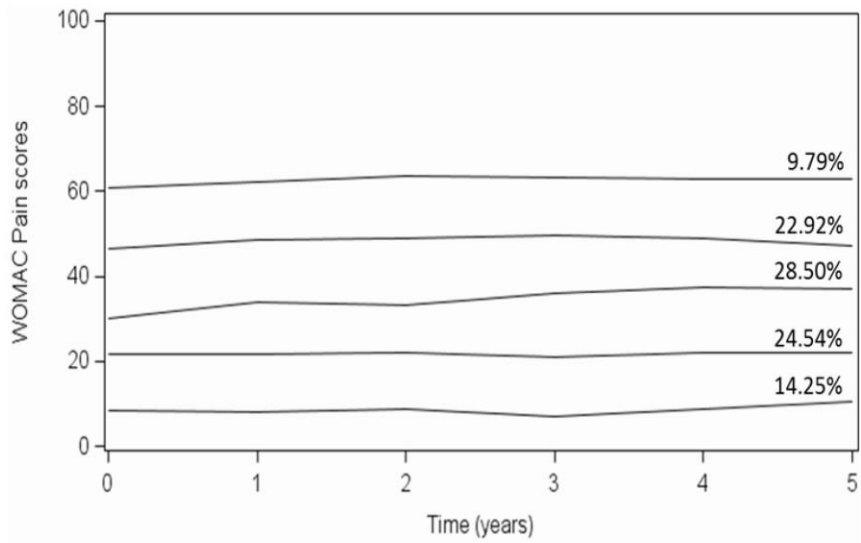
Five groups of 5-year univariate trajectories were identified for pain and physical function WOMAC dimensions, according to the above-mentioned selection criteria (Figure S1). Group-based multi-trajectory modeling revealed five distinct longitudinal profiles (Figure S2). The first trajectory included 117 (14.5%) patients with no pain and no functional limitation over time, the second 185 (22.9%) with low pain and functional limitations levels, the third 211 (26.2%) with low levels of pain and functional limitations and the fourth 193 (23.9%) with moderate levels of pain and functional limitations. The last one included 101 (12.5%) patients with severe pain and functional limitations. The baseline predictive factors associated with these profiles are in Table S4. On multivariable regression analyses, after adjustment for all other baseline characteristics, female sex, older age, high BMI, high KL grade (stage 3 or 4 vs 2), high number of comorbidities, low physical activity intensity, low score on the SF-36 vitality subscale, low GHQ score and high social support score were associated with group 5 (severe pain and functional limitations).

Four and five univariate trajectories were identified for the OAKHQOL pain and physical activity scores, respectively (Figure S3). A five-group multi-trajectory model was identified as best according to our selection criteria (Figure S4). The first trajectory included 141 (17.5%) patients with severe pain and functional limitations, and the second (N=190; 23.5%) and third (N=142; 17.6%) trajectories included patients with low and high moderate levels of pain and functional limitations, respectively. The fourth group included 160 (19.8%) patients with low pain and functional limitations. The last one included 174 (21.6%) patients with no pain and no functional limitation.

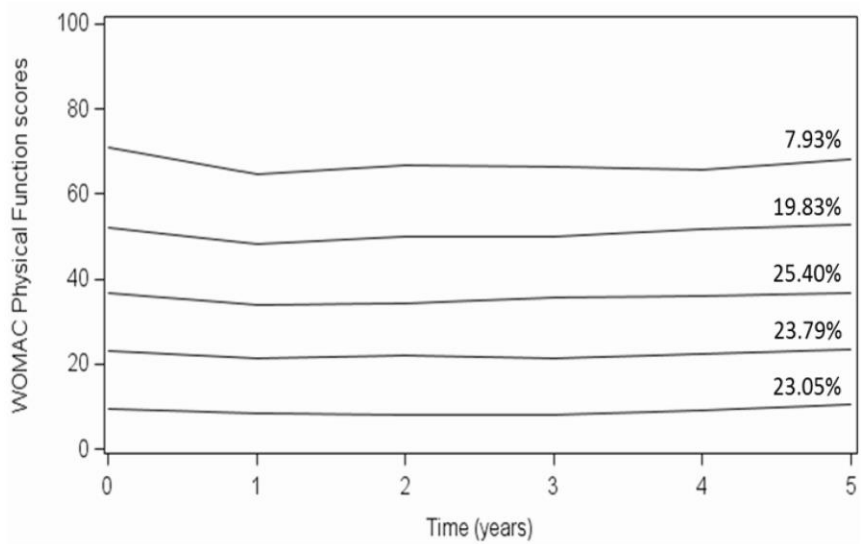
The baseline predictive factors associated with these profiles are in Table S5. On multivariable regression analyses, after adjustment for all other baseline characteristics, female sex, high BMI, high KL grade (stage 3 or 4 vs 2), high number of comorbidities, low physical activity intensity, low score on the SF-36 vitality subscale and low GHQ score were associated with group 1 (severe pain and functional limitations).

The study of concordance across trajectories combining SF-36 pain and physical function scores and those combining WOMAC pain and physical function scores showed that 26% of patients in the trajectory of severe symptoms measured by the WOMAC did not belong to the SF-36 more severe symptoms trajectory (Cramér's  $V = 0.60$ ) (Table S6).

Similarly, 36% of patients in the trajectory of severe symptoms measured by the OAKHQOL did not belong to the SF-36 more severe symptoms trajectory (Cramér's  $V = 0.60$ ) (Table S7). Overall, 90% of patients were common to the trajectories combining OAKHQOL pain and physical activity scores and those combining WOMAC pain and physical function scores (Cramér's  $V=0.60$ ) (Table S8).



Trajectories of WOMAC Pain scores over 5 years



Trajectories of WOMAC Physical function scores over 5 years

Figure S1. Univariate trajectories of WOMAC pain and physical function scores over 5 years of follow-up

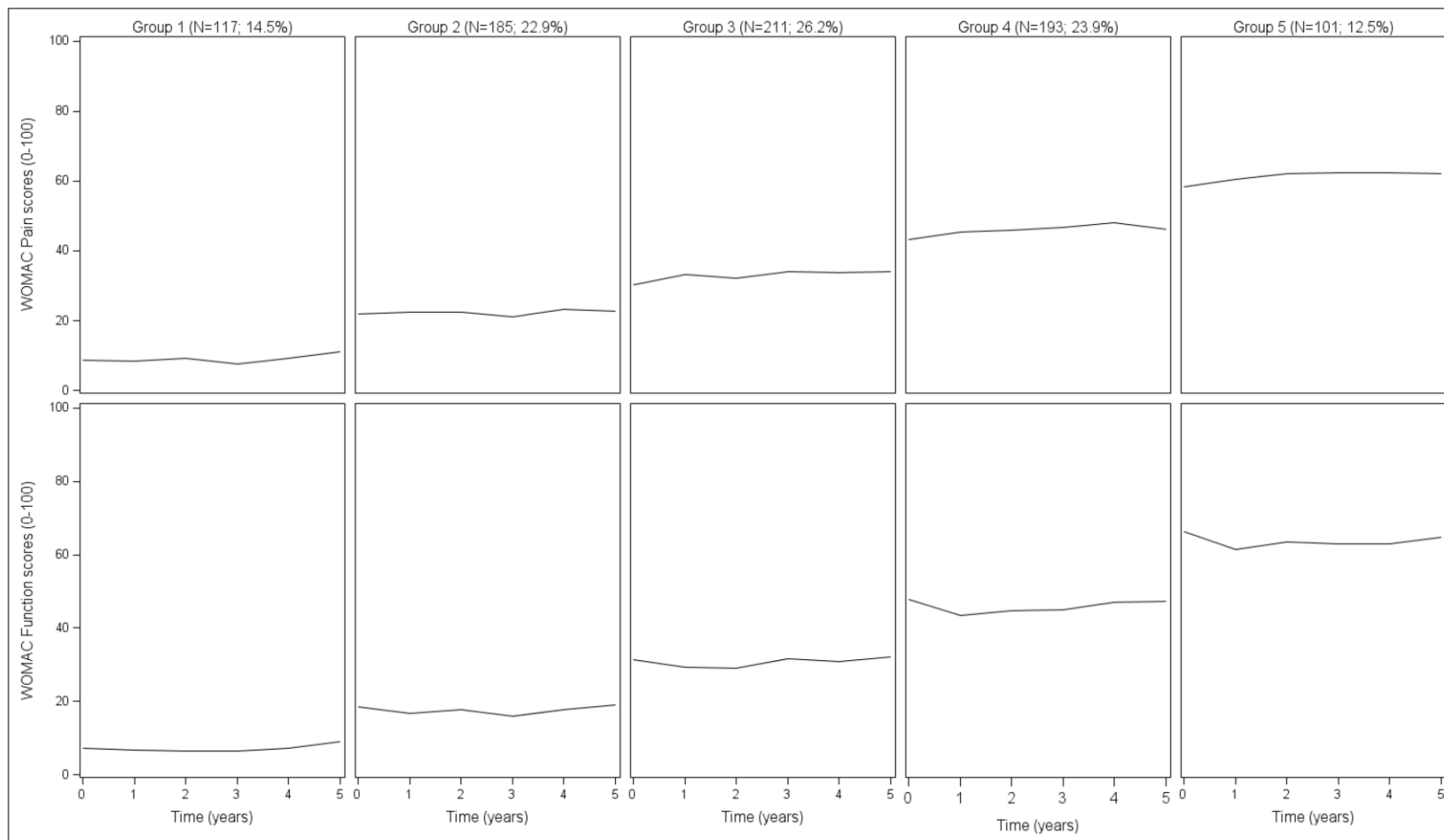
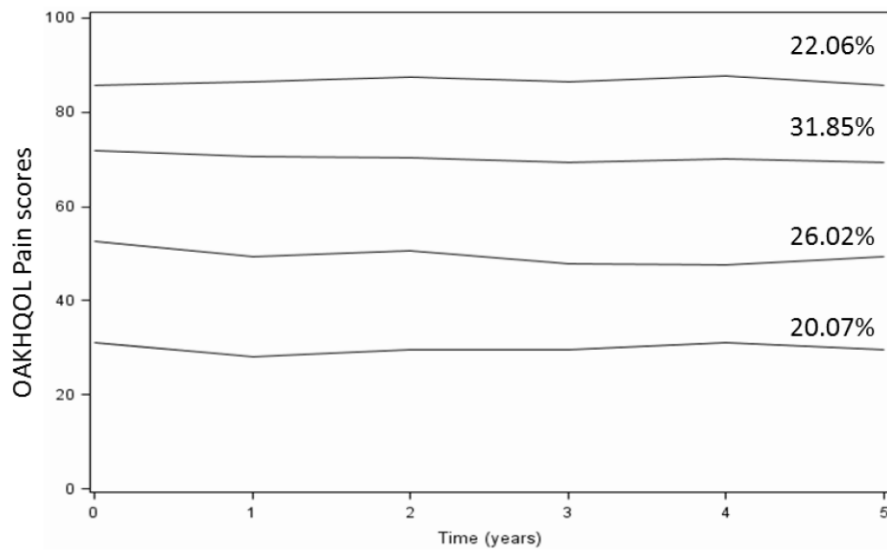
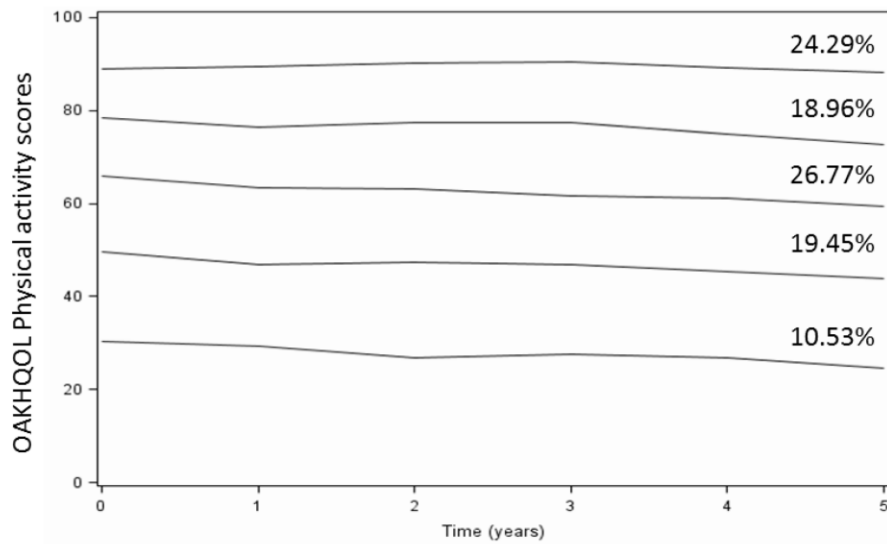


Figure S2. Trajectories of the combination of WOMAC pain and physical function scores over 5 years of follow-up  
 Group 1: no pain and no functional limitations; Group 2: low pain and functional limitations levels; Group 3: low moderate levels of pain and functional limitations; Group 4: high moderate levels of pain and functional limitations; Group 5: severe pain and functional limitations.



Trajectories of OAKHQOL Pain scores over 5 years



Trajectories of OAKHQOL Physical Activity scores over 5 years

Figure S3. Univariate trajectories of OAKHQOL pain and physical activity scores over 5 years of follow-up

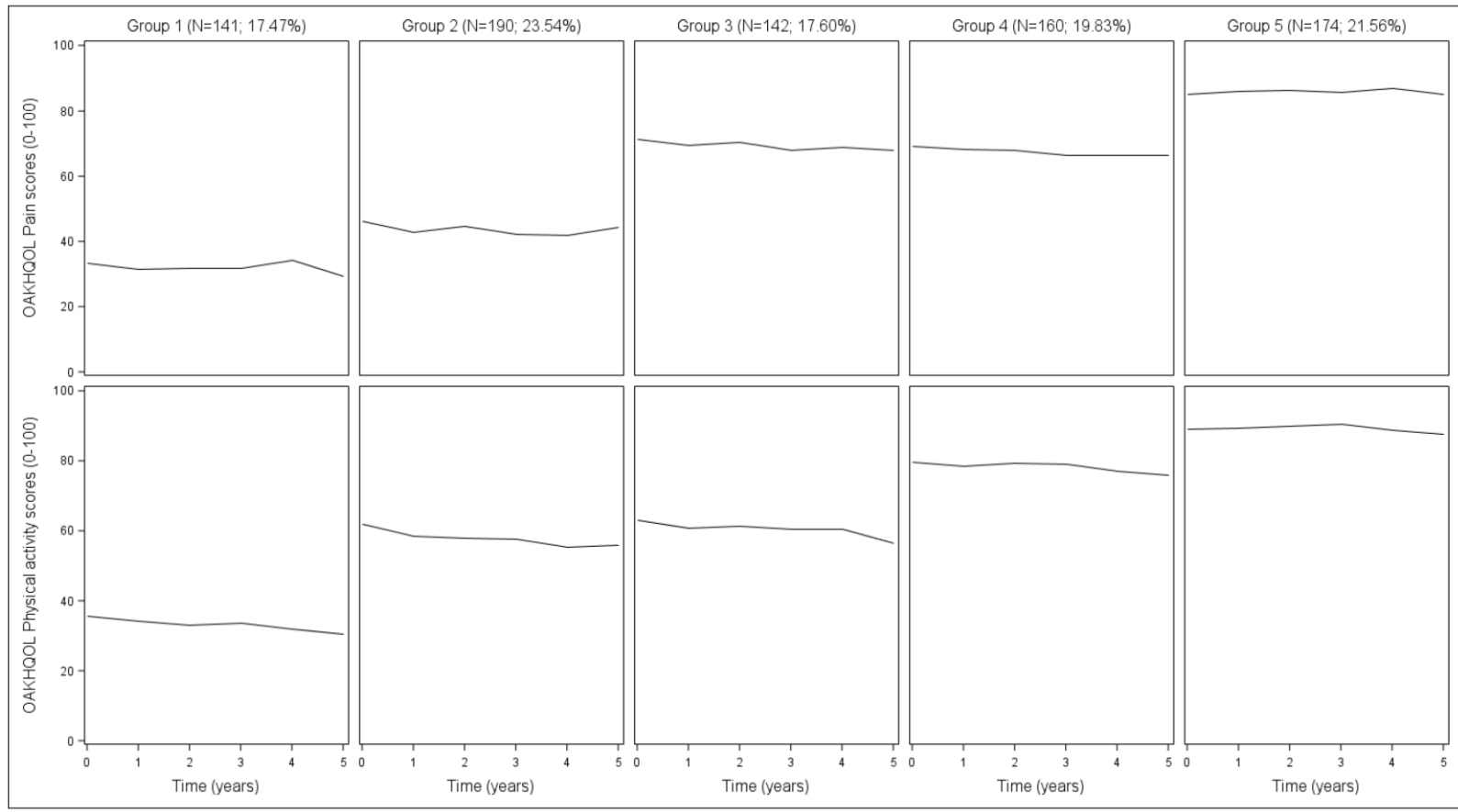
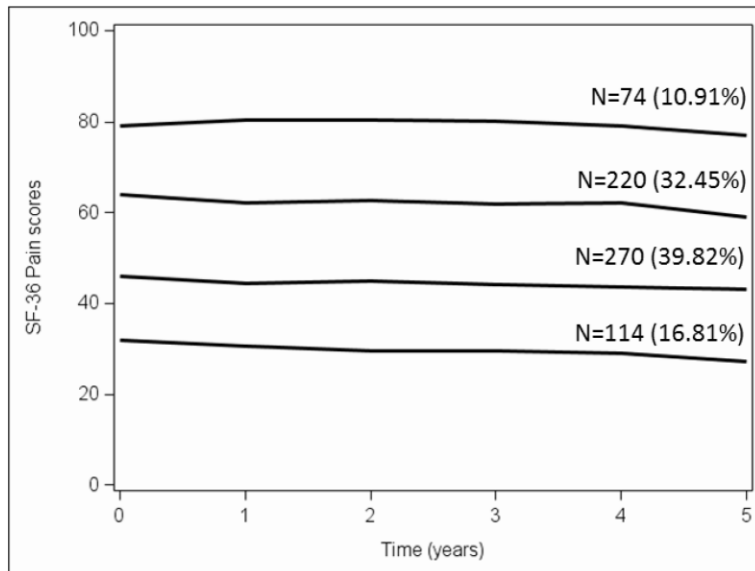
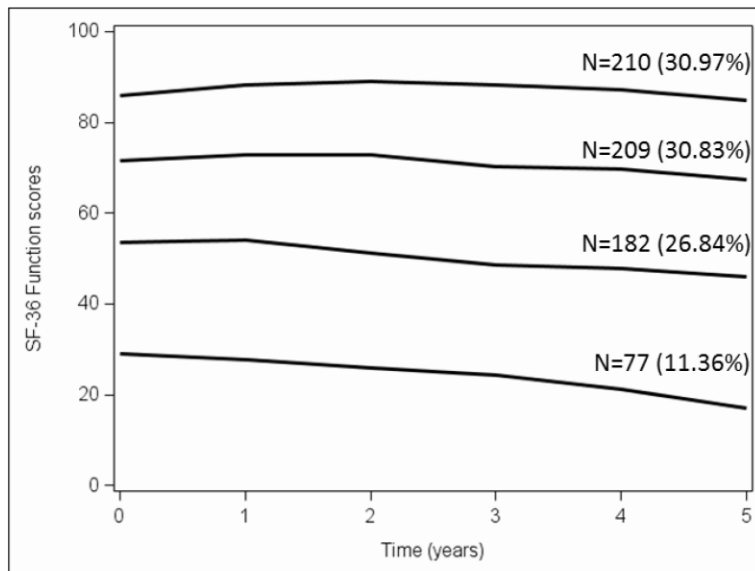


Figure S4. Trajectories of the combination of OAKHQOL pain and physical activity scores over 5 years of follow-up



Trajectories of SF-36 Pain scores over 5 years



Trajectories of SF-36 Physical function scores over 5 years

Figure S5. Univariate trajectories of pain and physical function for patients who did not undergo arthroplasty over 5 years of follow-up (N=678)



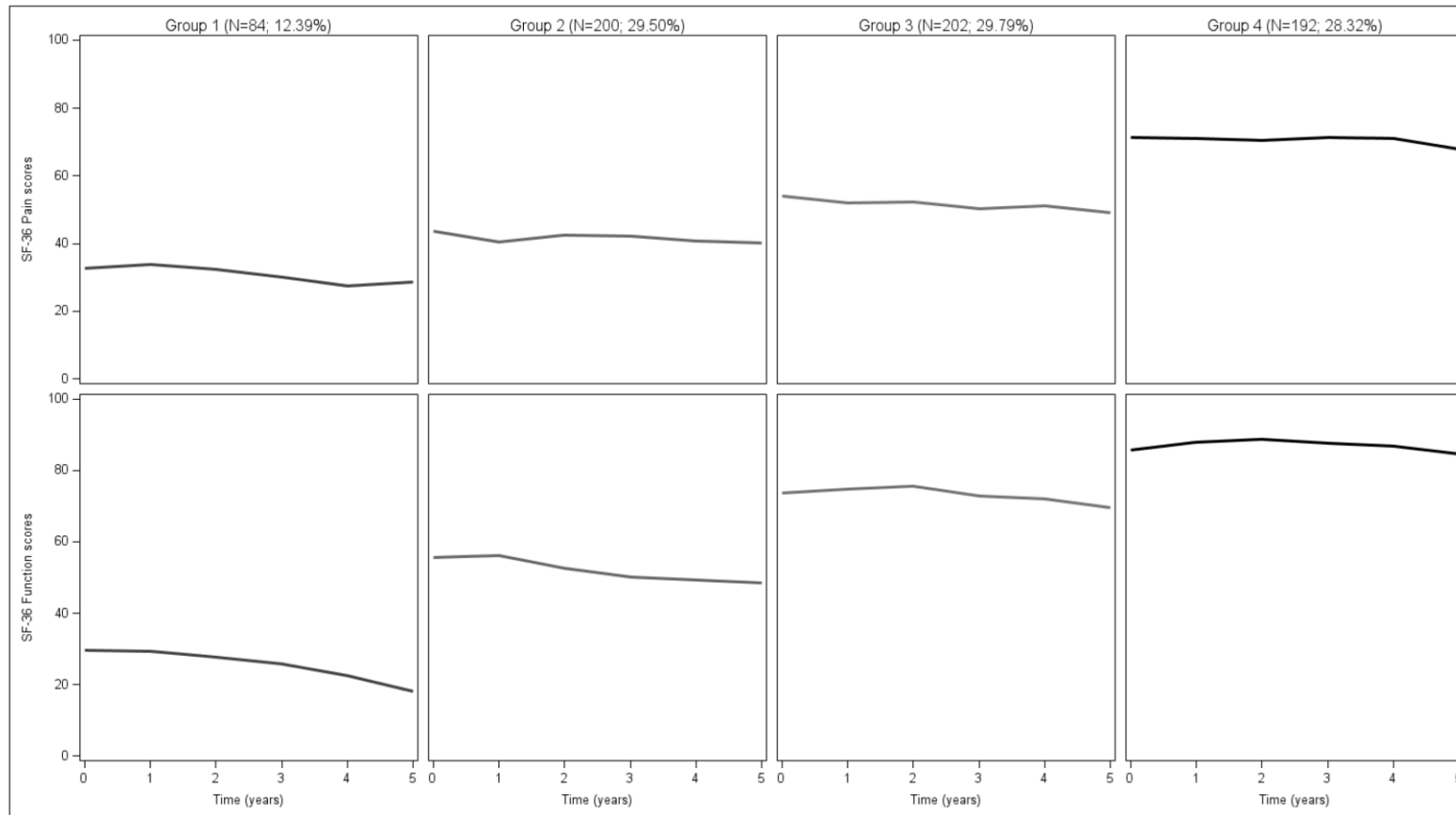


Figure S6. Trajectories of the combination of pain and physical function for patients who did not undergo arthroplasty over 5 years of follow-up

Group 1: severe pain and functional limitations; Group 2: moderate levels of pain and functional limitations; Group 3: low levels of pain and functional limitations; Group 4: no pain and no functional limitations

Table S1. Comparison of baseline characteristics of study participants included and excluded from the analysis

		Included (N=807)	Not included (N=70)	p
Age (years)		61.90 (8.49)	62.51 (9.22)	0.56
Sex, n (%)	Male	251 (31.10)	18 (25.71)	0.35
	Female	556 (68.90)	52 (74.29)	
Education, n (%)	Primary	184 (22.91)	16 (23.19)	0.18
	Secondary	414 (51.56)	42 (60.87)	
	University	205 (25.53)	11 (15.94)	
Marital status, n (%)	Single	252 (31.34)	20 (28.99)	0.68
	Not single	552 (68.66)	49 (71.01)	
Occupation, n (%)	Retired	500 (62.19)	45 (64.29)	0.73
	Not retired	304 (37.81)	25 (35.71)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )		29.31 (5.86)	30.66 (7.24)	0.07
Joint, n (%)	Knee	563 (69.76)	43 (61.43)	0.16
	Hip	202 (25.03)	20 (28.57)	
	Knee and hip	42 (5.20)	7 (10.00)	
Kellgren and Lawrence grade, n (%)	2	426 (52.79)	24 (34.29)	<b>&lt;.01</b>
	3	230 (28.50)	24 (34.29)	
	4	151 (18.71)	22 (31.43)	
Disease duration (years)		9.10 (8.14)	8.50 (7.88)	0.56
Functional Comorbidity Index		3.04 (1.58)	3.19 (1.58)	0.46
Depression, n (%)	Yes	102 (12.64)	9 (12.86)	0.96
	No	705 (87.36)	61 (87.14)	
Back pain, n (%)	Yes	428 (53.04)	33 (47.14)	0.34
	No	379 (46.96)	37 (52.86)	
SF-36 Bodily pain score (0-100)		51.74 (19.79)	40.47 (20.53)	<b>&lt;.01</b>
SF-36 Function score (0-100)		65.08 (22.79)	49.31 (23.64)	<b>&lt;.01</b>
Physical activity intensity (MET)		4.17 (0.80)	3.99 (0.67)	0.12
Weekly physical activity duration (hours), n (%)	< 2.5	288 (49.48)	22 (52.38)	0.72
	≥ 2.5	294 (50.52)	20 (47.62)	
Vitality score (SF-36)		52.23 (17.52)	46.75 (19.02)	<b>0.02</b>
Psychosocial distress score (GHQ)		74.48 (12.85)	72.52 (13.62)	0.26
Social support score (OAKHQOL)		57.43 (25.90)	62.12 (23.50)	0.18
Total joint arthroplasty over the 5-year follow-up, n (%)	Yes	129 (15.99)	30 (42.86)	<b>&lt;.01</b>
	No	678 (84.01)	40 (57.14)	

Data are mean (SD) unless otherwise indicated.

Table S2. Univariate SF-36 group-based trajectory models selection results

Outcome	Equation parameters	Number of subgroups	Significance of the equation parameters (p)	BIC	Number of subjects per subgroups (%)	Mean (SD) posterior group-membership probabilities		
Bodily pain	Intercept only (degree 0)	2	NA	-16337.43	503 (62.33) 304 (37.67)	0.96 (0.09) 0.94 (0.11)		
		3	NA	-16194.81	372 (46.10) 311 (38.54) 124 (15.37)	0.90 (0.14) 0.87 (0.14) 0.91 (0.14)		
		<b>4</b>	<b>NA</b>	<b>-16139.38</b>	<b>132 (16.36)</b> <b>356 (44.11)</b> <b>241 (29.86)</b> <b>78 (9.67)</b>	<b>0.83 (0.15)</b> <b>0.83 (0.14)</b> <b>0.86 (0.14)</b> <b>0.90 (0.13)</b>		
		5	NA	-16120.96	116 (14.37) 360 (44.61) 228 (28.25) 97 (12.02) 6 (0.74)	0.81 (0.16) 0.82 (0.15) 0.84 (0.14) 0.89 (0.13) 0.95 (0.07)		
		Linear (degree 1)	4	0.04 0.03 <.01 0.58	-16141.80	143 (17.72) 349 (43.25) 237 (29.37) 78 (9.67)	0.81 (0.16) 0.84 (0.14) 0.86 (0.14) 0.90 (0.13)	
			Quadratic (degree 2)	4	0.25 0.44 0.61 0.13	-16152.75	146 (18.09) 349 (43.25) 234 (29.00) 78 (9.67)	0.82 (0.16) 0.84 (0.14) 0.87 (0.14) 0.89 (0.14)
	Cubic (degree 3)			4	0.35 0.96 0.06 0.59	-16163.80	147 (18.22) 352 (43.62) 233 (28.87) 75 (9.29)	0.82 (0.16) 0.84 (0.14) 0.87 (0.14) 0.91 (0.12)
				Physical function	Intercept only (degree 0)	2	NA	-16667.86
		3	NA			-16329.67	126 (15.61) 306 (37.92) 375 (46.47)	0.94 (0.12) 0.93 (0.12) 0.96 (0.09)
	4	NA	-16236.99			101 (12.52) 220 (27.26) 250 (30.98) 236 (29.24)	0.92 (0.13) 0.89 (0.14) 0.84 (0.14) 0.90 (0.14)	
	5	NA	-16198.51			36 (4.46) 114 (14.13) 223 (27.63) 241 (29.86) 193 (23.92)	0.88 (0.15) 0.84 (0.15) 0.86 (0.14) 0.83 (0.15) 0.90 (0.14)	
	<b>Linear (degree 1)</b>	<b>4</b>	<b>&lt;.01</b> <b>&lt;.01</b> <b>&lt;.01</b> <b>0.17</b>			<b>-16198.84</b>	<b>109 (13.51)</b> <b>222 (27.51)</b> <b>248 (30.73)</b> <b>228 (28.25)</b>	<b>0.93 (0.12)</b> <b>0.89 (0.14)</b> <b>0.84 (0.15)</b> <b>0.91 (0.13)</b>
	Quadratic (degree 2)	4	0.89 0.53		-16202.82	109 (13.51) 219 (27.14)	0.93 (0.12) 0.89 (0.14)	

		<b>0.05</b>		<b>248 (30.73)</b>	<b>0.84 (0.15)</b>
		<.01		231 (28.62)	0.91 (0.13)
Cubic	4	<b>0.72</b>	-16213.13	<b>108 (13.38)</b>	<b>0.93 (0.12)</b>
(degree 3)		0.35		219 (27.14)	0.89 (0.14)
		0.04		249 (30.86)	0.84 (0.15)
		0.62		231 (28.62)	0.91 (0.13)

---

Bold type indicates the chosen trajectory models

BIC: Bayesian Information Criterion; NA: not applicable

Table S3. Four-class multi-trajectory model fit

	Group 1			Group 2			Group 3			Group 4		
	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probabilities > 0.7 (%)
Posterior group-membership probabilities	0.92 (0.13)	0.99	88.89	0.90 (0.14)	0.97	87.29	0.87 (0.16)	0.95	80.63	0.95 (0.10)	0.99	96.52

Group 1: severe pain and functional limitations; Group 2: moderate levels of pain and functional limitations; Group 3: low levels of pain and functional limitations; Group 4: no pain and no functional limitations

Posterior group-membership probability > 0.7 indicates good classification

Table S4. Multivariable odds ratio estimates for belonging to each trajectory relative to reference group (group 1) when using WOMAC scores

		Group 2 (N=185; 22.9%)			Group 3 (N=211; 26.2%)		Group 4 (N=139; 23.9%)		Group 5 (N=101; 12.5%)	
		Type 3 effect	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Age (years)<sup>a</sup></b>		<.01	1.01 (0.98-1.05)	0.41	1.03 (1.00-1.06)	0.09	1.04 (1.00-1.08)	<b>0.04</b>	1.12 (1.06-1.17)	< <b>0.01</b>
<b>Sex</b>	Male	<.01	Ref		Ref		Ref		Ref	
	Female		1.43 (0.82-2.51)	0.21	1.46 (0.83-2.57)	0.19	2.35 (1.23-4.47)	< <b>0.01</b>	6.36 (2.22-18.25)	< <b>0.01</b>
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)<sup>b</sup></b>		<.01	1.03 (0.97-1.09)	0.35	1.05 (0.99-1.11)	0.13	1.07 (1.00-1.14)	<b>0.04</b>	1.16 (1.08-1.25)	< <b>0.01</b>
<b>Kellgren and Lawrence grade</b>	2		Ref		Ref		Ref		Ref	
	3		1.29 (0.69-2.45)	0.43	1.99 (1.06-3.72)	<b>0.03</b>	2.19 (1.09-4.42)	<b>0.03</b>	2.70 (1.11-6.59)	<b>0.03</b>
	4		7.01 (2.49-19.72)	< <b>0.01</b>	7.65 (2.68-21.87)	< <b>0.01</b>	14.19 (4.73-42.57)	< <b>0.01</b>	15.19 (4.24-54.45)	< <b>0.01</b>
<b>Functional Comorbidity Index<sup>b</sup></b>		<b>0.04</b>	1.22 (0.95-1.57)	0.13	1.23 (0.96-1.58)	0.10	1.46 (1.13-1.90)	< <b>0.01</b>	1.45 (1.07-1.96)	<b>0.02</b>
<b>Physical activity intensity (MET)<sup>b</sup></b>		<.01	1.16 (0.85-1.59)	0.35	0.78 (0.55-1.11)	0.16	0.69 (0.46-1.05)	0.08	0.48 (0.25-0.96)	<b>0.04</b>
<b>Vitality score (SF-36)<sup>c</sup></b>		<.01	0.98 (0.96-1.00)	0.10	0.97 (0.95-0.99)	<b>0.02</b>	0.94 (0.91-0.96)	< <b>0.01</b>	0.91 (0.88-0.94)	< <b>0.01</b>
<b>Psychosocial distress (GHQ)<sup>c</sup></b>		<.01	0.97 (0.94-1.00)	0.08	0.95 (0.91-0.98)	< <b>0.01</b>	0.95 (0.92-0.99)	<b>0.01</b>	0.93 (0.89-0.96)	< <b>0.01</b>
<b>Social support (OAKHQOL)<sup>c</sup></b>		<.01	0.93 (0.89-0.96)	<b>0.02</b>	1.01 (1.00-1.02)	<b>0.02</b>	1.01 (0.99-1.02)	0.08	1.03 (1.01-1.05)	< <b>0.01</b>

Group 2: low pain and functional limitations levels; Group 3: low moderate levels of pain and functional limitations; Group 4: high moderate levels of pain and functional limitations; Group 5: severe pain and functional limitations

Type 3 effects: overall effect of each variable, controlling for all other variable in the model

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-year increase; <sup>b</sup> Risk estimate for a 1-unit increase; <sup>c</sup> Risk estimate for a 1-point increase

Table S5. Multivariable odds ratio estimates for belonging to each trajectory relative to reference group (group 5) when using OAKHQOL scores

		Type 3 effect	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
			OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Age (years)<sup>a</sup></b>		<.01	1.06 (1.00-1.13)	<b>0.05</b>	1.00 (0.96-1.05)	0.91	1.11 (1.06-1.17)	<.01	1.00 (0.96-1.05)	0.77
<b>Sex</b>	Male	<.01	Ref		Ref		Ref		Ref	
	Female		6.24 (2.60-15.00)	<.01	2.12 (1.21-3.72)	<.01	1.09 (0.63-1.89)	0.76	1.59 (0.95-2.68)	0.08
<b>Occupation</b>	Retired	<.01	Ref		Ref		Ref		Ref	
	Not retired		0.89 (0.32-2.47)	0.82	0.65 (0.30-1.42)	0.28	2.56 (1.14-5.71)	<b>0.02</b>	0.65 (0.31-1.35)	0.25
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)<sup>b</sup></b>		<.01	1.10 (1.04-1.17)	<.01	1.04 (0.98-1.09)	0.19	1.05 (1.00-1.11)	0.07	0.99 (0.94-1.04)	0.68
<b>Kellgren and Lawrence grade</b>	2	<.01	Ref		Ref		Ref		Ref	
	3		2.74 (1.28-5.87)	<.01	1.67 (0.89-3.12)	0.11	1.68 (0.90-3.13)	0.10	1.36 (0.76-2.44)	0.30
	4		7.15 (2.83-18.02)	<.01	5.03 (2.36-10.72)	<.01	3.11 (1.42-6.79)	<.01	2.02 (0.96-4.28)	0.06
<b>Functional Comorbidity Index<sup>b</sup></b>		<.01	1.65 (1.27-2.13)	<.01	1.39 (1.11-1.75)	<.01	1.27 (1.00-1.60)	0.05	1.20 (0.96-1.51)	0.12
<b>Physical activity intensity (MET)<sup>b</sup></b>		<.01	0.49 (0.28-0.86)	<b>0.01</b>	0.75 (0.53-1.07)	0.11	0.58 (0.39-0.85)	<.01	1.02 (0.76-1.36)	0.91
<b>Vitality score (SF-36)<sup>c</sup></b>		<.01	0.91 (0.89-0.94)	<.01	0.96 (0.94-0.98)	<.01	0.96 (0.94-0.99)	<.01	0.99 (0.97-1.00)	0.16
<b>Psychosocial distress (GHQ)<sup>c</sup></b>		<.01	0.96 (0.93-0.99)	<b>0.02</b>	0.95 (0.92-0.98)	<.01	0.99 (0.96-1.02)	0.40	0.97 (0.94-1.00)	0.06

Group 1: severe pain and functional limitations; Group 2: high moderate levels of pain and functional limitations; Group 3: low moderate levels of pain and functional limitations; Group 4: low pain and functional limitations levels

Type 3 effects: overall effect of each variable, controlling for all other variable in the model

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-year increase; <sup>b</sup> Risk estimate for a 1-unit increase; <sup>c</sup> Risk estimate for a 1-point increase

Table S6. Number and proportions of patients common to the trajectories combining SF-36 pain and physical function and to those combining WOMAC pain and physical function scores

		Trajectories combining SF-36 pain and physical function scores				Total
		1	2	3	4	
		Severe pain and functional limitations	Moderate pain and functional limitations	Low pain and functional limitations	No pain and no functional limitation	
Trajectories combining WOMAC pain and physical function scores	1	0 <sup>a</sup>	1	15	101	117
	No pain and no functional limitation	0.00 <sup>b</sup>	0.85	12.82	86.32	14.50 <sup>d</sup>
	2	0	11	94	80	185
	Low pain and functional limitations	0.00	5.95	50.81	43.24	22.92
	3	1	81	111	18	211
	Low moderate levels of pain and functional limitations	0.47	38.39	52.61	8.53	26.15
	4	41	119	31	2	193
	High moderate pain and functional limitations	21.24	61.66	16.06	1.04	23.92
	5	75	24	2	0	101
	Severe pain and functional limitations	74.26	23.76	1.98	0.00	12.52
Total	117	236	253	201	807	
		14.50	29.34	31.35	24.91	100.00

<sup>a</sup> Number of patients; <sup>b</sup> Proportions in line; <sup>c</sup> Proportions in column; <sup>d</sup> Proportions calculated from the total sample  
Cramér's V statistic = 0.60



Table S7. Number and proportions of patients common to the trajectories combining SF-36 pain and physical function and to those combining OAKHQOL pain and physical activity scores

		Trajectories combining SF-36 pain and physical function scores				Total
		1	2	3	4	
		Severe pain and functional limitations	Moderate pain and functional limitations	Low pain and functional limitations	No pain and no functional limitation	
Trajectories combining OAKHQOL pain and physical activity scores	1	90 <sup>a</sup>	49	2	0	141
	Severe pain and functional limitations	63.83 <sup>b</sup>	34.75	1.42	0.00	17.47 <sup>d</sup>
		76.92 <sup>c</sup>	20.76	0.79	0.00	
	2	20	110	59	1	190
	High moderate pain and functional limitations	10.53	57.89	31.05	0.53	23.54
		17.09	46.61	23.32	0.50	
	3	7	64	62	9	142
	Low moderate levels of pain and functional limitations	4.93	45.07	43.66	6.34	17.60
		5.98	27.12	24.51	4.48	
	4	0	10	101	49	160
Low pain and functional limitations	0.00	6.25	63.13	30.63	19.83	
	0.00	4.24	39.92	24.38		
5	0	3	29	142	174	
No pain and no functional limitation	0.00	1.72	16.67	81.61	21.56	
	0.00	1.27	11.46	70.65		
Total	117	236	253	201	807	
	14.50	29.24	31.25	24.91	100.00	

<sup>a</sup> Number of patients; <sup>b</sup> Proportions in line; <sup>c</sup> Proportions in column; <sup>d</sup> Proportions calculated from the total sample  
Cramér's V statistic = 0.60

Table S8. Number and proportions of patients common to the trajectories combining OAKHQOL pain and physical activity scores and to those combining WOMAC pain and physical function scores

		Trajectories combining OAKHQOL pain and physical activity scores					Total
		1 Severe pain and functional limitations	2 High moderate pain and functional limitations	3 Low moderate pain and functional limitations	4 Low pain and functional limitations	5 No pain and no functional limitation	
Trajectories combining WOMAC pain and physical function scores	1 No pain and no functional limitation	0 <sup>a</sup> 0.00 <sup>b</sup> 0.00 <sup>c</sup>	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	12 10.26 7.50	105 89.74 60.34	117 14.50 <sup>d</sup>
	2 Low pain and functional limitations	0 0.00 0.00	8 4.32 4.21	19 10.27 13.38	93 50.27 58.13	65 35.14 37.36	185 22.92
	3 Low moderate levels of pain and functional limitations	2 0.95 1.42	72 34.12 37.89	82 38.86 57.75	51 24.17 31.88	4 1.90 2.30	211 26.15
	4 High moderate pain and functional limitations	48 24.87 34.04	102 52.85 53.68	39 20.21 27.46	4 2.07 2.50	0 0.00 0.00	193 23.92
	5 Severe pain and functional limitations	91 90.10 64.54	8 7.92 4.21	2 1.98 1.41	0 0.00 0.00	0 0.00 0.00	101 12.52
	Total	141 17.47	190 23.54	142 17.60	160 19.83	174 21.56	807 100.00

<sup>a</sup> Number of patients; <sup>b</sup> Proportions in line; <sup>c</sup> Proportions in column; <sup>d</sup> Proportions calculated from the total sample  
Cramér's V statistic = 0.60

Table S9. Multivariable odds ratio estimates for belonging to each trajectory relative to reference group (group 4) for patients who did not undergo arthroplasty over 5 years

		Group 1		Group 2		Group 3	
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age (years) <sup>a</sup>		1.11 (1.06-1.17)	<.01	1.04 (1.01-1.08)	<.01	1.04 (1.01-1.07)	<.01
Sex	Male	Ref		Ref		Ref	
	Female	3.52 (1.37-9.06)	<.01	2.37 (1.34-4.19)	<.01	1.57 (0.96-2.55)	0.07
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>		1.16 (1.08-1.24)	<.01	1.09 (1.04-1.15)	<.01	1.05 (1.00- 1.10)	0.06
Kellgren and Lawrence grade	2	Ref		Ref		Ref	
	3	1.76 (0.71-4.32)	0.22	1.64 (0.87-3.08)	0.13	1.20 (0.68-2.10)	0.53
	4	6.66 (2.19-20.24)	<.01	3.96 (1.79-8.79)	<.01	2.04 (0.99-4.22)	0.05
Functional Comorbidity Index <sup>b</sup>		1.37 (1.04-1.82)	<b>0.03</b>	1.29 (1.04-1.61)	<b>0.02</b>	1.07 (0.87-1.31)	0.55
Baseline physical activity intensity (MET) <sup>b</sup>		0.56 (0.30-1.05)	0.07	0.59 (0.40-0.86)	<.01	0.66 (0.49-0.90)	<.01
Vitality score (SF-36) <sup>c</sup>		0.90 (0.87-0.93)	<.01	0.95 (0.93- 0.97)	<.01	0.96 (0.94-0.98)	<.01
Psychosocial distress score (GHQ) <sup>c</sup>		0.97 (0.93-1.01)	0.09	0.96 (0.94-0.99)	<.01	0.98 (0.96-1.01)	0.19

Group 1: severe pain and functional limitations; Group 2: moderate levels of pain and functional limitations; Group 3: low levels of pain and functional limitations; Group 4: no pain and no functional limitations

Type 3 effects: overall effect of each variable, controlling for all other variable in the model

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-year increase; <sup>b</sup> Risk estimate for a 1-unit increase; <sup>c</sup> Risk estimate for a 1-point increase

#### *d. Synthèse de l'étude 1*

Cette étude est la première à identifier des sous-groupes homogènes de patients atteints d'arthrose présentant des trajectoires distinctes combinant douleur et fonction physique.

Ces trajectoires n'ont montré aucune aggravation ou amélioration significative de la douleur ou de la fonction physique au cours du temps, ce qui pourrait suggérer que l'arthrose est une maladie chronique qui ne s'aggrave pas inévitablement en termes de symptômes. Les sujets ayant une douleur ou des limitations fonctionnelles faibles avaient tendance à rester dans des trajectoires de douleur ou de limitations fonctionnelles faibles, tandis que les participants ayant une douleur ou des limitations plus graves avaient tendance à rester dans des trajectoires de douleur ou de limitations fonctionnelles fortes. Cette stabilité relative peut s'expliquer en partie par le fait que les patients atteints d'une maladie chronique peuvent percevoir et interpréter différemment les questions posées au fil du temps.

Les caractéristiques de nos profils longitudinaux correspondaient en partie aux résultats d'autres études décrivant des trajectoires de douleur ou de fonction physique séparément. L'originalité de la méthode pour identifier les profils longitudinaux, qui est l'une des forces de notre étude, pourrait expliquer les quelques différences avec la littérature. Nous avons pu mettre en évidence le rôle pronostique de l'intensité de l'activité physique pratiquée. Les patients ayant une activité physique de faible intensité étaient plus susceptibles d'appartenir au groupe qui présentait les symptômes les plus sévères mais nous n'avons pas mis en évidence le rôle pronostique de la durée de la pratique. Ce constat nous a amené à nous questionner quant rôle pronostique de chaque composante de l'activité physique sur l'appartenance à une trajectoire de douleur, fonction physique, vitalité et santé mentale.

## **2.2. Etude 2 : Rôle pronostique des composantes de l'activité physique mesurées à l'inclusion sur l'appartenance à une trajectoire de douleur, fonction physique, vitalité et santé mentale à 5 ans**

### *a. Contexte*

L'activité physique peut être définie comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui entraîne une dépense énergétique supérieure aux niveaux de repos (de base) » (195). L'activité physique englobe de façon générale l'exercice, les sports et les activités physiques pratiqués dans le cadre de la vie quotidienne, du travail, des loisirs et du transport actif (195).

La pratique d'une activité physique régulière est de plus en plus encouragée chez les personnes atteintes de rhumatismes et de maladies musculo-squelettiques (196). Sa promotion doit faire partie intégrante de la prise en charge des patients atteints d'arthrose et des adaptations individuelles, fondées sur une évaluation exhaustive des facteurs physiques, sociaux et psychologiques (y compris la fatigue, la douleur, la dépression etc) doivent y être apportées.

L'activité physique est un comportement multidimensionnel et complexe. La fréquence, l'intensité, la durée et le type sont les quatre composantes de l'activité physique qui sont souvent décrites (197). Même si l'activité physique a un impact positif ou négatif sur la douleur et la fonction physique, toutes les composantes pourraient ne pas avoir les mêmes effets (198). Malgré une littérature fournie sur l'impact de la pratique globale d'activité physique (exercices aérobies, aquatiques, terrestres, ...) sur la douleur et la fonction physique, peu d'études se sont intéressées aux effets particuliers de chacune des composantes séparément dans le cadre de l'arthrose. Une récente revue systématique a d'ailleurs souligné l'insuffisance de données probantes pour déterminer l'effet des différents types d'intensité des programmes d'exercices (199).

Les auteurs ont également insisté sur l'importance de réaliser des études supplémentaires pour établir l'intensité minimale des programmes d'exercices nécessaires à l'effet clinique et l'intensité maximale que les patients peuvent tolérer. Dans une autre revue systématique, les auteurs ont conclu avec un faible niveau de preuve qu'un faible niveau d'activité physique était associé à une aggravation de la douleur et des limitations fonctionnelles chez les patients atteints de coxarthrose (17).

Par ailleurs, les connaissances sur le rôle pronostique de la pratique d'activité physique sur l'évolution de la fatigue et la santé mentale dans l'arthrose restent limitées.

Quelques études récentes ont montré qu'une variété d'exercices physiques diminuaient significativement la fatigue à court et long termes chez les patients atteints d'arthrose (200–202). Les exercices légers comme la marche, le yoga sur chaise et le Tai Chi étaient efficaces pour réduire la fatigue arthrosique immédiatement après l'intervention, mais n'avaient aucun effet à long terme sur la fatigue (201–203). Inversement, des exercices aérobiques modérés, comme un programme de danse aquatique (200), ont entraîné une réduction soutenue de la fatigue pendant trois mois.

Enfin, notre revue systématique portant sur l'utilisation des analyses de trajectoires dans l'arthrose des membres inférieurs n'a pas retrouvé d'études sur le rôle pronostique de l'activité physique, et encore moins de ses composantes, sur l'appartenance à une trajectoire particulière de symptômes (154).

Les objectifs de cette étude étaient donc d'identifier des sous-groupes homogènes de patients ayant des trajectoires d'évolution distinctes en termes de douleur, de fonction physique, de vitalité et de santé mentale puis d'identifier les composantes de l'activité physique associées aux différentes trajectoires retrouvées. Secondairement, nous avons étudié le rôle pronostique des composantes mesurées à l'inclusion sur la survenue d'une arthroplastie à cinq ans.

## *b. Méthodes*

### *Critères de jugement*

Les données de suivi sur une période de cinq ans des patients inclus dans la cohorte KHOALA ont été utilisées. La douleur, la fonction physique, la vitalité et la santé mentale des sujets ont été mesurées à l'aide du questionnaire SF-36 (123). Les scores ont été normalisés pour chaque dimension et varient de 0 à 100, les scores les plus faibles indiquant des douleurs et des limitations fonctionnelles sévères, une faible vitalité et une santé mentale altérée.

### *Variables relatives à l'activité physique*

La fréquence de l'activité a été définie comme le nombre de fois que le patient pratiquait une activité physique par semaine, l'intensité comme la moyenne de l'équivalent métabolique (MET) de l'activité physique et la durée comme le nombre d'heures par semaine d'activité physique déclarées. Le type d'activité physique a été défini en deux catégories : les patients pratiquant au moins une activité en charge et les patients pratiquant uniquement des activités non en charge. Les activités en charge comme la course à pied ou le tennis sont définies comme des exercices générateurs de force qui exercent un stress mécanique plus important sur le squelette que les gestes de la vie quotidienne. Les activités non en charge comme la natation ou l'équitation génèrent quant à elle une charge inférieure à celle associée aux activités de la vie quotidienne (204).

### *Analyses statistiques*

Des analyses séparées ont été menées pour les quatre critères de jugement. Les patients ayant au moins deux mesures de douleur, de fonction physique, de vitalité et de santé mentale disponibles entre l'inclusion et la 5<sup>e</sup> année de suivi ont été inclus dans les analyses.

Les scores post-chirurgicaux des patients qui ont subi une arthroplastie totale du genou ou de la hanche au cours du suivi à cinq ans ont été codés comme manquants.

Nous avons procédé à une analyse de croissance en classes latentes (Latent Class Growth Analysis) par le biais de l'utilisation de la Proc traj sur SAS (193,205).

Pour chaque critère de jugement, plusieurs modèles ont été testés avec un nombre de sous-groupes et formes différentes (linéaires, quadratiques et cubiques).

Le choix du modèle le plus adéquat a été effectué selon plusieurs critères :

- la valeur du BIC
- les probabilités postérieures d'appartenance à une trajectoire ( $> 0,7$ )
- la proportion de l'échantillon inclus dans les trajectoires ( $> 5\%$  de l'échantillon total)

Des régressions logistiques multinomiale et binaire ont été effectuées pour identifier les composantes de l'activité physique, mesurées à l'inclusion, associées à chaque sous-groupe et à la survenue d'une arthroplastie à cinq ans. Ces analyses ont été ajustées sur des facteurs mesurés à l'inclusion : sexe, âge, IMC, nombre de comorbidités, ancienneté des symptômes, scores de santé mentale et vitalité (pour la douleur et la fonction physique) et composantes de l'activité physique.

### *c. Résultats*

Au total, 807 patients de la cohorte KHOALA ont été inclus dans les analyses de trajectoires de douleur, de fonction physique et de vitalité. Ils étaient 798 dans les analyses de trajectoires de santé mentale. Les trajectoires identifiées pour les quatre dimensions figurent sur la Figure 6.

Pour la douleur, quatre trajectoires stables au cours du temps ont été identifiées. La majorité des patients appartenaient à la trajectoire de douleur modérée (N=356, 44%).



La régression logistique multinomiale ajustée sur le sexe, l'âge, l'IMC, le nombre de comorbidités, l'ancienneté des symptômes, les scores de santé mentale et de vitalités mesurés à l'inclusion n'a pas mis en évidence de rôle pronostique d'une des composantes de l'activité physique en particulier sur l'appartenance à une quelconque trajectoire de douleur.

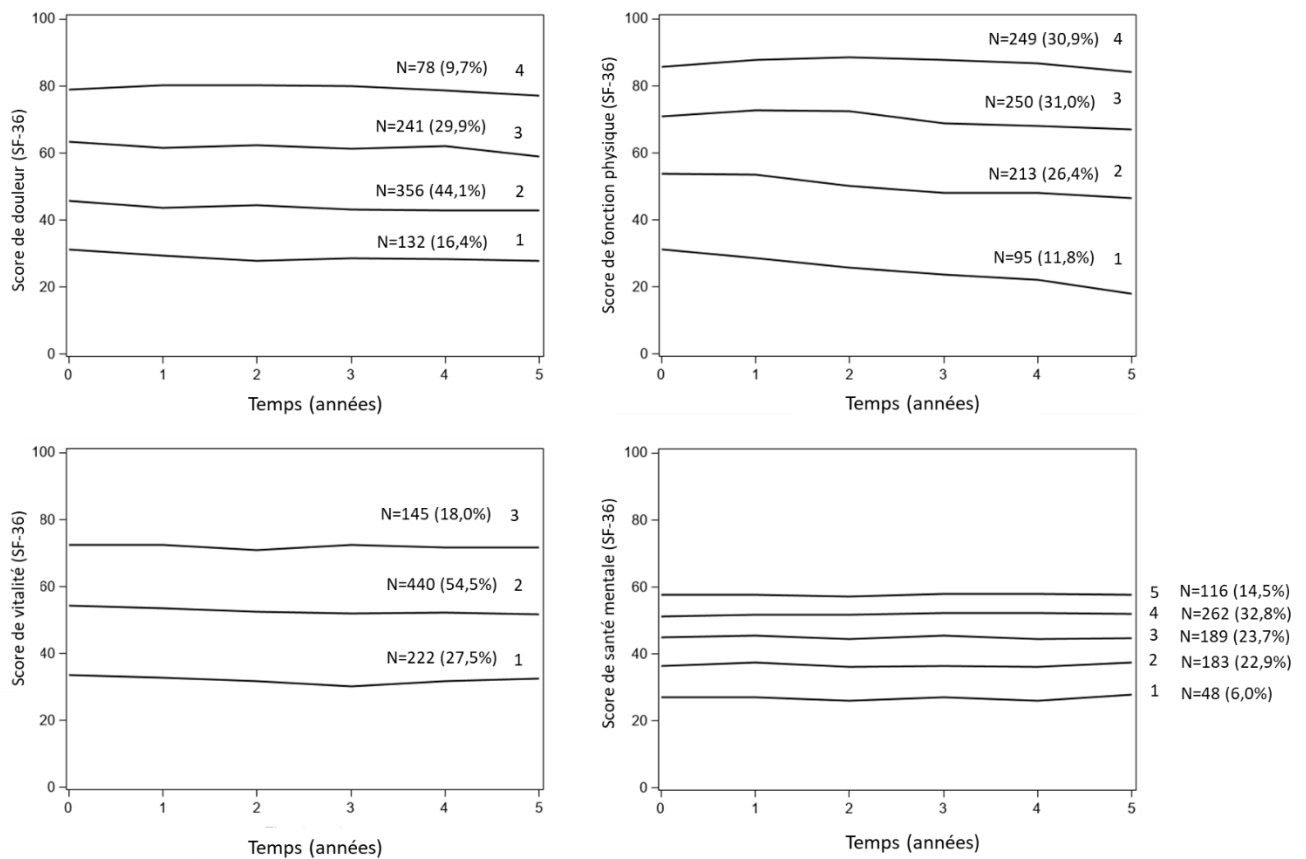
Pour la fonction physique, le modèle optimal comptait quatre sous-groupes dont les trajectoires étaient quasi-stables au cours du temps. Les patients qui rapportaient peu de limitations fonctionnelles étaient les plus représentés (N=249, 31%). La régression logistique multinomiale a mis en évidence que les patients inclus dans la trajectoire de « limitations fonctionnelles modérées » étaient plus susceptibles de pratiquer des activités physiques peu intense, comparés au groupe sans « aucune limitation fonctionnelle » (OR= 0.67; 0.46-0.99). Le type d'activité physique était aussi associé aux trajectoires identifiées. Les sujets inclus dans la trajectoire de « limitations fonctionnelles sévères » étaient cinq fois plus susceptibles de pratiquer une activité non en charge (OR = 4.88; 95% CI = 1.74-13.7).

Pour les scores de vitalité, trois sous-groupes ayant des trajectoires distinctes ont été identifiés. Une nouvelle fois, ces trajectoires ne montraient ni amélioration, ni aggravation au cours du temps. Le sous-groupe majoritaire avait une trajectoire de vitalité intermédiaire (N=440, 54%). Aucune composante de l'activité physique n'était pronostique de l'appartenance à l'un de ces trois sous-groupes.

Enfin, cinq trajectoires stables de santé mentale ont été identifiées. Le sous-groupe le plus important incluait 262 patients (33%) qui déclaraient une santé mentale plutôt moyenne. La durée hebdomadaire de l'activité physique avait un rôle pronostique significatif sur l'appartenance à deux trajectoires de santé mentale.

Les personnes qui appartenait aux groupes " assez mauvaise santé mentale " (OR = 0,93; 0,86-0,99) et " assez bonne santé mentale " (OR = 0,94; 0,88- 0,99) étaient plus susceptibles de pratiquer une activité physique de faible durée, comparativement au groupe " bonne santé mentale " .

Par ailleurs, les analyses n'ont pas mis en évidence un rôle pronostique d'une composante de l'activité physique en particulier sur la survenue d'une arthroplastie à cinq ans.



**Figure 6. Trajectoires de douleur, de fonction physique, de vitalité et de santé mentale sur cinq ans de suivi des patients inclus dans la cohorte KHOALA**

Un article scientifique relatif à cet axe d'étude est actuellement en cours de rédaction.

Ebauche d'article

Wieczorek M, Rotonda C, Omorou A, Coste J, Pouchot J, Saraux A, Guillemin F, Rat AC. Prognostic role of baseline physical activity components on pain, physical function, vitality and mental health trajectories in French individuals with symptomatic lower-limb osteoarthritis.

**Prognostic role of baseline physical activity components on pain, physical function, vitality and mental health trajectories in French individuals with symptomatic lower-limb osteoarthritis**

Maud Wiecezorek <sup>a\*</sup>, Christine Rotonda <sup>a</sup>, Abdou Omorou <sup>a,b</sup>, Joel Coste <sup>c</sup>, Jacques Pouchot <sup>d</sup>, Alain Saraux <sup>e,f</sup>, Francis Guillemin <sup>a,b</sup>, Anne-Christine Rat <sup>a,g</sup>

<sup>a</sup> Université de Lorraine, EA4360 Apemac, Nancy, France

<sup>b</sup> Inserm, CHRU Nancy, Université de Lorraine, CIC-1433 Epidémiologie Clinique, Nancy, France

<sup>c</sup> Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôtel Dieu, Biostatistics and Epidemiology Unit, Paris, France

<sup>d</sup> Assistance publique-Hôpitaux de Paris, European Georges Pompidou Hospital, Department of Internal Medicine, Paris, France

<sup>e</sup> Rheumatology department, Centre National de Référence des Maladies Auto-Immunes Rares (CERAINO), Cavale Blanche University Hospital, Brest, France

<sup>f</sup> UMR 1227, Lymphocytes B et Autoimmunité, Université de Brest, Inserm, CHU Brest, LabEx IGO, Brest, France

<sup>g</sup> CHU Caen, Department of Rheumatology, Caen, France

\* Corresponding author: Maud Wiecezorek

EA4360 Apemac

Faculty of Medicine,

9 avenue Forêt de Haye,

F-54505 Vandoeuvre-lès-Nancy

Tel: +00 33 (0) 3 72 74 62 13

Fax: +00 33 (0) 3 72 74 62 04

E-mail address: [maud.wieczorek@univ-lorraine.fr](mailto:maud.wieczorek@univ-lorraine.fr)

## **Abstract**

**Objectives:** The aims of this study were to identify homogeneous subgroups of knee and/or hip OA patients with distinct trajectories of pain, physical function (PF), vitality (VT) and mental composite scores (MCS) over five years and to determine the baseline physical activity (PA) components associated with these trajectories and the occurrence of arthroplasty.

**Design:** We used data from the KHOALA cohort, a French population-based cohort of 878 patients with symptomatic knee and/or hip OA. Pain, PF, VT and MCS were measured annually over five years with the SF-36 questionnaire while PA components were measured with the Modifiable Activity Questionnaire. Latent class growth analyses (LCGA) were used to identify homogeneous subgroups with distinct trajectories. Adjusted multinomial and binary logistic regressions were performed to identify the predictive PA components associated with each trajectory and the occurrence of arthroplasty.

**Results:** LCGA revealed four trajectories of pain, four of PF, three of VT and five of MCS. Multinomial logistic regressions revealed the prognostic role of low-intensity PA and non-weight-bearing exercises on the belonging to “moderate functional limitations” and “severe functional limitations” trajectories, respectively. Low-duration PA was associated with belonging to the “fairly impaired mental health” group.

**Conclusion:** Our analyses highlighted the prognostic role of baseline PA type and intensity on belonging to a particular physical function and baseline weekly duration of PA was associated with mental health trajectories. None of the baseline PA components were prognostic of the belonging to any pain and vitality trajectories and of the occurrence of hip or knee arthroplasty.

Abstract word count: 250

## **Introduction**

Physical activity (PA) can be defined as "any body movement produced by skeletal muscles that results in energy expenditure" (1). Physical activity generally includes exercise, sports and physical activities related to daily living, work, recreation and active transportation.

Regular physical activity is increasingly encouraged among people with rheumatism and musculoskeletal diseases (2). Its promotion should be an integral part of the management of patients with osteoarthritis and individual adaptations, based on a comprehensive assessment of physical, social and psychological factors (including fatigue, pain, depression, etc.) should be made.

PA is a multidimensional and complex behaviour. The frequency, intensity, duration and type of physical activity are the four components of PA that are often described (3). Even if PA has a positive or negative impact on pain and physical function, not all components may have the same effects (4). Despite extensive literature on the impact of overall PA (aerobic, aquatic, land-based exercise, etc.) on pain and physical function, few studies have examined the specific effects of each component separately in osteoarthritis (OA) patients (5). A recent systematic review highlighted the lack of evidence to determine the effect of different types of exercise program intensity (6). The authors also emphasized the importance of performing additional studies to establish the minimum intensity of exercise programs necessary for the clinical effect and the maximum intensity that OA patients could tolerate (6). In addition, knowledge about the prognostic role of PA components in the evolution of fatigue and mental health in OA patients remains limited. A few recent studies have shown that a variety of physical exercises significantly reduced fatigue in the short and long terms (7–9). Light exercises such as walking, chair yoga and Tai Chi were effective in reducing fatigue immediately after the session, but had no long-term effect on fatigue (8–10). Conversely, moderate aerobic exercise, such as an aquatic dance program (7), resulted in a sustained

reduction in fatigue for three months. Finally, our systematic review focusing on trajectory analysis of clinical outcomes in knee and hip OA did not reveal the existence of studies on the prognostic role of PA, much less its components, on belonging to a particular trajectory of symptoms (11).

Thus, the aims of this study were to identify homogeneous subgroups of knee and/or hip OA patients with distinct trajectories of pain, physical function (PF), vitality (VT) and mental composite scores (MCS) over time and to determine the baseline PA components associated with these trajectories. Our second aim was to examine the prognostic role of each baseline PA components on the occurrence of arthroplasty at five years.

## **Methods**

### *Patients and design*

We used data from the Knee and Hip Osteoarthritis Long-term Assessment (KHOALA) cohort study, which is a population-based French cohort of 878 patients with symptomatic knee and/or hip OA. Inclusion criteria were both genders, age from 40 to 75, confirmed symptomatic hip and/or knee OA fulfilling the American College of Rheumatology criteria and Kellgren and Lawrence (KL) radiologic stage  $\geq 2$ . Non-inclusion criteria were previous arthroplasty of the symptomatic joint, previous osteotomy, severe comorbidity leading to meaningful deterioration of quality of life, and other joint disease (12).

Patients were followed annually; they completed mailed self-administered questionnaires every year and underwent a medical examination at baseline and at years 3 and 5.

Written informed consent before inclusion in the study was provided by all patients.

Approval for this cohort was obtained from the ethics committee CPP Est III and the study is registered at ClinicalTrials.gov (no. NCT00481338).

### *Measurements*

#### *Study outcomes*

For the present study, the follow-up data over five years were used.

Pain, PF, vitality and mental health were measured by using the Medical Outcomes Study Short Form (36) (SF-36) (13). The bodily pain subscale assesses pain severity and pain interference with usual roles while physical functioning covers limitations in daily life due to health problems. The vitality subscale assesses energy levels and fatigue. Mental composite score, which is one of the two aggregates of the eight SF-36 dimensions, was used to assess mental health.

Scores were normalized for each dimension and range from 0 to 100, with lower scores indicating greater pain and functional limitations, lower vitality and poorer mental health.

#### *Baseline covariates*

Baseline PA intensity (in Metabolic Equivalent of Task), frequency (times per week), duration (hours per week) and type (weight-bearing or not) were assessed by the Modifiable Activity Questionnaire (14).

Other baseline data were collected on participant characteristics (age, sex, weight, height, education level, occupation, and marital status), inclusion joint (hip, knee, hip and knee) and disease duration. The radiological severity of OA was assessed by KL grades (15).

Comorbidities were assessed by the Functional Comorbidity Index (FCI) (16), which was specifically developed to assess the impact of comorbidities on the physical dimension of quality of life. Psychological condition was measured with the General Health Questionnaire (GHQ-28), a low score indicates high psychosocial distress (17). Social support was assessed by the OAKHQOL questionnaire, higher scores reflecting good social support (18).

#### *Knee and hip arthroplasty*

Patients were asked if they underwent total knee arthroplasty (TKA) and/or total hip arthroplasty (THA) during the past year, at every follow-up time. Events declared by patients



were cross-validated with data concerning their past hospitalizations and with their radiographies.

#### *Statistical analysis*

Patients with at least two available bodily pain, PF, vitality and mental composite summary measures were included in the analyses to be able to model trajectories. Post-surgery scores of patients who underwent TKA or THA during the 5-year follow-up were coded as missing.

The occurrence of arthroplasty was considered as the end of progression of the disease for the operated joint and therefore, scores collected after surgery were censored.

Latent class growth analyses (LCGA) were used to identify homogeneous subgroups with distinct trajectories of pain, physical function, vitality and mental health. This technique uncovers heterogeneity in a population and makes it possible to distinguish distinct subgroups of individuals who are similar in their growth longitudinal trajectories (19,20). For each outcome, up to five groups with intercept only, linear, quadratic and cubic trajectories were modelled.

The selection of the optimal models was based on minimization of the Bayesian information criterion (BIC), the proportion of patients in each trajectory group (> 5% of the total sample) and the statistical significance of the equation modeled.

Posterior group-membership probabilities were used to assess the model fit (21). For a specific individual, the posterior group-membership probability measures likelihood of each person's assignment to one of the trajectories generated. Ideally, this probability must be close to 1. Nagin et al. (21) suggested that the average posterior probability in each trajectory should be at least 0.7 to indicate good classification.

Multivariable multinomial logistic regressions were performed to identify the prognostic baseline PA components associated with each trajectory. They were adjusted for sex, age,

body mass index, number of comorbidities, disease duration, baseline PA components (and for vitality and mental composite scores for pain and physical function only).

A binary logistic regression adjusted for sex, age, body mass index, number of comorbidities, disease duration, baseline PA components, vitality and mental composite scores was used to assess the prognostic role of a particular PA component on the occurrence of arthroplasty over five years.

Statistical analyses involved using SAS v9.4. The overall significance level was set to 0.05 for all the analyses.

## **Results**

### *Study populations*

Of the 878 included in the KHOALA cohort, one subject who underwent unicompartmental knee arthroplasty was excluded from the analyses.

For each subscale, characteristics of included and excluded subjects are described in Supplementary Material (Tables S1, S2, S3, S4). Overall, excluded subjects were more likely to have a higher KL grade, lower pain scores, lower physical function scores and lower vitality scores than subjects included in the analyses. At 5 years, 129 (16.0%) individuals included in the KHOALA cohort underwent THA or TKA.

### *Pain, physical function, vitality and mental health trajectories*

Pain and physical function trajectories have already been described elsewhere (22). LCGA revealed four distinct stable trajectories of pain: “no pain” (N=78, 9.7%), “mild pain” (N=241, 29.9%), “moderate pain” (N=356, 44.1%), and “severe pain” (N=132, 16.4%) (Figure S1).

For physical function, four distinct linear and stable trajectories were identified: “no functional limitations” (N=249, 30.9%), “low functional limitations” (N=250, 31.0%), “moderate functional limitations” (N=213, 26.4%), “severe functional limitations” (N=95, 11.8%) (Figure S2).

Three groups of trajectories were identified for the vitality subscale: “high vitality” (N=145, 18.0%), “moderate vitality” (N=440, 54.5%) and “low vitality” (N=222, 27.5%) (Figure S3).

For mental composite scores, five subgroups were identified according our selection criteria: “good mental health” (N=116, 14.5%), “fairly good mental health” (N=262, 32.8%), “fairly impaired mental health” (N=189, 23.7%), “impaired mental health” (N=183, 22.9%), “very impaired mental health” (N=48, 6.0%) (Figure S4).

All models showed excellent performance on the test of adequacy. More details about adequacy are provided in Tables S5, S6, S7 and S8. Characteristics of individuals included in each subgroup are detailed in Tables 1, 2, 3 and 4.

*Prognostic role of baseline PA components on outcomes trajectories (Tables 5, 6, 7,8)*

Multinomial logistic regressions revealed that subjects included in the “moderate functional limitations” trajectory were more likely to practice a low-intensity PA, compared to the “no functional limitations” group (Odds ratio [OR] = 0.67; 95% Confidence Interval [CI] = 0.46-0.99). Type of PA was also associated with the four physical function trajectories. Individuals included in the “severe functional limitations” trajectory were five times more likely to practice non-weight-bearing exercises (OR = 4.88; 95% CI = 1.74-13.7). Weekly duration of PA had a significant prognostic role on mental health trajectories. Individuals who belonged to the “fairly impaired mental health” (OR = 0.93; 95% CI = 0.86-0.99) and “fairly good

mental health” (OR = 0.94, 95% CI = 0.88-0.99) groups were more likely to practice a low-duration PA, compared to the “good mental health” group.

We did not find any predictive role for any of the baseline PA components on belonging to a particular trajectory of pain and vitality.

*Prognostic role of PA components on the occurrence of arthroplasty (Table 9)*

None of the baseline PA components were prognostic for the occurrence of hip or knee arthroplasty over 5 years of follow-up.

## **Discussion**

This study identified homogeneous subgroups of patients with symptomatic knee and/or hip OA with distinct trajectories of pain, physical function, vitality and mental health over five years of follow-up. These trajectories were quite stable, showing no significant improvement or worsening over time. We did not identify any association between weekly physical activity frequency and the belonging to the trajectories for the four outcomes. None of the baseline PA components were prognostic of the belonging to any pain and vitality trajectories and of the occurrence of hip or knee arthroplasty. Our analyses highlighted the prognostic role of baseline PA type and intensity on belonging to a particular physical function and baseline weekly duration of PA was associated with mental health trajectories.

These results are partly in accordance with the literature. In a recent systematic review (23), the authors concluded with a low level of evidence that low levels of PA were associated with increased functional limitations in patients with hip OA. Our results were consistent showing an association between low-intensity PA and moderate functional limitations, when compared with a “no functional limitation” group of subjects. However, in the same review, low levels of PA were associated with increased pain with a low level of evidence while we could not highlight the prognostic role of any PA component on pain trajectories in our study.

The originality of our approach, which is one of the strength of this study, could explain these discrepancies. To our knowledge, our study is the first to focus on the prognostic role of each PA components in homogeneous subgroups of OA patients included in a population-based cohort. Despite these strengths, our study has some limitations. Although the Modifiable Activity Questionnaire is a valid and reliable instrument in French (14), it would be interesting to supplement the assessment of PA with objective measures, obtained from devices like pedometers or accelerometers. They have the advantage of being more sensitive to the detection of small variations in practices (24) and they make it possible to detect movements in different planes (vertical, horizontal, oblique...) (25) while responses to questionnaires could be influenced by memory bias. The complexity of physical activity behaviours implies the need for more comprehensive measurements by combining objective and subjective (self-administered questionnaires) methods which provides different types of information (26). However, the study design and our large sample size would have made the use of electronic measurement devices complicated. The second limitation is the possible existence of a reverse causality bias (27). We found that individuals included in the “severe functional limitations” trajectory were five times more likely to practice non-weight-bearing exercises, compared to the “no functional limitation” group. Similarly, subjects included in the “moderate functional limitations” trajectory were more likely to practice a low-intensity PA, compared to the “no functional limitations” group. Nevertheless, the presence of such associations does not imply causality. Indeed, it remains unclear if subjects with severe limitations practice non-weight-bearing activities because of their limitations or if non-weight-bearing exercises cause more severe functional limitations. Thus, the potential benefit of prescribing low intensity and weight-bearing PA in order to reduce OA-related disability is uncertain (28).

The lack of a prognostic role for the components of physical activity in our study does not call into question the beneficial effects of physical activity in patients with lower-limb OA. The practice of even minimal physical activity is obviously essential for, notably, reducing risk of cardiovascular disease in these patients (29). Despite pain and functional limitations, patients should be as active as possible even they could not reach minimum recommended PA levels (30). This could be important because a recent systematic review found that patients with OA had a prevalence of cardiovascular disease (all combined) of 38.4% (95% confidence interval [CI]: 37.2-39.6) and three times higher risk of heart failure (relative risk [RR] = 2.80; 95% CI: 2.25-3.49) or cardiac ischemia (RR = 1.78; 95% CI: 1.18-2.69), compared to patients without OA (31). In addition to its cardiovascular benefits, PA also has a psychosocial benefit (32). Thus, PA could be an important lever in the management of quality of life in OA patients.

In conclusion, LCGA identified four trajectories of pain, four of physical function, three of vitality and five of mental composite scores. Our analyses highlighted the prognostic role of baseline PA type and intensity on belonging to a particular physical function and baseline weekly duration of PA was associated with mental health trajectories. None of the baseline PA components were prognostic of the belonging to any pain and vitality trajectories and of the occurrence of hip or knee arthroplasty. The lack of a prognostic role for the components of physical activity in our study does not call into question the beneficial effects of physical activity in patients with lower-limb OA, notably for reducing risk of cardiovascular disease in these patients.

## References

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Health Rep* 1974-. 1985;100(2):126–31.
2. Osthoff A-KR, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1251–60.
3. Barisic A, Leatherdale ST, Kreiger N. Importance of frequency, intensity, time and type (FITT) in physical activity assessment for epidemiological research. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 2011;102(3):174–5.
4. Verweij LM, van Schoor NM, Dekker J, Visser M. Distinguishing four components underlying physical activity: a new approach to using physical activity questionnaire data in old age. *BMC Geriatr [Internet]*. 2010 May 3 [cited 2019 Oct 2];10(1). Available from: [object Object]
5. Bruyere O. Both weight-bearing and non-weight-bearing exercise improved function in patients with knee osteoarthritis. *Evid Based Med*. 2009 Nov 30;14(6):178–178.
6. Regnaud J-P, Lefevre-Colau M-M, Trinquart L, Nguyen C, Boutron I, Brosseau L, et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 29;(10):CD010203.
7. Casilda-López J, Valenza MC, Cabrera-Martos I, Díaz-Pelegrina A, Moreno-Ramírez MP, Valenza-Demet G. Effects of a dance-based aquatic exercise program in obese postmenopausal women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. 2017 Jul;24(7):768–73.
8. Park J, McCaffrey R, Newman D, Liehr P, Ouslander JG. A Pilot Randomized Controlled Trial of the Effects of Chair Yoga on Pain and Physical Function Among Community-Dwelling Older Adults With Lower Extremity Osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Mar;65(3):592–7.
9. Wyatt B, Mingo CA, Waterman MB, White P, Cleveland RJ, Callahan LF. Impact of the Arthritis Foundation's Walk With Ease Program on arthritis symptoms in African Americans. *Prev Chronic Dis*. 2014 Nov 13;11:E199.
10. Yip Y-B, Sit JW, Wong DYS, Chong SYC, Chung L-H. A 1-year follow-up of an experimental study of a self-management arthritis programme with an added exercise component of clients with osteoarthritis of the knee. *Psychol Health Med*. 2008 Aug;13(4):402–14.
11. Wiecek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned from trajectory analysis of clinical outcomes in knee and hip osteoarthritis before surgery? *Arthritis Care Res*. 2019 Sep 17;
12. Guillemin F, Rat A-C, Roux CH, Fautrel B, Mazieres B, Chevalier X, et al. The KHOALA cohort of knee and hip osteoarthritis in France. *Joint Bone Spine*. 2012 Dec;79(6):597–603.

13. Ware JE, Kosinski M. SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1. QualityMetric; 2001. 252 p.
14. Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F, Essermeant L, Fontvieille AM, Galan P, et al. Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Jun;32(6):1119–24.
15. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):494–502.
16. Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol.* 2005 Jun;58(6):595–602.
17. de Mont-Marin F, Hardy P, Lépine JP, Halfon P, Féline A. [Validation of a French version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a diabetic population]. *L'Encéphale.* 1993 Aug;19(4):293–301.
18. Rat A-C, Coste J, Pouchot J, Baumann M, Spitz E, Retel-Rude N, et al. OAKHQOL: A new instrument to measure quality of life in knee and hip osteoarthritis. *J Clin Epidemiol.* 2005 Jan;58(1):47–55.
19. Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *Sociol Methods Res.* 2001 Feb 1;29(3):374–93.
20. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6(1):109–38.
21. Nagin D. Group-Based Modeling of Development. Harvard University Press; 2005. 226 p.
22. Wiecek M, Rotonda C, Coste J, Pouchot J, Saraux A, Guillemin F, et al. Trajectory analysis combining pain and physical function in individuals with knee and hip osteoarthritis: results from the French KHOALA cohort. *En Révis.*
23. de Rooij M, Leeden M, Heymans M, Holla J, Häkkinen A, Lems W, et al. Course and predictors of pain and physical functioning in patients with hip osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2016;48(3):245–52.
24. Ng AV, Kent-Braun JA. Quantitation of lower physical activity in persons with multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc.* 1997 Apr;29(4):517–23.
25. Chen KY, Bassett DR. The Technology of Accelerometry-Based Activity Monitors: Current and Future. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Nov;37(Supplement):S490–500.
26. Troiano RP, Gabriel KKP, Welk GJ, Owen N, Sternfeld B. Reported physical activity and sedentary behavior: why do you ask? *J Phys Act Health.* 2012;9(Suppl):NaN-NaN.
27. Gerstman BB. *Epidemiology Kept Simple: An Introduction to Traditional and Modern Epidemiology.* John Wiley & Sons; 2003. 440 p.
28. Elkins M. Light intensity physical activity is associated with lower disability in adults with or at risk of knee osteoarthritis. *J Physiother.* 2014 Sep;60(3):163-.



29. Curtis GL, Chughtai M, Khlopas A, Newman JM, Khan R, Shaffiy S, et al. Impact of Physical Activity in Cardiovascular and Musculoskeletal Health: Can Motion Be Medicine? *J Clin Med Res.* 2017;9(5):375–81.
30. Dunlop DD, Song J, Semanik PA, Sharma L, Chang RW. Physical activity levels and functional performance in the osteoarthritis initiative: a graded relationship. *Arthritis Rheum.* 2011 Jan;63(1):127–36.
31. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):938–46.
32. Hurley MV, Mitchell HL, Walsh N. In Osteoarthritis, the Psychosocial Benefits of Exercise Are as Important as Physiological Improvements. *Exerc Sport Sci Rev.* 2003 Jul;31(3):138–43.

Table 1. Baseline characteristics of the individuals included in the pain trajectories

	<b>Group 1 (N=132; 16.4%)</b>	<b>Group 2 (N=356; 44.1%)</b>	<b>Group 3 (N=241; 29.9%)</b>	<b>Group 4 (N=78; 9.7%)</b>
<b>Age (years)</b>	62.61 (8.42)	62.74 (8.23)	61.05 (8.64)	59.44 (8.67)
<b>Sex, n (%)</b>				
<b>Male</b>	19 (7.57)	94 (37.45)	98 (39.04)	40 (15.94)
<b>Female</b>	113 (20.32)	262 (47.12)	143 (25.72)	38 (6.83)
<b>Education level, n (%)</b>				
<b>Primary</b>	44 (23.91)	90 (48.91)	39 (21.20)	11 (5.98)
<b>Secondary</b>	71 (17.15)	193 (46.62)	117 (28.26)	33 (7.97)
<b>University</b>	16 (7.80)	71 (34.63)	84 (40.98)	34 (16.59)
<b>Marital status, n (%)</b>				
<b>Single</b>	49 (19.44)	112 (44.44)	75 (29.76)	16 (6.35)
<b>Not single</b>	83 (15.04)	242 (43.84)	165 (29.89)	62 (11.23)
<b>Occupation, n (%)</b>				
<b>Retired</b>	88 (17.60)	233 (46.60)	138 (27.60)	41 (8.20)
<b>Not retired</b>	43 (14.14)	122 (40.13)	103 (33.88)	36 (11.84)
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31.26 (6.31)	30.16 (6.01)	27.59 (4.86)	27.49 (5.39)
<b>Joint, n (%)</b>				
<b>Knee</b>	97 (17.23)	245 (43.52)	162 (28.77)	59 (10.48)
<b>Hip</b>	27 (13.37)	90 (44.55)	67 (33.17)	18 (8.91)
<b>Knee and hip</b>	8 (19.05)	21 (50.00)	12 (28.57)	1 (2.38)
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>				
<b>2</b>	62 (14.55)	175 (41.08)	143 (33.57)	46 (10.80)
<b>3</b>	45 (19.57)	96 (41.74)	64 (27.83)	25 (10.87)
<b>4</b>	25 (16.56)	85 (56.29)	34 (22.52)	7 (4.64)
<b>Disease duration (years)</b>	9.97 (7.69)	8.98 (7.99)	9.49 (8.90)	6.95 (6.69)
<b>Functional Comorbidity Index</b>	4.04 (1.74)	3.21 (1.57)	2.51 (1.21)	2.21 (1.26)
<b>Depression, n (%)</b>				
<b>Yes</b>	38 (37.25)	46 (45.10)	13 (12.75)	5 (4.90)
<b>No</b>	94 (13.33)	310 (43.97)	228 (32.34)	73 (10.35)
<b>Back pain, n (%)</b>				
<b>Yes</b>	87 (20.33)	204 (47.66)	111 (25.93)	26 (6.07)
<b>No</b>	45 (11.87)	152 (40.11)	130 (34.30)	52 (13.72)
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>	29.80 (11.75)	45.48 (12.62)	63.82 (15.18)	79.52 (13.07)
<b>SF-36 Physical function score (0-100)</b>	42.97 (22.28)	59.82 (20.37)	78.32 (13.35)	85.71(13.09)
<b>SF-36 Vitality score (0-100)</b>	36.89 (15.03)	49.65 (16.07)	59.78 (14.12)	66.18 (14.48)
<b>SF-36 Mental composite score (0-100)</b>	38.48 (11.42)	45.50 (10.71)	48.93 (9.64)	52.49 (7.35)
<b>Physical activity intensity (MET)</b>	4.04 (0.75)	4.03 (0.63)	4.31 (0.88)	4.51 (1.01)
<b>Weekly physical activity duration (hours)</b>	3.17 (4.59)	4.36 (4.94)	3.62 (3.92)	4.48 (4.31)
<b>Weekly physical frequency (times)</b>	3.95 (3.63)	4.41 (3.71)	4.26 (3.41)	4.25 (3.22)
<b>Type of physical activity, n (%)</b>				
<b>Weight-bearing</b>	25 (8.56)	115 (39.38)	111 (38.01)	41 (14.04)
<b>Non weight-bearing</b>	77 (18.03)	202 (47.31)	117 (27.40)	31 (7.26)
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>	64.32 (14.57)	73.54 (12.12)	78.92 (10.45)	82.19 (7.08)
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>	57.62 (22.64)	55.20 (24.79)	59.53 (27.28)	60.96 (30.98)

Values are presented as mean (SD) unless otherwise indicated

Group 1: “severe pain” (N=132, 16.4%); Group 2: “moderate pain” (N=356, 44.1%); Group 3: “mild pain” (N=241, 29.9%); Group 4: “no pain” (N=78, 9.7%)

SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36; MET, Metabolic Equivalent of Task; GHQ, General Health Questionnaire; OAKHQOL, OsteoArthritis Knee and Hip Quality Of Life

Table 2. Baseline characteristics of the individuals included in the physical function trajectories

	<b>Group 1 (N=95; 11.8%)</b>	<b>Group 2 (N=213; 26.4%)</b>	<b>Group 3 (N=250; 31.0%)</b>	<b>Group 4 (N=249; 30.9%)</b>
<b>Age (years)</b>	64.80 (8.24)	62.69 (7.95)	62.06 (8.87)	59.62 (8.13)
<b>Sex, n (%)</b>				
<b>Male</b>	11 (4.38)	44 (17.53)	85 (33.86)	111 (44.22)
<b>Female</b>	97 (17.45)	175 (31.47)	164 (29.50)	120 (21.58)
<b>Education level, n (%)</b>				
<b>Primary</b>	46 (25.00)	53 (28.80)	52 (28.26)	33 (17.93)
<b>Secondary</b>	56 (13.53)	123 (29.71)	128 (30.92)	107 (25.85)
<b>University</b>	6 (2.93)	42 (20.49)	66 (32.20)	91 (44.39)
<b>Marital status, n (%)</b>				
<b>Single</b>	41 (16.27)	68 (26.98)	91 (36.11)	52 (20.63)
<b>Not single</b>	66 (11.96)	150 (27.17)	158 (28.62)	178 (32.25)
<b>Occupation, n (%)</b>				
<b>Retired</b>	75 (15.00)	146 (29.20)	158 (31.60)	121 (24.20)
<b>Not retired</b>	32 (10.53)	73 (24.01)	91 (29.93)	108 (35.53)
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33.15 (6.90)	30.40 (5.81)	29.18 (5.76)	26.63 (3.89)
<b>Joint, n (%)</b>				
<b>Knee</b>	78 (13.85)	158 (28.06)	178 (31.62)	149 (26.47)
<b>Hip</b>	20 (9.90)	50 (24.75)	58 (28.71)	74 (36.63)
<b>Knee and hip</b>	10 (23.81)	11 (26.19)	13 (30.95)	8 (19.05)
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>				
<b>2</b>	48 (11.27)	101 (23.71)	133 (31.22)	144 (33.80)
<b>3</b>	28 (12.17)	70 (30.43)	72 (31.30)	60 (26.09)
<b>4</b>	32 (21.19)	48 (31.79)	44 (29.14)	27 (17.88)
<b>Disease duration (years)</b>	9.24 (7.79)	8.81 (7.36)	10.06 (9.14)	8.26 (7.78)
<b>Functional Comorbidity Index</b>	4.28 (1.76)	3.41 (1.61)	2.83 (1.33)	2.33 (1.24)
<b>Depression, n (%)</b>				
<b>Yes</b>	23 (22.55)	40 (39.22)	25 (24.51)	14 (13.73)
<b>No</b>	85 (12.06)	179 (25.39)	224 (31.77)	217 (30.78)
<b>Back pain, n (%)</b>				
<b>Yes</b>	80 (18.69)	125 (29.21)	115 (26.87)	108 (25.23)
<b>No</b>	28 (7.39)	94 (24.80)	134 (35.36)	123 (32.45)
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>	33.94 (13.64)	42.95 (15.41)	53.38 (16.63)	66.62 (17.79)
<b>SF-36 Physical function score (0-100)</b>	30.82 (16.11)	53.66 (16.65)	70.87 (12.73)	85.97 (10.54)
<b>SF-36 Vitality score (0-100)</b>	36.67 (15.47)	48.25 (16.86)	53.24 (14.78)	62.21 (15.14)
<b>SF-36 Mental composite score (0-100)</b>	40.85 (10.81)	43.77 (12.01)	46.52 (10.35)	50.25 (8.92)
<b>Physical activity intensity (MET)</b>	3.77 (0.42)	3.99 (0.65)	4.12 (0.69)	4.53 (0.96)
<b>Weekly physical activity duration (hours)</b>	3.40 (4.20)	4.12 (4.89)	3.92 (4.74)	4.06 (4.10)
<b>Weekly physical frequency (times)</b>	3.24 (3.04)	4.66 (4.11)	4.32 (3.34)	4.28 (3.35)
<b>Type of physical activity, n (%)</b>				
<b>Weight-bearing</b>	10 (3.42)	62 (21.23)	90 (30.82)	130 (44.52)
<b>Non weight-bearing</b>	66 (15.46)	133 (31.15)	141 (33.02)	87 (20.37)
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>	67.96 (13.42)	71.22 (14.26)	75.39 (11.90)	79.79 (9.47)
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>	55.93 (22.60)	57.44 (24.87)	56.69 (26.36)	58.97 (27.86)

Values are presented as mean (SD) unless otherwise indicated

Group 1: “severe functional limitations” (N=95, 11.8%); Group 2: “moderate functional limitations”(N=213, 26.4%); Group 3: “low functional limitations” (N=250, 31.0%); Group 4: “no functional limitations” (N=249, 30.9%),

SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36; MET, Metabolic Equivalent of Task; GHQ, General Health Questionnaire; OAKHQOL, OsteoArthritis Knee and Hip Quality Of Life

Table 3. Baseline characteristics of the individuals included in the vitality trajectories

	<b>Group 1</b> <b>(N=222; 27.5%)</b>	<b>Group 2</b> <b>(N=440; 54.5%)</b>	<b>Group 3</b> <b>(N=145; 18.0%)</b>
<b>Age (years)</b>	62.63 (8.91)	62.07 (8.22)	60.20 (8.47)
<b>Sex, n (%)</b>			
<b>Male</b>	42 (16.80)	143 (57.20)	65 (26.00)
<b>Female</b>	180 (32.32)	297 (53.32)	80 (14.36)
<b>Education level, n (%)</b>			
<b>Primary</b>	67 (36.41)	103 (55.98)	14 (7.61)
<b>Secondary</b>	120 (29.06)	227 (54.96)	66 (15.98)
<b>University</b>	32 (15.53)	109 (52.91)	65 (31.55)
<b>Marital status, n (%)</b>			
<b>Single</b>	81 (32.40)	130 (52.00)	39 (15.60)
<b>Not single</b>	138 (24.95)	310 (56.06)	105 (18.99)
<b>Occupation, n (%)</b>			
<b>Retired</b>	140 (28.06)	277 (55.51)	82 (16.43)
<b>Not retired</b>	80 (26.23)	163 (53.44)	62 (20.33)
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.57 (6.09)	29.31 (5.83)	27.47 (5.08)
<b>Joint, n (%)</b>			
<b>Knee</b>	154 (27.35)	309 (54.88)	100 (17.76)
<b>Hip</b>	55 (27.23)	110 (54.46)	37 (18.32)
<b>Knee and hip</b>	13 (30.95)	21 (50.00)	8 (19.05)
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>			
<b>2</b>	126 (29.65)	232 (54.59)	67 (15.76)
<b>3</b>	57 (24.89)	130 (56.77)	42 (18.34)
<b>4</b>	39 (25.49)	78 (50.98)	36 (23.53)
<b>Disease duration (years)</b>	9.07 (7.41)	8.89 (8.12)	10.04 (9.33)
<b>Functional Comorbidity Index</b>	3.96 (1.73)	2.85 (1.43)	2.21 (1.07)
<b>Depression, n (%)</b>			
<b>Yes</b>	61 (58.65)	41 (39.42)	2 (1.92)
<b>No</b>	161 (22.90)	399 (56.76)	143 (20.34)
<b>Back pain, n (%)</b>			
<b>Yes</b>	151 (35.28)	223 (52.10)	54 (12.62)
<b>No</b>	71 (18.73)	217 (57.26)	91 (24.01)
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>	39.26 (15.89)	53.72 (19.21)	63.99 (17.15)
<b>SF-36 Physical function score (0-100)</b>	48.76 (23.87)	68.52 (19.75)	78.92 (14.77)
<b>SF-36 Vitality score (0-100)</b>	33.34 (11.85)	54.51 (10.88)	73.08 (11.79)
<b>SF-36 Mental composite score (0-100)</b>	36.08 (9.90)	47.64 (8.70)	55.78 (6.43)
<b>Physical activity intensity (MET)</b>	3.98 (0.68)	4.17 (0.77)	4.42 (0.94)
<b>Weekly physical activity duration (hours)</b>	3.17 (3.86)	4.07 (4.58)	4.66 (5.02)
<b>Weekly physical frequency (times)</b>	4.14 (3.71)	4.19 (3.43)	4.70 (3.70)
<b>Type of physical activity, n (%)</b>			
<b>Weight-bearing</b>	52 (17.81)	169 (57.88)	71 (24.32)
<b>Non weight-bearing</b>	128 (29.98)	233 (54.57)	66 (15.46)
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>	63.43 (14.05)	76.870 (9.98)	83.81 (6.24)
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>	52.48 (23.23)	58.04 (26.37)	62.00 (27.35)

Values are presented as mean (SD) unless otherwise indicated

Group 1: “low vitality” (N=222, 27.5%); Group 2: “moderate vitality” (N=440, 54.5%); Group 3: “high vitality” (N=145, 18.0%)

SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36; MET, Metabolic Equivalent of Task; GHQ, General Health Questionnaire; OAKHQOL, OsteoArthritis Knee and Hip Quality Of Life

Table 4. Baseline characteristics of the individuals included in the mental health trajectories

	<b>Group 1 (N=48; 6.0%)</b>	<b>Group 2 (N=183; 22.9%)</b>	<b>Group 3 (N=189; 23.7%)</b>	<b>Group 4 (N=262; 32.8%)</b>	<b>Group 5 (N=116; 14.5%)</b>
<b>Age (years)</b>	61.69 (8.76)	63.42 (8.37)	61.42 (8.90)	61.41 (8.42)	61.31 (8.02)
<b>Sex, n (%)</b>					
<b>Male</b>	5 (2.01)	37 (14.86)	51 (20.48)	107 (42.97)	49 (19.68)
<b>Female</b>	43 (7.83)	146 (26.59)	138 (25.14)	155 (28.23)	67 (12.20)
<b>Education level, n (%)</b>					
<b>Primary</b>	14 (7.87)	55 (30.90)	46 (25.84)	47 (26.40)	16 (8.99)
<b>Secondary</b>	26 (6.33)	96 (23.36)	91 (22.14)	143 (34.79)	55 (13.38)
<b>University</b>	8 (3.90)	31 (15.12)	50 (24.39)	71 (34.63)	45 (21.95)
<b>Marital status, n (%)</b>					
<b>Single</b>	20 (8.06)	70 (28.23)	55 (22.18)	78 (31.45)	25 (10.08)
<b>Not single</b>	28 (5.12)	112 (20.48)	134 (24.50)	183 (33.46)	90 (16.45)
<b>Occupation, n (%)</b>					
<b>Retired</b>	27 (5.48)	124 (25.15)	114 (23.12)	155 (31.44)	73 (14.81)
<b>Not retired</b>	21 (6.93)	58 (19.14)	75 (24.75)	107 (35.31)	42 (13.86)
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30.89 (6.54)	29.81 (5.63)	29.43 (6.18)	28.83 (5.57)	28.54 (5.70)
<b>Joint, n (%)</b>					
<b>Knee</b>	36 (6.47)	130 (23.38)	127 (22.84)	180 (32.37)	83 (14.93)
<b>Hip</b>	10 (5.00)	42 (21.00)	51 (25.50)	68 (34.00)	29 (14.50)
<b>Knee and hip</b>	2 (4.76)	11 (26.19)	11 (26.19)	14 (33.33)	4 (9.52)
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>					
<b>2</b>	27 (6.38)	105 (24.82)	111 (26.24)	131 30.97	49 11.58
<b>3</b>	14 (6.14)	51 (22.37)	45 (19.74)	79 34.65	39 17.11
<b>4</b>	7 (4.76)	27 (18.37)	33 (22.45)	52 35.37	28 19.05
<b>Disease duration (years)</b>	9.81 (7.39)	9.28 (7.99)	8.76 (8.08)	8.97 (8.07)	9.71 (9.10)
<b>Functional Comorbidity Index</b>	4.23 (1.64)	3.66 (1.76)	3.01 (1.57)	2.70 (1.32)	2.33 (1.13)
<b>Depression, n (%)</b>					
<b>Yes</b>	20 (20.41)	44 (44.90)	19 (19.39)	15 (15.31)	0 (0.00)
<b>No</b>	28 (4.00)	139 (19.86)	170 (24.29)	247 (35.29)	116 (16.57)
<b>Back pain, n (%)</b>					
<b>Yes</b>	34 (8.02)	116 (27.36)	100 (23.58)	134 (31.60)	40 (9.43)
<b>No</b>	14 (3.74)	67 (17.91)	89 (23.80)	128 (34.22)	76 (20.32)
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>	38.79 (17.35)	40.75 (15.97)	52.60 (19.93)	58.11 (18.49)	58.82 (19.21)
<b>SF-36 Physical function score (0-100)</b>	51.67 (27.28)	56.17 (22.10)	63.84 (24.06)	71.49 (19.65)	72.91 (18.32)
<b>SF-36 Vitality score (0-100)</b>	26.67 (14.30)	40.33 (13.47)	50.32 (13.52)	58.99 (12.65)	68.98 (14.81)
<b>SF-36 Mental composite score (0-100)</b>	26.65 (7.10)	35.93 (7.36)	45.14 (7.75)	51.31 (5.98)	58.67 (4.53)
<b>Physical activity intensity (MET)</b>	4.08 (0.83)	4.03 (0.65)	4.08 (0.68)	4.33 (0.92)	4.23 (0.79)
<b>Weekly physical activity duration (hours)</b>	2.57 (2.84)	3.92 (4.83)	3.59 (3.92)	3.93 (4.68)	5.26 (4.97)
<b>Weekly physical frequency (times)</b>	3.93 (3.24)	4.47 (4.19)	4.19 (3.59)	4.29 (3.15)	4.31 (3.59)
<b>Type of physical activity, n (%)</b>					
<b>Weight-bearing</b>	9 (3.08)	55 (18.84)	64 (21.92)	111 (38.01)	53 (18.15)
<b>Non weight-bearing</b>	30 (7.09)	95 (22.46)	113 (26.71)	130 (30.73)	55 (13.00)
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>	52.18 (13.95)	64.10 (11.99)	74.92 (9.26)	80.58 (7.41)	84.77 (5.77)
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>	42.56 (19.41)	52.68 (22.47)	54.11 (27.81)	61.90 (25.36)	66.01 (26.23)

Values are presented as mean (SD) unless otherwise indicated

Group 1: “very impaired mental health” (N=48, 6.0%); Group 2: “impaired mental health” (N=183, 22.9%); Group 3: “fairly impaired mental health” (N=189, 23.7%); Group 4: “fairly good mental health” (N=262, 32.8%); Group 5: “good mental health” (N=116, 14.5%)

SF-36, Medical Outcomes Study Short Form 36; MET, Metabolic Equivalent of Task; GHQ, General Health Questionnaire; OAKHQOL, OsteoArthritis Knee and Hip Quality Of Life

Table 5. Multivariable odds ratio estimates for belonging in each pain trajectory relative to reference group (group 4)

	Group 1		Group 2		Group 3		
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	
Intensity (MET) <sup>a</sup>	1.32 (0.78-2.25)	0.30	0.83 (0.55-1.26)	0.38	0.93 (0.64-1.37)	0.72	
Weekly frequency (times) <sup>a</sup>	0.99 (0.88-1.14)	0.96	0.99 (0.90-1.11)	0.92	1.02 (0.92-1.13)	0.75	
Weekly duration (hours) <sup>a</sup>	1.02 (0.92-1.14)	0.68	1.04 (0.96-1.13)	0.36	0.96 (0.89-1.05)	0.36	
Type							
	Weight-bearing	Ref	Ref	Ref	Ref		
	Non-weight-bearing	1.76 (0.72-4.31)	0.22	1.28 (0.63-2.60)	0.49	1.06 (0.53-2.12)	0.87

Group 1: severe pain; Group 2: moderate pain; Group 3: low pain; Group 4: no pain

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-unit increase

Adjustment variables: age, sex, body mass index, number of comorbidities, disease duration, mental composite score, vitality score

Table 6. Multivariable odds ratio estimates for belonging in each physical function trajectory relative to reference group (group 4)

	Group 1		Group 2		Group 3		
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	
Intensity (MET) <sup>a</sup>	0.61 (0.28-1.32)	0.21	0.67 (0.46-0.99)	0.04	0.77 (0.56-1.05)	0.10	
Weekly frequency (times) <sup>a</sup>	0.95 (0.82-1.10)	0.49	1.00 (0.92-1.08)	0.98	0.98 (0.91-1.05)	0.52	
Weekly duration (hours) <sup>a</sup>	1.02 (0.91-1.14)	0.76	1.04 (0.97-1.11)	0.28	1.03 (0.97-1.10)	0.34	
Type							
	Weight-bearing	Ref	Ref	Ref	Ref		
	Non-weight-bearing	4.88 (1.74-13.70)	<0.01	2.02 (1.16-3.52)	0.01	1.68 (1.02-2.79)	0.04

Group 1: severe functional limitations; Group 2: moderate functional limitations; Group 3: low functional limitations; Group 4: no functional limitation

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-unit increase

Adjustment variables: age, sex, body mass index, number of comorbidities, disease duration, mental composite score, vitality score

Table 7. Multivariable odds ratio estimates for belonging in each vitality trajectory relative to reference group (group 3)

	Group 1		Group 2		
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	
Intensity (MET) <sup>a</sup>	0.72 (0.48-1.09)	0.12	0.81 (0.61-1.08)	0.15	
Weekly frequency (times) <sup>a</sup>	0.99 (0.91-1.07)	0.73	0.94 (0.87-1.00)	0.07	
Weekly duration (hours) <sup>a</sup>	0.95 (0.88-1.02)	0.14	0.99 (0.94-1.05)	0.84	
Type					
	Weight-bearing	Ref	Ref		
	Non-weight-bearing	1.59 (0.85-2.96)	0.15	1.17 (0.71-1.94)	0.53

Group 1: low vitality; Group 2: moderate vitality; Group 3: high vitality

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-unit increase

Adjustment variables: age, sex, body mass index, number of comorbidities, disease duration

Table 8. Multivariable odds ratio estimates for belonging in each mental trajectory relative to reference group (group 5)

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Intensity (MET) <sup>a</sup>	0.90 (0.43-1.88)	0.78	0.86 (0.55-1.35)	0.51	0.88 (0.59-1.31)	0.52	1.24 (0.88-1.75)	0.22
Weekly frequency (times) <sup>a</sup>	1.07 (0.92-1.23)	0.39	1.07 (0.97-1.18)	0.16	1.06 (0.97-1.17)	0.22	1.05 (0.96-1.15)	0.26
Weekly duration (hours) <sup>a</sup>	0.89 (0.77-1.03)	0.11	0.94 (0.87-1.01)	0.10	0.93 (0.86-0.99)	0.04	0.94 (0.88-0.99)	0.04
Type	Weight-bearing		Ref		Ref		Ref	
	Non-weight-bearing		2.69 (0.95-7.58)		0.42		1.34 (0.76-2.38)	

Group 1: very impaired mental health; Group 2: impaired mental health; Group 3: fairly impaired mental health; Group 4: fairly good mental health; Group 5: good mental health

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-unit increase

Adjustment variables: age, sex, body mass index, number of comorbidities, disease duration

Table 9. Multivariable odds ratio estimates for the occurrence of arthroplasty over five years

	Arthroplasty over 5 years			
	Yes		No	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Intensity (MET) <sup>a</sup>	0.82 (0.59-1.16)	0.26	Ref	
Weekly frequency (times) <sup>a</sup>	0.99 (0.92-1.06)	0.70	Ref	
Weekly duration (hours) <sup>a</sup>	1.01 (0.96-1.07)	0.65	Ref	
Type	Weight-bearing		Ref	
	Non-weight-bearing		0.89 (0.56-1.44)	

<sup>a</sup> Risk estimate for a 1-unit increase

Adjustment variables: age, sex, body mass index, number of comorbidities, disease duration, mental health score, vitality score

Table S1. Comparison of baseline characteristics of study participants included and excluded from the pain trajectory analysis

		<b>Included (N=807)</b>	<b>Not included (N=70)</b>	<b>p</b>
<b>Age (years)</b>		61.90 (8.49)	62.59 (9.17)	0.51
<b>Sex, n (%)</b>	Male	251 (31.10)	18 (25.35)	0.31
	Female	556 (68.90)	53 (74.65)	
<b>Education, n (%)</b>	Primary	184 (22.91)	16 (22.86)	0.16
	Secondary	414 (51.56)	43 (61.43)	
	University	205 (25.53)	11 (15.71)	
<b>Marital status, n (%)</b>	Single	252 (31.34)	21 (30.00)	0.82
	Not single	552 (68.66)	49 (70.00)	
<b>Occupation, n (%)</b>	Retired	500 (62.19)	46 (64.79)	0.66
	Not retired	304 (37.81)	25 (35.21)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		29.31 (5.86)	30.55 (7.26)	0.10
<b>Joint, n (%)</b>	Knee	563 (69.76)	44 (61.9)	0.19
	Hip	202 (25.03)	20 (28.17)	
	Knee and hip	42 (5.20)	7 (9.86)	
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>	2	426 (52.79)	24 (33.80)	<b>&lt;0.01</b>
	3	230 (28.50)	25 (35.21)	
	4	151 (18.71)	22 (30.99)	
<b>Disease duration (years)</b>		9.10 (8.14)	8.41 (7.86)	0.50
<b>Functional Comorbidity Index</b>		3.04 (1.58)	3.17 (1.58)	0.51
<b>Depression, n (%)</b>	Yes	102 (12.64)	9 (12.68)	0.99
	No	705 (87.36)	62 (87.32)	
<b>Back pain, n (%)</b>	Yes	428 (53.04)	33 (46.48)	0.29
	No	379 (46.96)	38 (53.52)	
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>		51.74 (19.79)	40.66 (20.42)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Function score (0-100)</b>		65.07 (22.79)	49.73 (23.67)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Vitality score (0-100)</b>		52.23 (17.52)	47.05 (19.00)	<b>0.03</b>
<b>SF-36 Mental composite score (0-100)</b>		46.10 (10.96)	44.89 (12.35)	0.42
<b>Physical activity intensity (MET)</b>		4.17 (0.79)	4.00 (0.66)	0.14
<b>Weekly physical activity duration (hours)</b>		3.98 (4.53)	3.69 (4.24)	0.68
<b>Weekly physical frequency (times)</b>		4.28 (3.55)	4.63 (3.79)	0.52
<b>Type of physical activity, n (%)</b>	Weight-bearing	292 (40.61)	19 (37.25)	0.64
	Non weight-bearing	427 (59.39)	32 (62.75)	
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>		74.48 (12.85)	72.72 (13.59)	0.31
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>		57.43 (25.90)	61.92 (23.35)	0.19

Data are mean (SD) unless otherwise indicated.



Table S2. Comparison of baseline characteristics of study participants included and excluded from the physical function trajectory analysis

		<b>Included (N=807)</b>	<b>Not included (N=70)</b>	<b>p</b>
<b>Age (years)</b>		61.90 (8.49)	62.59 (9.17)	0.51
<b>Sex, n (%)</b>	Male	251 (31.10)	18 (25.35)	0.31
	Female	556 (68.90)	53 (74.65)	
<b>Education, n (%)</b>	Primary	184 (22.91)	16 (22.86)	0.16
	Secondary	414 (51.56)	43 (61.43)	
	University	205 (25.53)	11 (15.71)	
<b>Marital status, n (%)</b>	Single	252 (31.34)	21 (30.00)	0.82
	Not single	552 (68.66)	49 (70.00)	
<b>Occupation, n (%)</b>	Retired	500 (62.19)	46 (64.79)	0.66
	Not retired	304 (37.81)	25 (35.21)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		29.31 (5.86)	30.55 (7.26)	0.10
<b>Joint, n (%)</b>	Knee	563 (69.76)	44 (61.9)	0.19
	Hip	202 (25.03)	20 (28.17)	
	Knee and hip	42 (5.20)	7 (9.86)	
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>	2	426 (52.79)	24 (33.80)	<b>&lt;0.01</b>
	3	230 (28.50)	25 (35.21)	
	4	151 (18.71)	22 (30.99)	
<b>Disease duration (years)</b>		9.10 (8.14)	8.41 (7.86)	0.50
<b>Functional Comorbidity Index</b>		3.04 (1.58)	3.17 (1.58)	0.51
<b>Depression, n (%)</b>	Yes	102 (12.64)	9 (12.68)	0.99
	No	705 (87.36)	62 (87.32)	
<b>Back pain, n (%)</b>	Yes	428 (53.04)	33 (46.48)	0.29
	No	379 (46.96)	38 (53.52)	
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>		51.74 (19.79)	40.66 (20.42)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Function score (0-100)</b>		65.07 (22.79)	49.73 (23.67)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Vitality score (0-100)</b>		52.23 (17.52)	47.05 (19.00)	<b>0.03</b>
<b>SF-36 Mental composite score (0-100)</b>		46.10 (10.96)	44.89 (12.35)	0.42
<b>Physical activity intensity (MET)</b>		4.17 (0.79)	4.00 (0.66)	0.14
<b>Weekly physical activity duration (hours)</b>		3.98 (4.53)	3.69 (4.24)	0.68
<b>Weekly physical frequency (times)</b>		4.28 (3.55)	4.63 (3.79)	0.52
<b>Type of physical activity, n (%)</b>	Weight-bearing	292 (40.61)	19 (37.25)	0.64
	Non weight-bearing	427 (59.39)	32 (62.75)	
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>		74.48 (12.85)	72.72 (13.59)	0.31
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>		57.43 (25.90)	61.92 (23.35)	0.19

Data are mean (SD) unless otherwise indicated.

Table S3. Comparison of baseline characteristics of study participants included and excluded from the vitality trajectory analysis

		<b>Included (N=807)</b>	<b>Not included (N=70)</b>	<b>p</b>
<b>Age (years)</b>		61.88 (8.49)	62.73 (9.15)	0.42
<b>Sex, n (%)</b>	Male	250 (30.98)	19 (26.76)	0.46
	Female	557 (69.02)	52 (73.24)	
<b>Education, n (%)</b>	Primary	184 (22.91)	16 (22.86)	0.08
	Secondary	413 (51.43)	44 (62.86)	
	University	206 (25.65)	10 (14.29)	
<b>Marital status, n (%)</b>	Single	250 (31.13)	23 (32.39)	0.83
	Not single	553 (68.87)	48 (67.61)	
<b>Occupation, n (%)</b>	Retired	499 (62.06)	47 (66.20)	0.49
	Not retired	305 (37.94)	24 (33.80)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		29.33 (5.86)	30.39 (7.29)	0.15
<b>Joint, n (%)</b>	Knee	563 (69.76)	44 (61.97)	0.19
	Hip	202 (25.03)	20 (28.17)	
	Knee and hip	42 (5.20)	7 (9.86)	
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>	2	425 (52.66)	25 (35.21)	<b>0.02</b>
	3	229 (28.38)	26 (36.62)	
	4	153 (18.96)	20 (28.17)	
<b>Disease duration (years)</b>		9.15 (8.17)	7.86 (7.42)	0.21
<b>Functional Comorbidity Index</b>		3.04 (1.58)	3.15 (1.54)	0.56
<b>Depression, n (%)</b>	Yes	104 (12.89)	7 (9.86)	0.46
	No	703 (87.11)	64 (90.14)	
<b>Back pain, n (%)</b>	Yes	428 (53.04)	33 (46.48)	0.29
	No	379 (46.96)	38 (53.52)	
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>		51.69 (19.87)	41.48 (19.78)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Function score (0-100)</b>		65.03 (22.82)	50.53 (23.69)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Vitality score (0-100)</b>		52.19 (17.53)	47.60 (19.06)	0.05
<b>SF-36 Mental composite score (0-100)</b>		46.07 (10.99)	45.19 (12.09)	0.56
<b>Physical activity intensity (MET)</b>		4.17 (0.80)	3.99 (0.67)	0.13
<b>Weekly physical activity duration (hours)</b>		3.98 (4.53)	3.68 (4.15)	0.68
<b>Weekly physical frequency (times)</b>		4.28 (3.55)	4.72 (3.78)	0.40
<b>Type of physical activity, n (%)</b>	Weight-bearing	292 (40.61)	19 (37.25)	0.64
	Non weight-bearing	427 (59.39)	32 (62.75)	
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>		74.46 (12.91)	72.90 (12.91)	0.37
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>		57.24 (25.91)	64.42 (22.49)	<b>0.04</b>

Data are mean (SD) unless otherwise indicated.

Table S4. Comparison of baseline characteristics of study participants included and excluded from the mental health trajectory analysis

		<b>Included (N=798)</b>	<b>Not included (N=75)</b>	<b>p</b>
<b>Age (years)</b>		61.88 (8.51)	62.70 (8.85)	0.41
<b>Sex, n (%)</b>	Male	249 (31.20)	20 (25.00)	0.25
	Female	549 (68.80)	60 (75.00)	
<b>Education, n (%)</b>	Primary	178 (22.42)	22 (27.85)	0.06
	Secondary	411 (51.76)	46 (58.23)	
	University	205 (25.82)	11 (13.92)	
<b>Marital status, n (%)</b>	Single	248 (31.19)	25 (31.65)	0.93
	Not single	547 (68.81)	54 (68.35)	
<b>Occupation, n (%)</b>	Retired	493 (61.93)	53 (67.09)	0.37
	Not retired	303 (38.07)	26 (32.91)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>		29.28 (5.83)	30.75 (7.30)	<b>0.04</b>
<b>Joint, n (%)</b>	Knee	556 (69.67)	51 (63.75)	0.35
	Hip	200 (25.06)	22 (27.50)	
	Knee and hip	42 (5.26)	7 (8.75)	
<b>Kellgren and Lawrence grade, n (%)</b>	2	423 (53.01)	27 (33.75)	<b>&lt;0.01</b>
	3	228 (28.57)	27 (33.75)	
	4	147 (18.42)	26 (32.50)	
<b>Disease duration (years)</b>		9.15 (8.16)	7.95 (7.57)	0.21
<b>Functional Comorbidity Index</b>		3.03 (1.58)	3.24 (1.60)	0.27
<b>Depression, n (%)</b>	Yes	98 (12.28)	13 (16.25)	0.31
	No	700 (87.72)	67 (83.75)	
<b>Back pain, n (%)</b>	Yes	424 (53.13)	37 (46.25)	0.24
	No	374 (46.87)	43 (53.75)	
<b>SF-36 Bodily pain score (0-100)</b>		51.86 (19.83)	40.43 (19.45)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Function score (0-100)</b>		65.25 (22.75)	49.59 (23.27)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Vitality score (0-100)</b>		52.33 (17.50)	46.37 (18.83)	<b>&lt;0.01</b>
<b>SF-36 Mental composite score (0-100)</b>		46.13 (10.96)	44.55 (12.27)	0.27
<b>Physical activity intensity (MET)</b>		4.17 (0.80)	3.97 (0.65)	0.07
<b>Weekly physical activity duration (hours)</b>		3.98 (4.54)	3.69 (4.10)	0.67
<b>Weekly physical frequency (times)</b>		4.29 (3.56)	4.54 (3.72)	0.62
<b>Type of physical activity, n (%)</b>	Weight-bearing	292 (40.84)	19 (34.55)	0.36
	Non weight-bearing	423 (59.16)	36 (65.45)	
<b>Psychosocial distress score (GHQ)</b>		74.49 (12.89)	72.78 (13.09)	0.30
<b>Social support score (OAKHQOL)</b>		57.41 (25.86)	61.68 (24.04)	0.19

Data are mean (SD) unless otherwise indicated.

Table S5. Four-class pain trajectory model fit

	Group 1			Group 2			Group 3			Group4		
	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)
Posterior group-membership probabilities	0.83 (0.15)	0.88	71.21	0.83 (0.14)	0.88	81.18	0.86 (0.14)	0.91	84.23	0.90 (0.13)	0.96	89.74

Group 1: severe pain; Group 2: moderate pain; Group 3: low pain; Group 4: no pain  
 Posterior group-membership probability > 0.7 indicates good classification

Table S6. Four-class physical function trajectory model fit

	Group 1			Group 2			Group 3			Group4		
	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)
Posterior group-membership probabilities	0.93 (0.12)	0.99	92.59	0.89 (0.14)	0.96	85.84	0.84 (0.15)	0.89	78.92	0.91 (0.13)	0.99	88.74

Group 1: severe functional limitations; Group 2: moderate functional limitations; Group 3: low functional limitations; Group 4: no functional limitation  
 Posterior group-membership probability > 0.7 indicates good classification

Table S7. Three-class vitality trajectory model fit

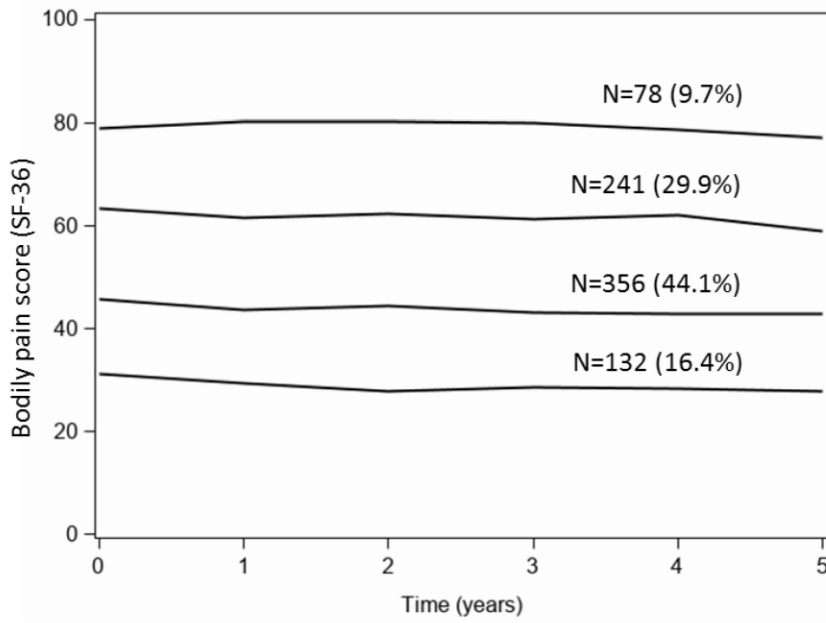
	Group 1			Group 2			Group 3		
	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)
Posterior group-membership probabilities	0.93 (0.11)	0.99	95.50	0.92 (0.12)	0.99	91.59	0.94 (0.11)	0.99	93.10

Group 1: low vitality; Group 2: moderate vitality; Group 3: high vitality  
 Posterior group-membership probability > 0.7 indicates good classification

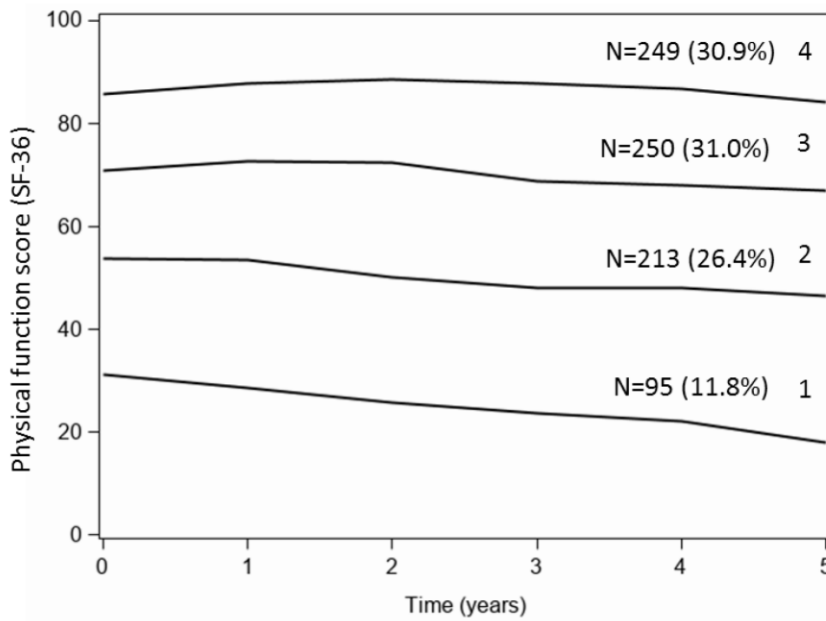
Table S8. Four-class mental health trajectory model fit

	Group 1			Group 2			Group 3			Group 4			Group 5		
	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probability > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probabilities > 0.7 (%)	Mean (SD)	Median	Patients with probabilities > 0.7 (%)
Posterior group-membership probabilities	0.89 (0.14)	0.97	83.33	0.83 (0.15)	0.89	78.14	0.76 (0.13)	0.77	67.20	0.74 (0.13)	0.76	65.70	0.80 (0.16)	0.83	72.41

Group 1: very impaired mental health; Group 2: impaired mental health; Group 3: fairly impaired mental health; Group 4: fairly good mental health; Group 5: good mental health  
 Posterior group-membership probability > 0.7 indicates good classification



**Figure S1. Trajectories of SF-36 Bodily pain scores over five years**



**Figure S2. Trajectories of SF-36 Physical function scores over five years**

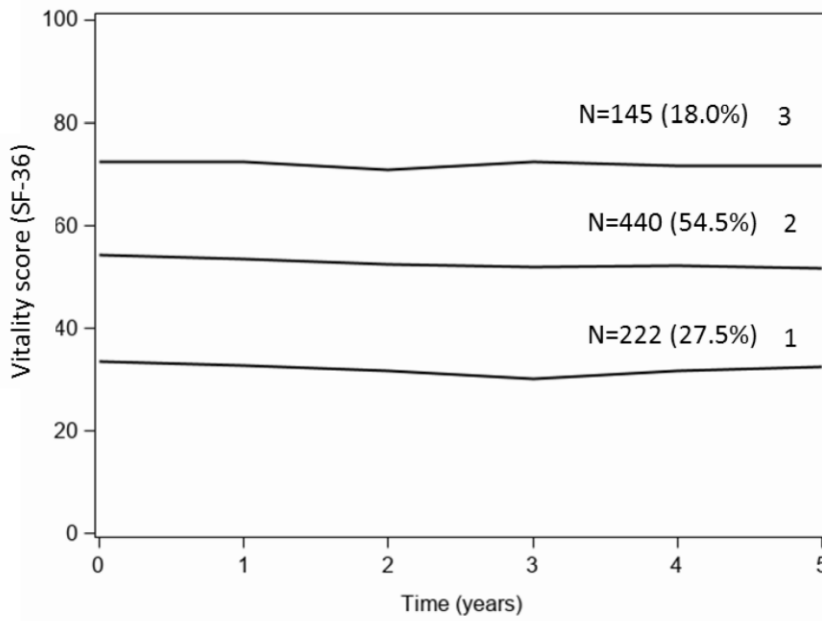


Figure S3. Trajectories of SF-36 Vitality scores over five years

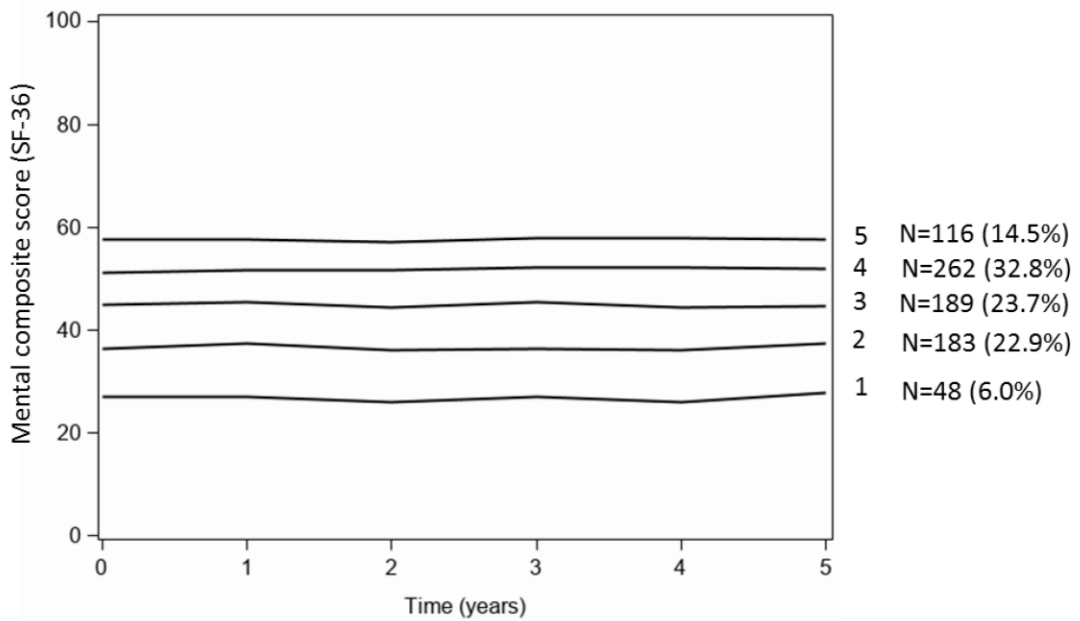


Figure S4. Trajectories of SF-36 Mental composite scores over five years

#### *d. Synthèse de l'étude 2*

Cette étude a identifié des sous-groupes homogènes de patients atteints d'arthrose symptomatique du genou et/ou de la hanche ayant des trajectoires distinctes de douleur, de fonction physique, de vitalité et de santé mentale sur cinq ans de suivi. Ces trajectoires étaient assez stables, ne montrant aucune amélioration ou dégradation significative au cours du temps. Nous n'avons pas identifié d'association entre la fréquence hebdomadaire de l'activité physique et l'appartenance aux trajectoires pour les quatre critères de jugement. Aucune des composantes de l'activité physique mesurée à l'inclusion n'était pronostique de l'appartenance à des trajectoires de douleur et de vitalité et de la survenue d'une arthroplastie. Nos analyses ont mis en évidence le rôle pronostique du type et de l'intensité de l'activité physique mesurée à l'inclusion sur l'appartenance à une fonction physique particulière et la durée hebdomadaire de l'activité physique était associée aux trajectoires en santé mentale. Néanmoins, la présence de telles associations n'implique pas de lien de causalité. En effet, une incertitude subsiste sur le fait que les sujets ayant des limitations sévères pratiquent des activités non à charge en raison de leurs limitations ou si les activités non à charge causent des limitations fonctionnelles plus sévères.

L'absence de rôle pronostique des composantes de l'activité physique dans notre étude ne remet pas en question les effets bénéfiques de l'activité physique chez les patients atteints d'arthrose des membres inférieurs. La pratique d'une activité physique, même minimale, reste évidemment primordiale dans un but cardiovasculaire, notamment (196).



### **3. Axe 3 : Analyse de l'effet médiateur de la composition corporelle à 3 ans dans la relation entre l'activité physique et la fonction physique à 5 ans**

#### **3.1. Contexte**

Dans notre précédente étude, nous avons mis en évidence que les sujets inclus dans la trajectoire de « limitations fonctionnelles modérées » étaient plus susceptibles de pratiquer une activité de faible intensité, comparativement au groupe « sans limitations fonctionnelles ». Les personnes incluses dans la trajectoire de « limitations fonctionnelles sévères » étaient cinq fois plus susceptibles de pratiquer des exercices non à charge.

D'après ces résultats, nous nous sommes questionnés sur les potentiels facteurs qui pouvaient intervenir dans cette relation.

De nombreuses études se sont intéressées à l'association entre les variables de la composition corporelle et la fonction physique des patients atteints de gonarthrose, principalement.

L'étude observationnelle la plus récente a montré qu'un faible pourcentage de masse grasse et un pourcentage plus élevé de masse maigre étaient associés à une meilleure fonction physique, après ajustement sur l'IMC (206). En effet, le tissu adipeux est constitué par les adipocytes et les macrophages, sécrétant des adipokines comme la leptine. Cette substance est présente dans le liquide synovial et les chondrocytes possèdent des récepteurs de la leptine. Cette dernière pourrait donc être un régulateur clé du métabolisme des chondrocytes (207).

Par ailleurs, il a été montré que la pratique d'exercices non en charge pouvaient améliorer la force musculaire, augmentant ainsi la stabilité de l'articulation et par conséquent la fonction physique des patients atteints d'arthrose du genou (208).

Les muscles quadriceps jouent notamment un rôle important dans l'atténuation des charges sur l'articulation du genou et de ce fait, certaines études ont rapporté qu'une faiblesse de ces muscles était associée à des limitations fonctionnelles rapportées par le patient et à des incapacités (209,210).

Nous avons donc fait l'hypothèse que l'association entre les composantes de l'activité physique mesurées à l'inclusion et la fonction physique des patients à cinq ans de suivi pouvait être médiée par la composition corporelle mesurée à trois ans.

Plus explicitement :

- L'intensité et le type d'activité physique pratiquée à l'inclusion pourraient avoir un impact sur le score de fonction physique des patients à cinq ans (effet direct)
- L'intensité et le type d'activité physique pratiquée à l'inclusion pourraient avoir un impact sur la composition corporelle mesurée à trois ans de suivi (diminution de la masse grasse au profit de la masse musculaire, par exemple)
- La composition corporelle mesurée à trois ans de suivi pourrait avoir un impact sur la fonction physique des patients à cinq ans (par exemple, une diminution de la masse grasse peut entraîner une baisse de la production par le tissu adipeux de cytokines pro-inflammatoires et donc modifier la perception de la fonction physique)

## 3.2. Méthodes

### *Critère de jugement*

Le critère de jugement était le score de fonction physique mesuré à la cinquième année de suivi.

La fonction physique a été évaluée à l'aide de la dimension Fonction physique du questionnaire WOMAC (130). Les scores normalisés varient de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant des limitations fonctionnelles sévères.

### *Prédicteurs*

Dans cette étude, les prédicteurs étaient l'intensité et le type de l'activité. Ces variables ont été mesurées à l'inclusion via l'administration du MAQ (211).

### *Médiateurs potentiels*

Les potentiels médiateurs considérés étaient les variables de composition corporelle mesurées uniquement à la troisième année de suivi par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Seuls trois centres investigateurs sur six avaient l'équipement nécessaire pour réaliser ces mesures.

La masse maigre et la masse grasse ont été calculées en grammes pour l'ensemble du corps et chaque région anatomique (bras, jambes, tronc et régions gynoïde et androïde) (212).

A partir de ces mesures, nous avons considéré et calculé plusieurs variables :

- Concernant la masse grasse
  - L'indice de masse grasse (en kilogramme par m<sup>2</sup>) qui est le rapport entre la masse grasse totale et la taille au carré

Des ratios ont également été calculés afin de mieux analyser la répartition du tissu adipeux, qu'il soit viscéral ou sous-cutané :

- Le rapport entre la masse grasse tronculaire et la masse grasse des quatre membres (masse grasse appendiculaire)
- Le pourcentage de masse grasse (213)

- Concernant la masse maigre :

- L'indice de masse non grasse (en kilogramme par m<sup>2</sup>) qui est le rapport entre la masse non grasse (masse totale – masse grasse) et la taille au carré
- La masse musculaire appendiculaire (MMA) qui est la somme des masses maigres des membres inférieurs et supérieurs (214)

La valeur obtenue permet de définir l'indice de masse musculaire squelettique (IMS) qui peut être obtenu selon deux formules différentes incluant soit l'IMC, soit la taille :

$$IMS_{IMC} (\%) = \frac{MMA}{IMC} \times 100$$

$$IMS_{Taille} (kg/m^2) = \frac{MMA}{taille^2}$$

Enfin, une variable relative à la sarcopénie, c'est-à-dire la perte de la masse musculaire squelettique liée à l'âge, a été créée selon deux définitions :

- En divisant l'indice de masse musculaire squelettique par l'indice de masse corporelle

Un rapport inférieur à 0,789 pour les hommes et à 0,512 pour les femmes traduisait la présence d'une sarcopénie (215).

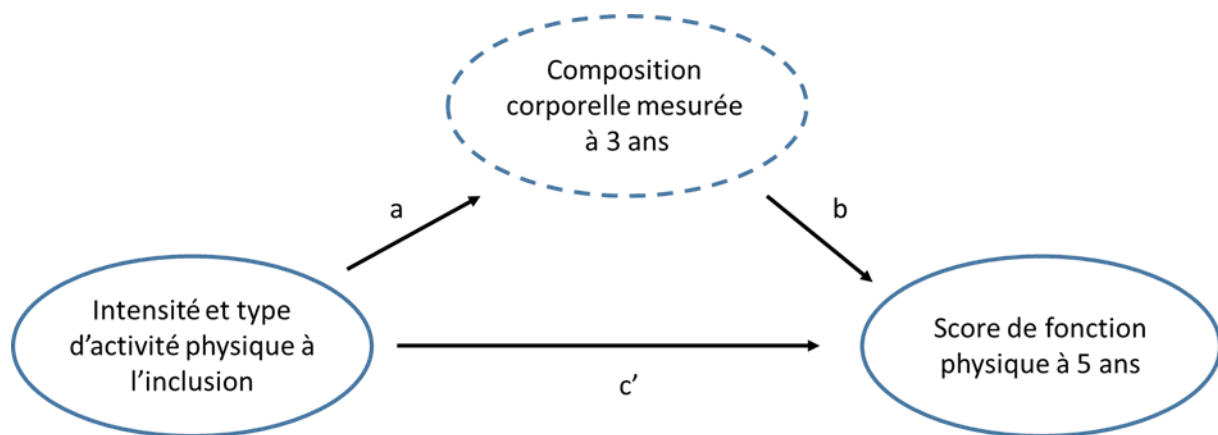
- En divisant l'indice de masse musculaire squelettique par la taille au carré

Une valeur inférieure à 7.26 kg/m<sup>2</sup> pour les hommes et à 5,5 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes indiquait la présence d'une sarcopénie.

### *Analyses statistiques*

Pour vérifier nos hypothèses initiales, nous avons réalisé une analyse de médiation causale en utilisant la procédure Causalmed de SAS 9.4 (216,217).

Son objectif est de modéliser les processus par lesquelles les prédicteurs (ici l'intensité et le type de l'activité physique à l'inclusion) se rapportent au critère de jugement (score de fonction physique à cinq ans), en prenant en compte les variables intermédiaires ou médiateurs (les variables relatives à la composition corporelle mesurées à trois ans). Elle permet ainsi de quantifier et estimer les effets total, direct et indirect (ou médié) (Figure 7).



$ab$  : effet indirect,  $ab+c'$  : effet total,  $c'$  : effet direct

**Figure 7. Représentation graphique du processus de médiation entre l'intensité et le type d'activité physique, la composition corporelle et le score de fonction physique**

Cette approche présuppose un certain nombre d'hypothèses. La première hypothèse concerne la précéden­ce temporelle, ce qui signifie le processus de médiation doit se dérouler de façons chronologique et unidirectionnelle.

D'autres conditions sont nécessaires pour estimer les effets médiateurs (218) :

- Pas de confusion non mesurée dans la relation entre le prédicteur et le critère de jugement
- Pas de confusion non mesurée dans la relation entre le médiateur et le critère de jugement
- Pas de confusion non mesurée dans la relation entre le prédicteur et le médiateur

Dans un premier temps, nous avons réalisé des analyses bivariées (régressions linéaires multiples et régressions logistiques) afin de mettre en évidence les associations entre prédicteurs, critère de jugement et médiateurs et sélectionner les variables d'intérêt.

Des modèles linéaires généralisés séparés ont ensuite été utilisés pour décrire les relations entre le critère de jugement, les prédicteurs et les potentiels médiateurs.

Dans un second temps, des modèles sans ajustement sur les covariables, ni ajout de terme d'interaction entre le prédicteur et le médiateur, ont été examinés.

Enfin, nous avons ajusté ces modèles sur des facteurs de confusion connus mesurés à l'inclusion et ajouté un terme d'interaction entre les prédicteurs et médiateurs considérés.

### **3.3. Résultats préliminaires**

*Associations entre l'intensité, le type d'activité physique et les variables relatives à la composition corporelle*

Les résultats des régressions linéaire et logistique sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les variables à expliquer étaient les variables relatives à la composition corporelle mesurées à trois ans.

**Tableau 13. Associations entre intensité, type d'activité physique à l'inclusion et composition corporelle à 3 ans**

		Composantes de l'activité physique			
		Intensité		Type	
		Coefficient	p	Coefficient	p
Composition corporelle	Indice de masse grasse	-0,86	<b>0,01</b>	-1,46	<b>&lt;0,01</b>
	Indice de masse non grasse	0,13	0,56	-0,41	0,24
	Indice de masse musculaire squelettique (IMC)	6,24	<b>&lt;0,01</b>	2,83	0,28
	Indice de masse musculaire squelettique (taille)	0,23	0,09	-0,04	0,83
	Ratio masse grasse	0,03	0,40	0,10	0,08
	% masse grasse	-2,00	<b>&lt;0,01</b>	-1,46	0,19
	Sarcopénie (IMC) (Oui/Non)	0,68	<b>&lt;0,01</b>	-0,10	0,53
	Sarcopénie (taille) (Oui/Non)	0,49	0,10	0,29	0,14

On retrouvait une association significative entre l'intensité de l'activité physique et l'indice de masse grasse, l'indice de masse musculaire squelettique et le pourcentage total de masse grasse. Une augmentation de l'intensité était associée à une baisse de l'indice de masse grasse de 0,86 unités, à augmentation de plus de six unités de la masse musculaire squelettique et à une diminution de deux points du pourcentage de masse grasse.

La pratique d'activité physique non en charge était significativement associée à une diminution de l'indice de masse grasse mesuré à trois ans.

*Associations entre intensité, type d'activité physique et score de fonction*

Le score de fonction physique mesuré à cinq ans de suivi était expliqué par le type d'activité physique et son intensité mesurés à l'inclusion. Une augmentation de l'intensité de l'activité physique était significativement associée à une réduction de près de trois points du score de fonction (traduisant une baisse de la sévérité des limitations fonctionnelles) (coefficient = -3,22,  $p < 0,01$ ). La pratique d'une activité à charge était significativement associée à une réduction du score de fonction de plus de cinq points (coefficient = -5,36,  $p < 0,01$ ).

### *Associations entre score de fonction physique et composition corporelle*

Les résultats de la régression linéaire multiple pour examiner ces associations sont présentés dans le tableau ci-dessous. La variable à expliquer était le score fonction physique mesuré à cinq ans.

**Tableau 14. Associations entre score de fonction à 5 ans et variables relatives à la composition corporelle mesurées à 3 ans**

		Score de fonction physique à 5 ans	
		Coefficient	p
Composition corporelle	Indice de masse grasse	0,03	0,97
	Indice de masse non grasse	0,04	0,97
	Indice de masse musculaire squelettique (IMC)	-0,34	<b>0,02</b>
	Indice de masse musculaire squelettique (taille)	2,94	<b>0,03</b>
	Ratio masse grasse	-5,19	0,10
	% masse grasse	0,06	0,91
	Sarcopénie (IMC) (Oui/Non)	-0,25	0,93
	Sarcopénie (taille) (Oui/Non)	7,27	0,05

L'augmentation du score de fonction (donc une augmentation des limitations fonctionnelles) était associée à une réduction de l'indice de masse musculaire squelettique (calculé à partir de l'IMC) et à une augmentation de l'indice de masse musculaire squelettique (calculé à partir de la taille). La présence d'une sarcopénie à trois ans était significativement associée à une augmentation du score WOMAC de fonction physique de près de 7 points (traduisant une aggravation des limitations fonctionnelles).

### *Modèles de médiation causale*

Sur les 878 sujets inclus dans la cohorte KHOALA, près de 300 ont été inclus dans nos analyses de médiation causale.



En accord avec nos hypothèses, dans nos premières analyses nous avons cherché à tester les effets médiateurs de l'indice de masse grasse dans la relation entre le type et l'intensité de l'activité physique déclarés à l'inclusion et le score de fonction physique à cinq ans.

- Effet médiateur de l'indice de masse grasse

Le modèle brut (sans ajustement, ni terme d'interaction) a mis en évidence une association directe significative entre l'intensité et le score de fonction (coefficient = -3,81,  $p < 0,01$ ). On retrouvait également un effet indirect ou médié significatif (coefficient = -1,15,  $p < 0,01$ ). Près de 20% de l'effet total de l'intensité de l'activité physique était médié par l'indice de masse grasse. Pour le type d'activité physique, l'effet direct était significatif (coefficient = -6,74,  $p < 0,01$ ) ainsi que l'effet indirect (coefficient = -1,62,  $p < 0,01$ ). Dans ces analyses, près de 20% de l'effet du type d'activité physique était médié par l'indice de masse grasse.

Après ajustement sur les facteurs de confusion mesurés à l'inclusion (âge, sexe, IMC, nombre de comorbidités, ancienneté des symptômes, scores de santé mentale et de vitalité), nous n'avons pas mis en évidence le rôle médiateur de l'indice de masse grasse dans la relation entre l'intensité de l'activité physique et le score de fonction physique à cinq ans. Les résultats étaient similaires en ce qui concerne le type d'activité physique (Tableau 15).

**Tableau 15. Synthèse des effets après ajustement sur les facteurs de confusion et ajout du terme d'interaction entre intensité, type et indice de masse grasse**

Effets	Intensité		Type	
	Coefficient	p	Coefficient	p
Effet total	0,23	0,87	2,84	0,15
Effet direct	0,16	0,91	2,90	0,14
Effet indirect ou médié	0,06	0,60	-0,05	0,76
Pourcentage par médiation	28,51	0,88	1,83	0,77

- Effet médiateur de l'indice de masse musculaire squelettique

Nous avons également testé l'effet médiateur de l'indice de masse musculaire squelettique calculé à partir de l'IMC dans la relation entre l'intensité de l'activité physique et le score de fonction physique.

Le modèle brut a mis en évidence un effet direct significatif (coefficient = -4,84,  $p < 0,01$ ) ainsi qu'un effet indirect significatif (coefficient = -0,99,  $p=0,01$ ). Près de 20% de l'effet de l'intensité de l'activité physique était médié par l'indice de masse musculaire squelettique.

Après ajout des covariables d'ajustement et d'un terme d'interaction entre intensité et médiateur, aucune de ses associations étaient significatives (Tableau 16).

**Tableau 16. Synthèse des effets après ajustement sur les facteurs de confusion et ajout du terme d'interaction entre intensité, type et indice de masse musculaire squelettique**

Effets	Intensité de l'activité physique	
	Coefficient	p
Effet total	0,81	0,55
Effet direct	0,78	0,57
Effet indirect ou médié	0,00	0,98
Pourcentage par médiation	0,34	0,98

### 3.4. Synthèse de l'axe 3

Nos analyses préliminaires ont apporté des informations sur les différentes associations entre les composantes de l'activité physique mesurées à l'inclusion, la composition corporelle à trois ans et le score de fonction physique rapporté à cinq ans. Nous avons pu mettre en évidence une association significative entre l'intensité de l'activité physique à l'inclusion et le pourcentage de masse grasse, l'indice de masse grasse et l'indice de masse musculaire squelettique à trois ans. De même, le type d'activité physique pratiquée à l'inclusion était significativement associé au pourcentage de masse grasse à trois ans. Une association significative entre le score de fonction et la masse musculaire squelettique à trois ans a également été retrouvée.

Néanmoins, les modèles de médiation causale ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le nombre de comorbidités, l'ancienneté des symptômes, les scores de santé mentale et de vitalité n'ont pas mis en évidence les effets médiateurs respectifs de l'indice de masse grasse et de l'indice de masse musculaire squelettique.

Ces analyses constituent une première étape dans l'étude de l'effet médiateur de la composition corporelle dans la relation entre les composantes de l'activité physique et le score de fonction physique à cinq ans. L'hypothèse forte de prise en compte de l'intégralité des facteurs de confusion afin d'obtenir des estimateurs valides reste cruciale, d'autant plus dans notre situation observationnelle.

Une des perspectives serait d'intégrer au sein d'un même modèle deux variables relatives à la composition corporelle. La prise en compte simultanée de l'indice de masse grasse et de l'indice de masse musculaire squelettique comme voies de médiation serait intéressante pour approfondir notre compréhension des processus d'amélioration ou de dégradation de la fonction physique.

## **PARTIE III. DISCUSSION GENERALE**

### **III. Discussion générale**

#### **1. Résultats principaux**

##### **1.1. Utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution dans les cohortes sans événement de chirurgie**

Vingt-et-une études portant sur l'analyse de trajectoire des résultats cliniques de patients atteints d'arthrose des membres inférieurs inclus dans les études de cohortes avant chirurgie ont été incluses dans notre revue systématique. Sur ces 21 études, 17 ont été considérées comme ayant une bonne qualité méthodologique. Les principales sources de biais identifiées dans les quatre études considérées de faible qualité méthodologique concernaient l'attrition et la prise en compte des facteurs de confusion.

La durée du suivi des patients dans ces études était comprise entre 12 semaines et huit ans et les critères de jugement les plus fréquemment étudiés étaient la douleur et la fonction physique. La majorité des études (15/21) ont utilisé une analyse de croissance en classes latentes pour identifier des sous-groupes homogènes au sein de leur population d'étude. Malgré cela, le nombre de trajectoires identifiées variait d'une étude à l'autre pour les mêmes critères de jugement. Jusqu'à six trajectoires de douleur ont été identifiées, que ce soit pour la hanche ou le genou. Pour la fonction physique, entre une et cinq trajectoires ont été identifiées chez les patients atteints de gonarthrose. Aucune étude décrivant l'évolution de la fonction physique chez les patients atteints d'arthrose de la hanche n'a été identifiée dans notre revue. La plupart des patients appartenaient à des sous-groupes de douleurs légères ou modérées et les trajectoires de douleur ou de fonction physique ne montraient pas d'aggravation ou d'amélioration significative au cours du temps, quelle que soit l'articulation considérée.

Les facteurs pronostiques de l'appartenance aux différentes trajectoires étaient hétérogènes, comprenant plusieurs facteurs sociodémographiques, symptomatiques et radiographiques. Un faible niveau d'éducation, un IMC élevé et un nombre élevé de comorbidités étaient les facteurs pronostiques d'aggravation des symptômes les plus souvent rapportés.

## **1.2. Utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution dans les études post-arthroplastie**

Vingt-trois études portant sur l'analyse de trajectoire des résultats cliniques de patients atteints d'arthrose des membres inférieurs inclus dans les études post-arthroplastie ont été incluses dans notre revue systématique. La durée du suivi était comprise entre six semaines et 10 ans ; huit études incluaient des patients atteints de gonarthrose et de coxarthrose, 12 des patients atteints de gonarthrose et trois des patients atteints de coxarthrose. Les critères de jugement les plus fréquemment étudiés étaient la douleur (18 études) et la fonction physique (17 études). Peu d'études (six sur 23) ont décrit des sous-groupes homogènes ayant des résultats cliniques distincts après la chirurgie et utilisé l'analyse de trajectoire. Les études existantes portaient principalement sur la douleur et la fonction physique dans la gonarthrose (cinq sur six). Dans les autres études, les descriptions de l'évolution moyenne des résultats cliniques étaient assez uniformes. Après la pose d'une prothèse de hanche, toutes les études ont montré une tendance unique caractérisée par une amélioration de la douleur au cours des 3 premiers mois, sans signe d'autres changements au-delà de cette période. Après pose d'une prothèse de genou, la douleur a diminué assez régulièrement jusqu'à trois mois après l'intervention chirurgicale. En fait, peu d'études (six études sur 23 incluses dans la revue) décrivaient des sous-groupes homogènes ayant des résultats cliniques distincts après la chirurgie et utilisant l'analyse de trajectoire.

Le sexe féminin, un IMC élevé, une mauvaise santé mentale, un nombre élevé d'articulations douloureuses, une douleur préopératoire élevée et des limitations fonctionnelles préopératoires étaient des facteurs pronostiques d'une mauvaise évolution post-opératoire.

### **1.3. Etude 1 : Modélisation des trajectoires combinées de douleur et de fonction physique à 5 ans des patients inclus dans la cohorte KHOALA**

Au total, 807 patients de la cohorte KHOALA ont été inclus dans cette étude visant à identifier des sous-groupes de patients homogènes en termes de trajectoires combinant douleur et fonction physique. Après cinq ans, 129 (16,0 %) participants avaient bénéficié d'une arthroplastie de hanche et/ou de genou.

Pour les scores de douleur, un modèle à quatre classes a été identifié comme étant le plus adéquat. De même, les analyses ont révélé quatre trajectoires distinctes de la fonction physique. L'étude de la concordance entre la douleur et la fonction physique a montré que 41% des patients inclus dans la trajectoire des limitations fonctionnelles sévères n'appartenaient pas à la trajectoire de douleur sévère. De même, 58% des patients souffrant de douleurs sévères n'appartenaient pas à la trajectoire des limitations fonctionnelles sévères (V de Cramér = 0,45).

Un modèle multi-trajectoires à quatre groupes a été identifié comme étant le plus adéquat selon nos critères de sélection. Dans les analyses multivariées, après ajustement sur toutes les autres caractéristiques à l'inclusion, le sexe féminin, un âge avancé, un IMC élevé, un stade de KL élevé (stade 4 vs stade 2), la pratique d'une activité physique de faible intensité, un faible score de détresse psychosociale et un faible score de vitalité étaient associés à l'appartenance au groupe présentant les symptômes les plus sévères. Comme la variable "trajectoires" est ordonnée, une relation "effet dose" a pu être observée pour toutes les variables pronostiques, sauf pour le score de détresse psychosociale.

Plus la gravité de la douleur et les limitations fonctionnelles étaient importantes, plus le rôle pronostique des facteurs associés était important.



## **1.4. Etude 2 : Rôle pronostique des composantes de l'activité physique mesurées à l'inclusion sur l'appartenance à une trajectoire de douleur, fonction physique, vitalité et santé mentale à 5 ans**

Au total, 807 patients de la cohorte KHOALA ont été inclus dans les analyses de trajectoires de douleur, de fonction physique et de vitalité. Ils étaient 798 dans les analyses de trajectoires de santé mentale.

Pour la fonction physique, le modèle optimal comptait quatre sous-groupes dont les trajectoires étaient quasi-stables au cours du temps. Les patients qui rapportaient peu de limitations fonctionnelles étaient les plus représentés (N=249, 31%). Les patients inclus dans la trajectoire de « limitations fonctionnelles sévères » étaient plus susceptibles de pratiquer des activités physiques non en charge.

Cinq trajectoires stables de santé mentale ont été identifiées. Le sous-groupe le plus important incluait 262 patients (33%) qui déclaraient une santé mentale plutôt moyenne. Les sujets inclus dans la trajectoire de santé mentale moyenne étaient plus susceptibles de pratiquer une activité physique de faible durée, par rapport aux sujets rapportant une meilleure santé mentale.

Quatre trajectoires stables de douleur et trois trajectoires de vitalité ont été mises en évidence. La majorité des patients appartenaient à la trajectoire de douleur modérée (N=356, 44%) et à une trajectoire de vitalité intermédiaire (N=440, 54%). Aucune composante de l'activité physique n'était pronostique de l'appartenance à un de ces sous-groupes.

Par ailleurs, les analyses n'ont pas mis en évidence un rôle pronostique d'une composante en particulier sur la survenue d'une arthroplastie à cinq ans.

### **1.5. Analyse de l'effet médiateur de la composition corporelle à 3 ans dans la relation entre l'activité physique mesurée à l'inclusion et la fonction physique à 5 ans : résultats préliminaires**

Les analyses préalables à l'analyse de médiation causale nous ont permis de mettre en évidence plusieurs associations entre le type et l'intensité de l'activité physique mesurée à l'inclusion, la composition corporelle à trois ans et le score de fonction à cinq ans.

Une association significative entre l'intensité de l'activité physique et l'indice de masse grasse, l'indice de masse musculaire squelettique et le pourcentage total de masse grasse a été mise en évidence. Une augmentation de l'intensité était associée à une baisse de l'indice de masse grasse de 0,86 unités, à augmentation de plus de six unités de la masse musculaire squelettique et à une diminution de deux points du pourcentage de masse grasse.

La pratique d'une activité physique non en charge était significativement associée à une diminution de l'indice de masse grasse mesuré à trois ans.

Une augmentation de l'intensité de l'activité physique était également significativement associée à une réduction de près de trois points du score de fonction physique (traduisant une baisse de la sévérité des limitations fonctionnelles) (coefficient = -3,22,  $p < 0,01$ ). La pratique d'une activité à charge était significativement associée à une réduction du score de fonction de plus de cinq points (coefficient = -5,36,  $p < 0,01$ ). Une augmentation du score de fonction (donc une aggravation des limitations fonctionnelles) était associée à une réduction de l'indice de masse musculaire squelettique (calculé à partir de l'IMC) et à une augmentation de l'indice de masse musculaire squelettique (calculé à partir de la taille). La présence d'une sarcopénie à trois ans était significativement associée à une augmentation du score WOMAC de fonction physique de près de sept points (traduisant une aggravation des limitations fonctionnelles).

A ce stade de nos analyses, les modèles de médiation causale ajustés sur l'âge, le sexe, l'IMC, le nombre de comorbidités, l'ancienneté des symptômes, les scores de santé mentale et de vitalité n'ont pas mis en évidence les effets médiateurs respectifs de l'indice de masse grasse et de l'indice de masse musculaire squelettique.

## 2. Forces et limites

Un des points forts de ce travail de thèse est l'utilisation des données riches et variées collectées dans le cadre de la cohorte KHOALA. En effet, le suivi des patients inclus dans l'étude a permis d'obtenir une grande base de données avec de nombreuses données sociodémographiques, cliniques et médicales (hospitalisations, chirurgie prothétique) mais également des données sur les habitudes de vie (activité physique, consommation tabagique et alcoolique,...), sur l'activité professionnelle des patients (arrêt maladie, réduction du temps de travail, reprise d'une activité professionnelle, invalidité.... ) sans oublier les données des mesures répétées de la santé perçue, notamment de la qualité de vie au cours des 10 ans de suivi.

Néanmoins, ce travail possède des limites.

L'une d'elles est inhérente à l'utilisation d'un modèle d'analyse de croissance en classes latentes et concerne le choix subjectif du nombre optimal de sous-groupes et la forme de leurs trajectoires respectives. Ce choix doit être basé sur une combinaison d'indices comme le BIC, la signification statistique de l'équation modélisée, la taille du groupe et les probabilités postérieures d'appartenance aux groupes identifiés. De plus, la question de recherche, l'interprétabilité et la pertinence clinique du modèle doivent être prises en compte dans le choix du modèle. Ainsi, plusieurs auteurs (219,220) ont souligné que cette étape clé est un véritable défi et pourrait être une des explications à la variabilité des résultats entre les études menées sur des populations comparables.

Bien que nous ayons réalisé des analyses de sensibilité avec d'autres instruments spécifiques de mesure de la qualité de vie comme l'OAKHQOL et le WOMAC et qu'elles étaient conformes aux résultats des analyses principales (Matériel supplémentaire de l'article 3), la reproductibilité de nos résultats dans un échantillon indépendant reste à confirmer.

Notre revue systématique a d'ailleurs souligné le fait qu'une seule étude, sur les 44 incluses, a réalisé une validation externe de ses résultats. Nicholls et collègues (166) ont modélisé des trajectoires de douleur avec les données de l'étude Knee Clinical Assessment (CAS-K). Ils ont ensuite apparié leur échantillon à celui de la cohorte OsteoArthritis Initiative (OAI) sur des caractéristiques clés mesurées à l'inclusion et ont tenté de reproduire le nombre et les formes des trajectoires observées dans CAS-K au sein de l'échantillon apparié de l'OAI. L'étape finale a consisté à vérifier les valeurs des indices d'ajustement comme les probabilités postérieures d'appartenance aux trajectoires. La reproductibilité est un aspect essentiel du travail scientifique et la validation externe des résultats retrouvés dans les études devrait constituer une étape importante de ce type d'analyses où la subjectivité de l'investigateur tient une place non négligeable.

Toutes les trajectoires que nous avons modélisées étaient stables au cours du temps et nous n'avons pas mis en évidence de groupes incluant des patients montrant une progression rapide de l'arthrose. Ces résultats étaient conformes à ceux des études incluses dans notre revue de la littérature mais peuvent néanmoins être sujets à discussion. La stabilité des trajectoires pourrait suggérer que l'arthrose est une maladie chronique qui ne s'aggrave pas inévitablement en termes de symptômes. Néanmoins, au cours de recherches qualitatives, les participants atteints d'arthrose des membres inférieurs ont décrit leur douleur comme s'aggravant avec le temps (221). Ils ont clairement décrit deux types distincts de douleur au fur et à mesure que leur arthrose progressait : une douleur sourde, permanente et lancinante, devenue plus constante au fil du temps, ponctuée de courts épisodes de douleur plus intense, souvent imprévisibles et épuisants sur le plan émotionnel (221). De plus, 16% des patients inclus dans la cohorte KHOALA ont bénéficié d'une arthroplastie à cinq ans. Cette proportion n'est pas négligeable et traduit tout de même une certaine progression de l'arthrose chez ces patients.

Ces sujets dont la progression est substantielle peuvent ne pas faire partie d'un sous-groupe suffisamment important et donc facilement identifiable. En effet, un de nos critères pour sélectionner le modèle optimal portait sur les effectifs des sous-groupes mis en évidence, qui devaient être supérieur à 5% de notre échantillon total. Ce choix a été fait car un faible nombre de patients inclus dans un sous-groupe peut entraîner un manque de puissance statistique pour pouvoir identifier, dans un second temps, les facteurs pronostiques associés à l'appartenance à ce groupe particulier.

Une autre explication au fait que nous n'avons pas identifié ces « progresseurs » est la non-corrélation entre les dommages structuraux et les symptômes cliniques de l'arthrose (222). Les patients qui rapportent des douleurs ou des limitations fonctionnelles n'ont pas toujours des signes radiologiques de la maladie, et de nombreuses personnes asymptomatiques peuvent même présenter de graves changements structurels liés l'arthrose. Ainsi, certains patients qui ont rapporté des niveaux stables de douleur et de fonction physique n'ont pas nécessairement une évolution radiologique stable.

La stabilité des trajectoires retrouvées dans nos études et dans la littérature pourrait également s'expliquer par le fait que des mesures annuelles pourraient ne pas être suffisantes pour mettre en évidence des fluctuations significatives. Plusieurs études ont notamment montré qu'il existait des variations saisonnières de sévérité des symptômes cliniques de l'arthrose (223–225), les patients rapportant des symptômes plus sévères dans les périodes froides et humides. Des mesures trimestrielles ou semestrielles pourraient donc plus facilement mettre en exergue la survenue de poussées, pouvant indiquer une aggravation de la maladie (27).

Par ailleurs, nous avons montré que le niveau perçu de douleur n'était pas toujours concordant avec le niveau perçu de limitations fonctionnelles chez les patients atteints d'arthrose.

Dans nos analyses, 41 % des patients inclus dans la trajectoire des limitations fonctionnelles sévères n'appartenaient pas à la trajectoire de douleur sévère et 58 % des patients souffrant de douleurs sévères n'appartenaient pas à la trajectoire des limitations fonctionnelles sévères.

Lorsque nous avons inclus les caractéristiques respectives de ces trajectoires de douleur et de fonction physique dans le modèle multi-trajectoires, les sous-groupes incluant les patients discordants n'ont pas été mis en évidence. Le modèle optimal comptait quatre profils longitudinaux dont les niveaux de douleur et de limitations fonctionnelles étaient de sévérité décroissante. L'étude du nombre et de la proportion de patients communs à chacune des trajectoires séparées de douleur et de fonction physique a montré que les patients très discordants (« Douleur sévère » versus « Absence de limitation fonctionnelle » et « Absence de douleur » versus « Limitations fonctionnelles sévères ») restaient minoritaires. La taille de notre population d'étude pourrait donc ne pas être suffisante pour identifier leurs profils de manière optimale.

Une autre limite de travail concerne les données manquantes. Dans nos analyses, nous avons choisi de coder en manquant les scores de santé perçue des patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale de genou ou de hanche au cours du suivi à cinq ans.

En effet, nous avons considéré la chirurgie comme la fin de la progression de la maladie pour l'articulation opérée et, par conséquent, nous avons censuré les scores de santé perçue recueillis après la chirurgie. Notre revue systématique a confirmé que la chirurgie diminuait la douleur et améliorait rapidement la fonction physique des patients pendant les trois premiers mois suivant l'intervention (181,183,184,226,227) ; ainsi, il apparaît clairement que l'évolution des patients ayant bénéficié ou non d'une chirurgie diffère.

Or, la modélisation de trajectoires basée sur des groupes suppose que les données manquantes sont manquantes au hasard. Nous avons effectué des analyses de sensibilité en excluant les patients ayant une arthroplastie (Matériel supplémentaire de l'article 3). Malgré le risque de biais de sélection, nous avons retrouvé les mêmes trajectoires de santé perçue, et les facteurs pronostiques associés à ces dernières étaient semblables à ceux de l'analyse principale. Néanmoins, ces résultats ne nous permettent pas de confirmer que les données manquantes non-aléatoires n'affectent pas la robustesse de ces modèles.

Enfin, nos analyses nous ont permis d'identifier des facteurs associés à des trajectoires de symptômes sévères. De même, nous avons pu identifier le rôle pronostique du type d'activité physique pratiqué sur l'appartenance à une trajectoire de limitations fonctionnelles sévères.

Néanmoins, notre étude est observationnelle et la mise en évidence d'une relation statistiquement significative entre un facteur et ces trajectoires ne suffit pas à affirmer que cette relation est de nature causale. Plusieurs méthodes statistiques permettent une inférence causale en situation observationnelle telles que les modèles structuraux marginaux et les G-méthodes (228) et pourront être utilisés dans des études ultérieures.



## **PARTIE IV. PERSPECTIVES**

## IV. Perspectives

Ce travail de thèse apporte des éléments de compréhension quant à l'évolution de la santé perçue chez des patients atteints d'arthrose des membres inférieurs inclus dans la cohorte KHOALA, en confirmant certains résultats observés dans la littérature mais en apportant aussi des résultats originaux. Ces derniers soulèvent des questions, ouvrant ainsi sur des perspectives aussi bien sur les plans de la recherche et de la clinique que de la santé publique.

### 1. En recherche

#### 1.1. Utilisation des modèles mixtes à classes latentes

L'utilisation de l'analyse de croissance en classes latentes nous a permis d'identifier des sous-groupes homogènes de patients ayant des trajectoires distinctes en termes de symptômes. Dans cette approche, la variance et la covariance estimées des paramètres de croissance sont fixées à 0 au sein d'un même sous-groupe. Les sujets ayant des paramètres de croissance légèrement différents sont donc définis plus rapidement comme appartenant à des classes différentes. Dans ce cadre, une source unique de variabilité est prise en compte, l'évolution moyenne du critère de jugement au sein du sous-groupe. Une autre approche permet de prendre en compte une source de variabilité supplémentaire, il s'agit des modèles mixtes à classes latentes (229,230).

Ces modèles sont des extensions de l'analyse en classes latentes et des modèles linéaires mixtes. Ils prennent en compte deux sources de variabilité : la variabilité individuelle (corrélation intra-individuelle, c'est-à-dire la corrélation entre les données répétées d'un même sujet) et la structure des groupes latents (trajectoire moyenne au sein de chaque groupe identifié).

Dans ce cas, les paramètres de croissance au sein d'un même sous-groupe peuvent différer, ce qui entraîne l'identification d'un nombre moins important de sous-groupes. Ces modèles ont également l'avantage d'être plus robustes aux données manquantes.

Un travail préliminaire a été débuté au cours de la thèse pour modéliser des trajectoires avec cette dernière approche, en utilisant le package R `lcmm` version 1.7.8, développé par une équipe bordelaise (231). Dans cette première étape exploratoire, nous avons recherché l'hétérogénéité après ajustement sur les facteurs qui expliquent le niveau initial puisque les trajectoires identifiées dans les précédentes analyses se distinguaient par les scores de santé perçue à l'inclusion. Des modèles comprenant une à quatre classes, incluant des fonctions polynomiales linéaires ou quadratiques, avec une matrice de variance-covariance des effets aléatoires ayant une structure diagonale ou non-structurée, commune à toutes les classes latentes ou proportionnelle entre les classes ont été testés.

La sélection du modèle le plus adéquat a été effectuée selon les mêmes critères cités précédemment :

- la valeur du BIC
- les probabilités postérieures d'appartenance à une trajectoire ( $> 0,7$ )
- la proportion de l'échantillon inclus dans les trajectoires ( $> 5\%$ )

De même, la prise en compte de l'incertitude de l'appartenance au groupe dans la recherche des facteurs associés à la trajectoire est prévue. Les régressions logistiques multinomiales seront pondérées avec les valeurs des probabilités postérieures d'appartenance au groupe de chaque sujet.

Les résultats de cette étude exploratoire restent néanmoins à affiner et à confirmer. Ces résultats pourraient être valorisés dans un article scientifique qui comparerait les résultats issus de l'analyse en classes latentes aux résultats issus du modèle mixte à classes latentes optimal, en soulignant les forces et limites de chacun de ces modèles.

## **1.2. Etude du response shift**

Nous l'avons mentionné précédemment, l'impact de la maladie ou d'un traitement peut affecter la vie du patient, entraînant généralement une adaptation et parfois un changement dans sa perception des concepts mesurés dans le temps.

Ainsi, les patients ayant des douleurs chroniques peuvent avoir un état de santé inchangé mais déclarer une meilleure santé perçue ou qualité de vie. Le response shift consiste à modifier ses normes internes, ses valeurs et sa conceptualisation de la qualité de vie.

En rhumatologie, peu de travaux, sur ce sujet, sont disponibles dans la littérature et ils sont surtout axés sur l'arthroplastie du genou (232–235).

C'est dans ce contexte que l'étude du phénomène de response shift a été planifiée chez les patients inclus dans la cohorte KHOALA, sur une période d'une année avec le questionnaire OAKHQOL. Le choix de cet intervalle de temps a permis de limiter les éventuels biais de mémorisation des patients. Par ailleurs, le questionnaire OAKHQOL a montré de bonnes propriétés psychométriques, ce qui permet son utilisation pour étudier ce phénomène de response shift (132,236).

Deux méthodes ont été utilisées dans ce cadre. Une randomisation des participants a été effectuée pour déterminer la forme d'administration du questionnaire (analyse du phénomène de response shift par la méthode dite « classique » vs. méthode dite « originale »).

Dans la méthode dite « classique » du then-test (237), un groupe de patients s'est vu attribuer un exemplaire du questionnaire OAKHQOL « post-test » pour évaluer son niveau de qualité de vie au moment du remplissage. Un exemplaire du questionnaire OAKHQOL « then-test » leur a ensuite été administré pour évaluer leur niveau de qualité antérieur de façon rétrospective. La présentation du second questionnaire a été modifiée afin de demander clairement au participant de se souvenir de son niveau de qualité de vie antérieur (« il y a un an ») et non pas d'évaluer son niveau de qualité de vie actuel.

Dans la seconde méthode, un second groupe de patients s'est vu attribuer la méthode dite « originale » qui consistait à répondre, à la suite, pour chaque item à la version « post-test » et « then-test ».

Par exemple, pour l'item numéro 1, cela donnait :

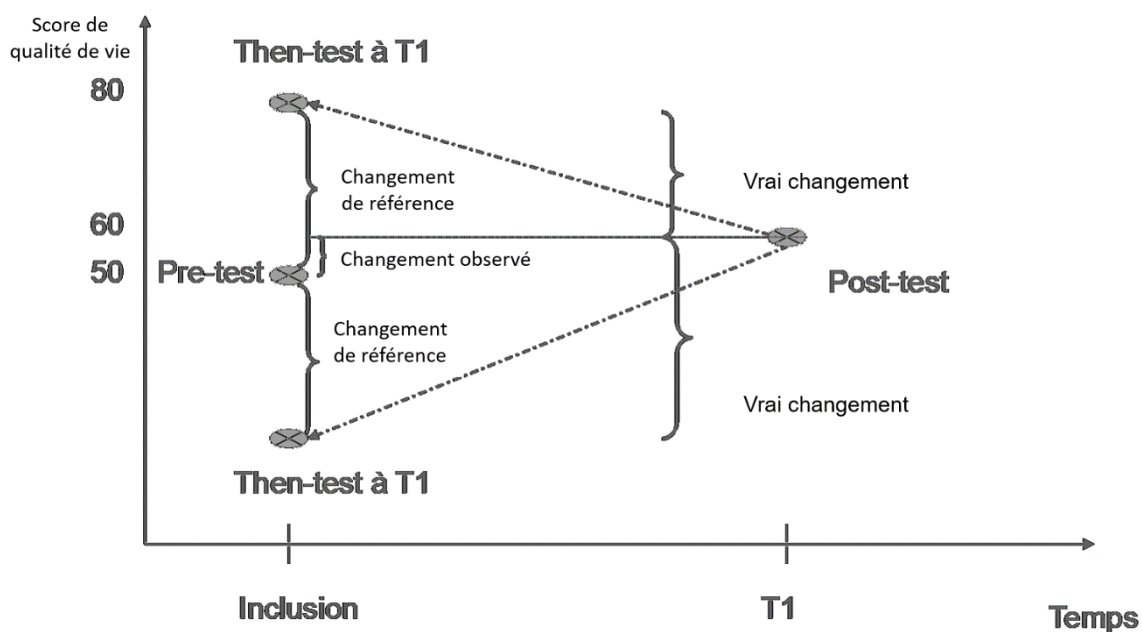
1a. Au cours des 4 dernières semaines :

J'ai eu des difficultés à marcher : Pas du tout ..... Enormément

1b. Il y a 1 an :

J'avais des difficultés à marcher : Pas du tout ..... Enormément

Ces deux méthodes font l'hypothèse que les évaluations post-test et then-test sont réalisées selon les mêmes normes internes puisqu'elles sont effectuées au même temps de suivi. Nous pourrions ainsi rechercher l'existence d'un phénomène de response shift en calculant la différence de moyennes entre le score obtenu lors du pré-test et celui obtenu lors du then-test. La différence entre les scores then-test et post-test permettra de mettre en évidence le « vrai changement » tout en compte du phénomène de response shift (Figure 8).



**Figure 8. Mesure du phénomène de response shift par la méthode then-test**

Un modèle de réponse à l’item (aussi appelé modèle de trait latent), appliqué sur données longitudinales pourra également être utilisé pour étudier le phénomène de response shift dans l’arthrose des membres inférieurs. Ce modèle a l’avantage d’être robuste et peu sensible aux données manquantes (238). Dans cette approche, la mise en évidence du phénomène de response shift repose sur la recherche d’un fonctionnement différentiel des items (DIF). Un DIF existe lorsque des sujets ayant le même niveau de qualité de vie latent, mais appartenant à des groupes différents (définis par le sexe, l’âge, le niveau d’éducation, etc.) ont une probabilité inégale de donner une certaine réponse. Si un DIF est démontré entre deux temps de mesure chez un même groupe d’individus, on pourra alors suspecter l’existence d’un phénomène de response shift.

L'étude du response shift pourra faire l'objet d'un approfondissement méthodologique pour mieux appréhender ce phénomène en associant méthodes statistiques et collaboration avec les psychologues de notre unité de recherche pour réaliser des analyses qualitatives.

## 2. En clinique

### 2.1. Adaptation et personnalisation de la prise en charge

Comme l'a souligné notre revue de la littérature ainsi que nos études, les facteurs pronostiques des formes plus sévères de l'arthrose demeurent encore mal compris.

L'amélioration de notre connaissance des facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie est d'autant plus importante que s'ils sont modifiables, ils pourraient ralentir l'évolution des atteintes sévères. Cela permettrait également d'identifier de façon plus précoce les patients à haut risque d'évolution clinique défavorable et ainsi d'optimiser la prise en charge de ces patients.

De même, l'identification des facteurs pronostiques des résultats postopératoires est également cruciale pour déterminer quels patients bénéficieront le plus de la chirurgie. En connaissant les facteurs pré-opératoires pronostiques des trajectoires de récupération post-arthroplastie, les patients et leurs médecins pourraient prendre des décisions plus éclairées quant au moment optimal et au résultat probable d'une éventuelle chirurgie. Les échanges entre les patients et les cliniciens sont en effet primordiaux pour discuter des attentes post-opératoires des patients, les rendre réalistes au regard de leur état de santé général et ainsi assurer leur satisfaction quant à la qualité de leurs soins.



## 2.2. Prise en charge particulière des comorbidités

Les résultats de notre revue systématique sur les trajectoires de critères de jugement cliniques dans les cohortes avant chirurgie ainsi que les résultats de nos analyses de trajectoires combinées ont souligné le rôle pronostique des comorbidités sur l'appartenance à des trajectoires de symptômes sévères. Par ailleurs, à leur inclusion dans la cohorte KHOALA, nos sujets présentaient en moyenne trois comorbidités, en plus de leur coxarthrose et/ou gonarthrose.

Les comorbidités, notamment cardiovasculaires, alourdissent le fardeau de la maladie et devraient constituer un élément central de la prise en charge des personnes arthrosiques dans le cadre des soins cliniques courants, l'accent devant être mis sur leur dépistage et leur prise en charge précoces.

## 3. En santé publique

### 3.1. Vers une reconnaissance de la gravité de l'arthrose ?

Souvent considérée avec fatalisme et comme bénigne, l'arthrose peut présenter un caractère grave chez certains patients. En août 2018, aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a d'ailleurs reconnu pour la première fois l'arthrose comme une maladie sévère au vu des données issues de la littérature, c'est-à-dire « une maladie ou un état associé à la morbidité qui a un impact important sur la vie quotidienne. Une morbidité de courte durée et autolimitée ne sera généralement pas suffisante, mais la morbidité n'est pas nécessairement irréversible si elle est persistante ou récurrente. La gravité d'une maladie ou d'un état est une question de jugement clinique, fondée sur son impact sur la survie, la vie quotidienne ou la probabilité que la maladie, si elle n'est pas traitée, évolue d'un état moins grave vers un état plus grave ».

A l'échelon français, l'insuffisance des connaissances sur l'épidémiologie de l'arthrose et le manque de données disponibles ont été soulignés lors de l'évaluation des objectifs de la loi relative à la santé publique du 9 août 2004 (3). Dans ce texte, il était également souligné qu'il existait peu d'indicateurs de l'évolution de l'arthrose et de son impact sur la vie des patients. Deux objectifs ont été proposés lors de la phase d'élaboration de la loi : réduire les limitations fonctionnelles et les incapacités induites et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'arthrose.

En 2015, le professeur Salamon, président du haut conseil de la santé publique a rappelé combien l'arthrose devait être une des priorités de santé de notre pays au vu de son lourd fardeau. Les associations de patients sont, elles aussi, fortement impliquées pour aboutir à une véritable reconnaissance de cette maladie grave (239).

### 3.2. Des recommandations de mode de vie en cours d'élaboration

Une des clés pour la prévention du handicap et de la perte d'autonomie est l'identification de facteurs d'aggravation notamment ceux qui seraient modifiables par une action retardant alors l'évolution de la maladie.

Au niveau européen, l'absence d'une stratégie de santé publique cohérente pour promouvoir la santé musculo-squelettique a été soulignée par divers acteurs (patients, professionnels de la santé et décideurs). Ces derniers ont exprimé la nécessité de mieux comprendre l'effet des facteurs liés au mode de vie sur la progression des maladies musculo-squelettiques, dont l'arthrose fait partie.

Bien qu'il existe de nombreuses recommandations, la majorité d'entre elles sont génériques et ne repose pas sur les résultats d'une synthèse des preuves scientifiques.

Face à ces constats, l'EULAR a récemment financé un projet porté par un groupe de travail composé d'experts européens dans le domaine de la rhumatologie, de l'orthopédie, de la santé publique et de la promotion de la santé ainsi que de représentants de patients (240).

Les objectifs du groupe de travail dont nous faisons partie sont triples :

- Identifier les associations positives ou négatives entre les facteurs liés au mode de vie (régime alimentaire, activité physique, tabagisme, alcool, poids et travail rémunéré) et la progression (perte de capacité fonctionnelle, altération de la qualité de vie, etc) de sept maladies rhumatismales et musculo-squelettiques (dont l'arthrose)
- Recommander des mesures pour améliorer la santé des personnes atteintes de maladies rhumatismales et musculo-squelettiques
- Informer les décideurs, les patients via les associations de malades, les professionnels de santé sur ces mesures et leur fournir des conseils

Dans la première phase du projet, nous avons réalisé une revue systématique des revues systématiques et méta-analyses existantes sur les effets des six facteurs (régime alimentaire, activité physique, tabagisme, alcool, poids et travail rémunéré) sur la progression des différentes maladies. Lorsqu'aucune revue systématique ou méta-analyse n'était disponible ou lorsque ces dernières dataient de plus de cinq ans, nous avons nous-mêmes réalisé des revues systématiques incluant des études observationnelles ainsi que des essais contrôlés randomisés. Ces résultats ont ensuite été synthétisés et hiérarchisés selon la qualité méthodologique des revues ou études qui les rapportaient. Actuellement, les recommandations sont en cours de rédaction et seront approuvées par vote par le groupe de travail durant le dernier trimestre 2019.

Une seconde phase d'implémentation des recommandations suivra ce vote. Les recommandations retenues sur les différents facteurs seront présentées dans des brochures d'informations destinées aux patients, traduites dans différentes langues parlées en Europe.

Un rapport sera rédigé pour informer l'EULAR, l'OMS, l'Union Européenne et les organismes nationaux de santé publique compétents. Ce rapport mettra en évidence les principales conclusions et résumera les implications possibles de la promotion d'un comportement sain ou d'interventions futures.

## **PARTIE V. CONCLUSION GENERALE**

## V. Conclusion générale

Notre travail de thèse a permis de synthétiser la littérature concernant la variabilité de l'arthrose des membres inférieurs et l'existence de phénotypes d'évolution distincts. Nous avons pu mettre en évidence l'existence de différents phénotypes au sein de notre population d'étude française et identifier des caractéristiques pronostiques de l'appartenance à une trajectoire de symptômes sévères.

Bien que le rôle pronostique de plusieurs facteurs socio-démographiques, cliniques et de santé perçue ait pu être identifié, l'amélioration de notre connaissance des facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie reste nécessaire au vu des données de la littérature.

En effet, une des clés pour la prévention du handicap et de la perte d'autonomie est l'identification de facteurs d'aggravation notamment ceux qui seraient modifiables par une action retardant alors l'évolution de la maladie. Les patients et leurs médecins pourraient prendre des décisions plus éclairées quant au moment et au résultat probable d'une éventuelle chirurgie prothétique, notamment.

Malgré le fardeau important de l'arthrose, sa prise en compte dans les priorités de santé publique reste faible. Il est cependant indispensable de soutenir des stratégies et politiques de prévention, de prise en charge et de recherche dans l'arthrose.

## Références

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Oct;388(10053):1545–602.
2. Société Française de Rhumatologie, Collège Français des Médecins Rhumatologues, Syndicat National des Médecins Rhumatologue. Livre Blanc de la Rhumatologie française 2015 [Internet]. 2015. Available from: <https://sfr.larhumatologie.fr/formations-ressources/livre-blanc>
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Objectifs de santé publique : Evaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 et propositions [Internet]. 2010 [cited 2019 Sep 9]. Available from: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Haut\\_conseil\\_de\\_la\\_sante\\_publique\\_-\\_Objectifs\\_de\\_sante\\_publique.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf)
4. Wittenauer R, Smith L, Aden K. Background Paper 6.12 Osteoarthritis. Geneva, Switzerland: World Health Organization [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 9]; Available from: [http://www.who.int/entity/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_12Osteo.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/medicines/areas/priority_medicines/BP6_12Osteo.pdf?ua=1)
5. de Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, Holla JFM, Häkkinen A, Lems WF, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):481–92.
6. Tohme S, Sanin GD, Patel V, Bress K, Ahmed N, Krane A, et al. Health-Related Quality of Life as a Prognostic Factor in Patients After Resection of Hepatic Malignancies. *J Surg Res*. 2019 Aug 14;245:257–64.
7. Coomans M, Dirven L, K Aaronson N, Baumert BG, van den Bent M, Bottomley A, et al. The added value of health-related quality of life as a prognostic indicator of overall survival and progression-free survival in glioma patients: a meta-analysis based on individual patient data from randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:190–8.
8. Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Takahashi K, Shibutani M, et al. Prognostic Value of Quality of Life in Endocrine Therapy for Elderly Patients With Breast Cancer: A Retrospective Study. *Anticancer Res*. 2019 Jan 6;39(6):2941–50.
9. Mai TTX, Choi JH, Lee MK, Chang YJ, Jung S-Y, Cho H, et al. Prognostic Value of Post-Diagnosis Health-Related Quality of Life for Overall Survival in Breast Cancer: Findings from a 10-Year Prospective Cohort in Korea. *Cancer Res Treat*. 2019 Apr 12;
10. Abdel-Rahman O. Prognostic impact of baseline quality of life status among patients with advanced gastric cancer; results from two randomized studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Mar 22;1–5.

11. Ediebah DE, Quinten C, Coens C, Ringash J, Dancey J, Zikos E, et al. Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from canadian cancer trials group clinical trials. *Cancer*. 2018;124(16):3409–16.
12. Erceg P, Despotovic N, Milosevic DP, Soldatovic I, Mihajlovic G, Vukcevic V, et al. Prognostic value of health-related quality of life in elderly patients hospitalized with heart failure. *Clin Interv Aging*. 2019;14:935–45.
13. Costa HS, Lima MMO, Figueiredo PHS, Chaves AT, Nunes MCP, da Costa Rocha MO. The prognostic value of health-related quality of life in patients with Chagas heart disease. *Qual Life Res*. 2019 Jan;28(1):67–72.
14. Pei M, Aguiar R, Pagels AA, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P, et al. Health-related quality of life as predictor of mortality in end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC Nephrol*. 2019 Apr 29;20(1):144.
15. Torino C, Panuccio V, Tripepi R, Vilasi A, Postorino M, Tripepi G, et al. The dominant prognostic value of physical functioning among quality of life domains in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Nov 15;
16. Riddle DL, Dumenci L. Modeling longitudinal osteoarthritis data to identify homogeneous subgroups: opportunities and challenges in a burgeoning literature. *Osteoarthr Cartil*. 2015 Jul;23(7):1035–7.
17. de Rooij M, Leeden M, Heymans M, Holla J, Häkkinen A, Lems W, et al. Course and predictors of pain and physical functioning in patients with hip osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2016;48(3):245–52.
18. Conaghan PG, Kloppenburg M, Schett G, Bijlsma JWJ, EULAR osteoarthritis ad hoc committee. Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1442–5.
19. Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):213.
20. Porsius JT, Mathijssen NMC, Klapwijk-Van Heijningen LCM, Van Egmond JC, Melles M, Vehmeijer SBW. Early recovery trajectories after fast-track primary total hip arthroplasty: the role of patient characteristics. *Acta Orthop*. 2018 Dec;89(6):597–602.
21. Dowsey MM, Smith AJ, Choong PFM. Latent Class Growth Analysis predicts long term pain and function trajectories in total knee arthroplasty: a study of 689 patients. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015 Dec;23(12):2141–9.
22. Wylde V, Dennis J, Beswick AD, Bruce J, Eccleston C, Howells N, et al. Systematic review of management of chronic pain after surgery. *Br J Surg*. 2017 Sep;104(10):1293–306.
23. Wesseling J, Dekker J, van den Berg WB, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cats HA, et al. CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee): similarities and differences with the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1413–9.



24. Guillemin F, Rat A-C, Roux CH, Fautrel B, Mazieres B, Chevalier X, et al. The KHOALA cohort of knee and hip osteoarthritis in France. *Joint Bone Spine*. 2012 Dec;79(6):597–603.
25. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthr Cartil*. 2015 Aug;23(8):1233–41.
26. COFER. *Rhumatologie: Réussir les ECNi*. Elsevier Masson; 2015. 433 p.
27. Guillemin F, Ricatte C, Barcenilla-Wong A, Schoumacker A, Cross M, Alleyrat C, et al. Developing a Preliminary Definition and Domains of Flare in Knee and Hip Osteoarthritis (OA): Consensus Building of the Flare-in-OA OMERACT Group. *J Rheumatol*. 2019 Sep;46(9):1188–91.
28. Richette P, Latourte A. Arthrose : quel bon usage des examens complémentaires ? *La Revue du praticien*. 2019 May 20;(5):507–9.
29. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376–87.
30. Roux C-H. Traitement médical de l'arthrose. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 2017 Jan 19;
31. Sellam J, Courties A, Eymard F, Ferrero S, Latourte A, Ornetti P, et al. Recommendations of the French society of rheumatology for the pharmacological management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019 Apr 1;27:S507–8.
32. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(7):1125–35.
33. Overview | Osteoarthritis: care and management | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2019 Sep 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
34. Cyteval C. Les prothèses du genou et leurs complications. [/data/revues/22115706/v97i3/S2211570616000448/](https://www.em-consulte.com/en/article/1076645) [Internet]. 2016 Aug 27 [cited 2019 Jul 17]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/1076645>
35. Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Surveillance des dispositifs médicaux à risque : Prothèses totales de genou (PTG) [Internet]. 2016. Available from: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3798f4f2a1e239b28ddf80c8b675ee86.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3798f4f2a1e239b28ddf80c8b675ee86.pdf)
36. Putman S, Girier N, Girard J, Pasquier G, Migaud H, Chazard E. Épidémiologie des prothèses de hanche en France : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. 2017 Nov 1;103(7, Supplement):S90.
37. Evans JT, Evans JP, Walker RW, Blom AW, Whitehouse MR, Sayers A. How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national

- registry reports with more than 15 years of follow-up. *The Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):647–54.
38. Evans JT, Walker RW, Evans JP, Blom AW, Sayers A, Whitehouse MR. How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *The Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):655–63.
  39. Delaunay C, Hamadouche M, Girard J, Duhamel A, SoFCOT Group. What are the causes for failures of primary hip arthroplasties in France? *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Dec;471(12):3863–9.
  40. Lum ZC, Shieh AK, Dorr LD. Why total knees fail-A modern perspective review. *World J Orthop*. 2018 Apr 18;9(4):60–4.
  41. Caton J, Papin P. Typologie et épidémiologie des prothèses totales de hanche en France. *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*. 2012;11(2):001–7.
  42. Maumus M, Pers Y-M, Ruiz M, Jorgensen C, Noël D. Cellules souches mésenchymateuses et médecine régénératrice - Quel avenir pour l'arthrose ? *Med Sci (Paris)*. 2018 Dec 1;34(12):1092–9.
  43. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115–26.
  44. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039–49.
  45. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990 Nov;33(11):1601–10.
  46. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991 May;34(5):505–14.
  47. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011 Nov;19(11):1270–85.
  48. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003;919:i–x, 1–218, back cover.
  49. Rabenda V, Manette C, Lemmens R, Mariani A-M, Struvay N, Reginster J-Y. Prevalence and impact of osteoarthritis and osteoporosis on health-related quality of life among active subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2007 Feb;19(1):55–60.
  50. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and

- injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59.
51. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep 15;59(9):1207–13.
  52. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014 Sep;73(9):1659–64.
  53. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323–30.
  54. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 08;388(10053):1545–602.
  55. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.
  56. Nguyen U-SDT, Zhang Y, Zhu Y, Niu J, Zhang B, Felson DT. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6;155(11):725–32.
  57. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol*. 2007 Jan 1;34(1):172–80.
  58. Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L, et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthr Cartil*. 2011 Nov;19(11):1314–22.
  59. Kim C, Linsenmeyer KD, Vlad SC, Guermazi A, Clancy MM, Niu J, et al. Prevalence of radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in an urban United States community: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014 Nov;66(11):3013–7.
  60. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Dragomir AD, Woodard J, et al. Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African-Americans and Caucasians: The Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol*. 2009 Apr;36(4):809–15.
  61. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185–99.

62. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil.* 2015 Apr;23(4):507–15.
63. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2005 Sep;13(9):769–81.
64. Zhang Y, Hunter DJ, Nevitt MC, Xu L, Niu J, Lui L-Y, et al. Association of squatting with increased prevalence of radiographic tibiofemoral knee osteoarthritis: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1187–92.
65. Nelson AE, Braga L, Renner JB, Atashili J, Woodard J, Hochberg MC, et al. Characterization of individual radiographic features of hip osteoarthritis in African American and White women and men: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Feb;62(2):190–7.
66. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:132.
67. Felson DT, Zhang Y. Smoking and osteoarthritis: a review of the evidence and its implications. *Osteoarthr Cartil.* 2015 Mar;23(3):331–3.
68. Hui M, Doherty M, Zhang W. Does smoking protect against osteoarthritis? Meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan 7;70(7):1231–7.
69. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Dec;8(12):729–37.
70. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med.* 2009 Nov;121(6):9–20.
71. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Mutual associations among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: A 3-year follow-up of the ROAD study. *Mod Rheumatol.* 2015 May;25(3):438–48.
72. Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TIL. Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *J Epidemiol Community Health.* 2012 Apr 17; jech-2011-200834.
73. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1659–64.
74. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau M-M, Rannou F, Poiraudou S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016 Jun;59(3):134–8.
75. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Feb;28(1):5–15.

76. Chaganti RK, Tolstykh I, Javaid MK, Neogi T, Torner J, Curtis J, et al. High plasma levels of vitamin C and E are associated with incident radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2014 Feb;22(2):190–6.
77. Davidson RK, Jupp O, de Ferrars R, Kay CD, Culley KL, Norton R, et al. Sulforaphane represses matrix-degrading proteases and protects cartilage from destruction in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum.* 2013 Dec;65(12):3130–40.
78. Elmali N, Esenkaya I, Harma A, Ertem K, Turkoz Y, Mizrak B. Effect of resveratrol in experimental osteoarthritis in rabbits. *Inflamm Res.* 2005 Apr;54(4):158–62.
79. Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1beta-induced NF-kappaB-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R165.
80. Mathy-Hartert M, Jacquemond-Collet I, Priem F, Sanchez C, Lambert C, Henrotin Y. Curcumin inhibits pro-inflammatory mediators and metalloproteinase-3 production by chondrocytes. *Inflamm Res.* 2009 Dec;58(12):899–908.
81. Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, Hunter D, Thomas GER, Arden NK, et al. Prevalence of radiographic hip osteoarthritis is increased in high bone mass. *Osteoarthr Cartil.* 2014 Aug;22(8):1120–8.
82. Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, Arden NK, Spector TD, Hart DJ, et al. Individuals with high bone mass have an increased prevalence of radiographic knee osteoarthritis. *Bone.* 2015 Feb;71:171–9.
83. Cao Y, Stannus OP, Aitken D, Cicuttini F, Antony B, Jones G, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between systemic, subchondral bone mineral density and knee cartilage thickness in older adults with or without radiographic osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Nov;73(11):2003–9.
84. Jacobsen S, Jensen TW, Bach-Mortensen P, Hyldstrup L, Sonne-Holm S. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Menopause.* 2007 Dec;14(6):1025–30.
85. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Miner Res.* 1997 Apr;12(4):641–51.
86. Podsiadlo P, Nevitt MC, Wolski M, Stachowiak GW, Lynch JA, Tolstykh I, et al. Baseline trabecular bone and its relation to incident radiographic knee osteoarthritis and increase in joint space narrowing score: directional fractal signature analysis in the MOST study. *Osteoarthr Cartil.* 2016 Oct;24(10):1736–44.
87. Hosnijeh FS, Runhaar J, van Meurs JBJ, Bierma-Zeinstra SM. Biomarkers for osteoarthritis: Can they be used for risk assessment? A systematic review. *Maturitas.* 2015 Sep;82(1):36–49.
88. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthr Cartil.* 2004;12 Suppl A:S39-44.

89. Zhang M, Wang J. Epigenetics and Osteoarthritis. *Genes Dis.* 2015 Mar;2(1):69–75.
90. Yucesoy B, Charles LE, Baker B, Burchfiel CM. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. *Work.* 2015 Jan 1;50(2):261–73.
91. Warner SC, Valdes AM. Genetic association studies in osteoarthritis: is it fairytale? *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Jan;29(1):103–9.
92. Slauterbeck JR, Kousa P, Clifton BC, Naud S, Tourville TW, Johnson RJ, et al. Geographic mapping of meniscus and cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injuries. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Sep;91(9):2094–103.
93. Øiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, Risberg MA. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *Am J Sports Med.* 2009 Jul;37(7):1434–43.
94. Ajuied A, Wong F, Smith C, Norris M, Earnshaw P, Back D, et al. Anterior cruciate ligament injury and radiologic progression of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2014 Sep;42(9):2242–52.
95. Ruano JS, Sitler MR, Driban JB. Prevalence of Radiographic Knee Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction, With or Without Meniscectomy: An Evidence-Based Practice Paper. *J Athl Train.* 2016 Mar 1;
96. Papalia R, Del Buono A, Osti L, Denaro V, Maffulli N. Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review. *Br Med Bull.* 2011;99:89–106.
97. Englund M, Lohmander LS. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty-two years after meniscectomy. *Arthritis Rheum.* 2004 Sep;50(9):2811–9.
98. Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, Hunter DJ, Eckstein F, Grago J, et al. Partial meniscectomy is associated with increased risk of incident radiographic osteoarthritis and worsening cartilage damage in the following year. *Eur Radiol.* 2017 Jan;27(1):404–13.
99. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2013 Feb;39(1):1–19.
100. Doré DA, Winzenberg TM, Ding C, Otahal P, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, et al. The association between objectively measured physical activity and knee structural change using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1170–5.
101. White DK, Tudor-Locke C, Zhang Y, Fielding R, LaValley M, Felson DT, et al. Daily walking and the risk of incident functional limitation in knee osteoarthritis: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 Sep;66(9):1328–36.
102. Vannini F, Spalding T, Andriolo L, Berruto M, Denti M, Espregueira-Mendes J, et al. Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Jun;24(6):1786–96.
103. Buckwalter JA, Lane NE. Athletics and osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 1997 Dec;25(6):873–81.

104. Lefèvre-Colau M-M, Nguyen C, Haddad R, Delamarche P, Paris G, Palazzo C, et al. Is physical activity, practiced as recommended for health benefit, a risk factor for osteoarthritis? *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;59(3):196–206.
105. Jensen LK. Knee osteoarthritis: influence of work involving heavy lifting, kneeling, climbing stairs or ladders, or kneeling/squatting combined with heavy lifting. *Occup Environ Med*. 2008 Feb;65(2):72–89.
106. Sulsky SI, Carlton L, Bochmann F, Ellegast R, Glitsch U, Hartmann B, et al. Epidemiological Evidence for Work Load as a Risk Factor for Osteoarthritis of the Hip: A Systematic Review. *PLOS ONE*. 2012 Feb 14;7(2):e31521.
107. Jensen LK. Hip osteoarthritis: influence of work with heavy lifting, climbing stairs or ladders, or combining kneeling/squatting with heavy lifting. *Occup Environ Med*. 2008 Jan;65(1):6–19.
108. Jacobsen S, Sonne-Holm S, Søballe K, Gebuhr P, Lund B. The distribution and inter-relationships of radiologic features of osteoarthrosis of the hip: A survey of 4151 subjects of the Copenhagen City Heart Study: The Osteoarthrosis Substudy. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004 Sep;12(9):704–10.
109. Øiestad BE, Juhl CB, Eitzen I, Thorlund JB. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil*. 2015 Feb;23(2):171–7.
110. Lynch JA, Parimi N, Chaganti RK, Nevitt MC, Lane NE, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. The association of proximal femoral shape and incident radiographic hip OA in elderly women. *Osteoarthr Cartil*. 2009 Oct;17(10):1313–8.
111. Thomas GER, Palmer AJR, Batra RN, Kiran A, Hart D, Spector T, et al. Subclinical deformities of the hip are significant predictors of radiographic osteoarthritis and joint replacement in women. A 20 year longitudinal cohort study. *Osteoarthr Cartil*. 2014 Oct;22(10):1504–10.
112. Saberi Hosnijeh F, Zuiderwijk ME, Versteeg M, Smeele HTW, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Cam Deformity and Acetabular Dysplasia as Risk Factors for Hip Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017 Jan;69(1):86–93.
113. Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SMA. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:152.
114. Bastick AN, Belo JN, Runhaar J, Bierma-Zeinstra SMA. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Sep;473(9):2969–89.
115. Teirlink CH, Dorleijn DMJ, Bos PK, Rijkels-Otters JBM, Bierma-Zeinstra SMA, Luijsterburg P a. J. Prognostic factors for progression of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Arthritis Res Ther*. 2019 Aug 23;21(1):192.
116. Tissue T. Another look at self-rated health among the elderly. *J Gerontol*. 1972 Jan;27(1):91–4.

117. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*. 1995 Nov 1;41(10):1403–9.
118. Rat A-C, Baumann C, Guillemin F, Pouchot J. Qualité de vie en rhumatologie. *EMC - Appareil locomoteur*. 2010 Jan;5(1):1–9.
119. Leplège A, Coste J. *Mesure de la Santé Perceptuelle et de la Qualité de Vie : méthodes et applications*. Editions Estem; 2001. 333 p.
120. Jackowski D, Guyatt G. A guide to health measurement. *Clin Orthop Relat Res*. 2003 Aug;(413):80–9.
121. Veenhof C, Bijlsma JWJ, van den Ende CHM, van Dijk GM, Pisters MF, Dekker J. Psychometric evaluation of osteoarthritis questionnaires: a systematic review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2006 Jun 15;55(3):480–92.
122. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–83.
123. Ware JE, Kosinski M. *SF-36 Physical & Mental Health Summary Scales: A Manual for Users of Version 1*. QualityMetric; 2001. 252 p.
124. The WHOQOL Group. The development of the World Health Organisation quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. Springer-Verlag, Heidelberg; 1994. p. 41–57.
125. Ackerman IN, Graves SE, Bennell KL, Osborne RH. Evaluating quality of life in hip and knee replacement: Psychometric properties of the World Health Organization Quality of Life short version instrument. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug 15;55(4):583–90.
126. Stubbs B, Aluko Y, Myint PK, Smith TO. Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2016 Mar;45(2):228–35.
127. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
128. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002 Feb;52(2):69–77.
129. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*. 1977 Jun 1;1(3):385–401.
130. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1833–40.
131. Rat A-C, Coste J, Pouchot J, Baumann M, Spitz E, Retel-Rude N, et al. OAKHQOL: A new instrument to measure quality of life in knee and hip osteoarthritis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2005 Jan;58(1):47–55.



132. Rat A-C, Pouchot J, Coste J, Baumann C, Spitz E, Retel-Rude N, et al. Development and testing of a specific quality-of-life questionnaire for knee and hip osteoarthritis: OAKHQOL (OsteoArthritis of Knee Hip Quality Of Life). *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):697–704.
133. Guillemin F, Rat A-C, Goetz C, Spitz E, Pouchot J, Coste J. The Mini-OAKHQOL for knee and hip osteoarthritis quality of life was obtained following recent shortening guidelines. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:70–8.
134. Wieczorek M, Rotonda C, Epstein J, Guillemin F, Rat A-C. Can the e-OAKHQOL be an alternative to measure health-related quality of life in knee osteoarthritis? *Quality of Life Research*. 2018 Oct 1;27(10):2731–43.
135. Roos EM, Lohmander LS. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Nov 3;1:64.
136. Roos EM, Toksvig-Larsen S. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) - validation and comparison to the WOMAC in total knee replacement. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 May 25;1:17.
137. Klässbo M, Larsson E, Mannevik E. Hip disability and osteoarthritis outcome score. An extension of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(1):46–51.
138. Nilsson AK, Lohmander LS, Klässbo M, Roos EM. Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS)--validity and responsiveness in total hip replacement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003 May 30;4:10.
139. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.
140. Konopka JF, Lee Y, Su EP, McLawhorn AS. Quality-Adjusted Life Years After Hip and Knee Arthroplasty. *JB JS Open Access* [Internet]. 2018 Aug 15 [cited 2019 Jul 18];3(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6242318/>
141. Barton JL, Katz P. The Patient Experience: Patient-Reported Outcomes in Rheumatology. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016 May 1;42(2):xv–xvi.
142. van Schoor NM, Zambon S, Castell MV, Cooper C, Denkiner M, Dennison EM, et al. Impact of clinical osteoarthritis of the hip, knee and hand on self-rated health in six European countries: the European Project on OsteoArthritis. *Qual Life Res*. 2016;25(6):1423–32.
143. Morvan J, Roux CH, Fautrel B, Rat AC, Euler-Ziegler L, Loeuille D, et al. A case-control study to assess sensitivity and specificity of a questionnaire for the detection of hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):92–9.

144. Roux CH, Saraux A, Mazieres B, Pouchot J, Morvan J, Fautrel B, et al. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008 Oct 1;67(10):1406–11.
145. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 Nov;(248):13–4.
146. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969 Jun;51(4):737–55.
147. Kriska AM, Knowler WC, LaPorte RE, Drash AL, Wing RR, Blair SN, et al. Development of questionnaire to examine relationship of physical activity and diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1990 Apr;13(4):401–11.
148. Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol*. 2005 Jun;58(6):595–602.
149. Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *Presse Med*. 1999;28:1141–8.
150. de Mont-Marin F, Hardy P, Lépine JP, Halfon P, Féline A. [Validation of a French version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a diabetic population]. *Encephale*. 1993 Aug;19(4):293–301.
151. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Annals of internal medicine*. 2006;144(6):427–437.
152. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013 Feb 19;158(4):280–6.
153. Wiczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned about the course of clinical outcomes after total knee or hip arthroplasty? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Aug 17;
154. Wiczorek M, Rotonda C, Guillemin F, Rat A-C. What have we learned from trajectory analysis of clinical outcomes in knee and hip osteoarthritis before surgery? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Sep 17;
155. Halilaj E, Le Y, Hicks JL, Hastie TJ, Delp SL. Modeling and predicting osteoarthritis progression: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthr Cartil*. 2018 Dec;26(12):1643–50.
156. Botterman J, Bode C, Siemons L, van de Laar MAFJ, Dekker J. Exploring Fatigue Trajectories in Early Symptomatic Knee and Hip Osteoarthritis: 6-year Results from the CHECK Study. *J Rheumatol*. 2016 Jul;43(7):1413–20.
157. Whittle R, Jordan KP, Thomas E, Peat G. Average symptom trajectories following incident radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *RMD open*. 2016;2(2):e000281.

158. Mills K, Eyles JP, Martin MA, Hancock MJ, Hunter DJ. Exploratory Study of 6-Month Pain Trajectories in Individuals With Predominant Patellofemoral Osteoarthritis: A Cohort Study. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2019 Jan;49(1):5–16.
159. Riddle DL, Moxley G, Dumenci L. Associations between Statin use and changes in pain, function and structural progression: a longitudinal study of persons with knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013 Feb;72(2):196–203.
160. Bastick AN, Verkleij SPJ, Damen J, Wesseling J, Hilberdink WKHA, Bindels PJE, et al. Defining hip pain trajectories in early symptomatic hip osteoarthritis – 5 year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Osteoarthritis and Cartilage.* 2016 May;24(5):768–75.
161. Verkleij SPJ, Hoekstra T, Rozendaal RM, Waarsing JH, Koes BW, Luijsterburg PAJ, et al. Defining discriminative pain trajectories in hip osteoarthritis over a 2-year time period. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012 Sep;71(9):1517–23.
162. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2014 May;22(5):622–30.
163. Wesseling J, Bastick AN, ten Wolde S, Kloppenburg M, Lafeber FPJG, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Identifying Trajectories of Pain Severity in Early Symptomatic Knee Osteoarthritis: A 5-year Followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Rheumatol.* 2015 Aug;42(8):1470–7.
164. Dai Z, Lu N, Niu J, Felson DT, Zhang Y. Dietary Fiber Intake in Relation to Knee Pain Trajectory. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Sep;69(9):1331–9.
165. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, Verkleij SP, Emans PJ, Bindels PJ, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *British Journal of General Practice.* 2016 Jan 1;66(642):e32–9.
166. Nicholls E, Thomas E, van der Windt DA, Croft PR, Peat G. Pain trajectory groups in persons with, or at high risk of, knee osteoarthritis: findings from the Knee Clinical Assessment Study and the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2014 Dec;22(12):2041–50.
167. Holla JF, van der Leeden M, Heymans MW, Roorda LD, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, et al. Three trajectories of activity limitations in early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year follow-up study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2013;annrheumdis–2012.
168. White DK, Neogi T, Nguyen U-SDT, Niu J, Zhang Y. Trajectories of functional decline in knee osteoarthritis: the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology.* 2016 May;55(5):801–8.
169. White DK, Niu J, Zhang Y. Is symptomatic knee osteoarthritis a risk factor for a trajectory of fast decline in gait speed? Results from a longitudinal cohort study. *Arthritis Care & Research.* 2013 Feb;65(2):187–94.
170. White DK, Neogi T, Zhang Y, Niu J, Katz PP. Association of Slow Gait Speed With Trajectories of Worsening Depressive Symptoms in Knee Osteoarthritis: An

- Observational Study: Gait Speed and Depressive Symptoms in Knee OA. *Arthritis Care & Research*. 2017 Feb;69(2):209–15.
171. Lee AC, Harvey WF, Han X, Price LL, Driban JB, Bannuru RR, et al. Pain and functional trajectories in symptomatic knee osteoarthritis over up to 12 weeks of exercise exposure. *Osteoarthr Cartil*. 2018 Apr;26(4):501–12.
172. Han A, Gellhorn AC. Trajectories of Quality of Life and Associated Risk Factors in Patients With Knee Osteoarthritis: Findings From the Osteoarthritis Initiative. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018 Sep;97(9):620–7.
173. Pan F, Tian J, Aitken D, Cicuttini F, Jones G. Predictors of pain severity trajectory in older adults: a 10.7-year follow-up study. *Osteoarthr Cartil*. 2018 Dec;26(12):1619–26.
174. Wesseling J, Bierma-Zeinstra SMA, Kloppenburg M, Meijer R, Bijlsma JWJ. Worsening of pain and function over 5 years in individuals with early OA is related to structural damage: data from the Osteoarthritis Initiative and CHECK (Cohort Hip & Cohort Knee) study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 Feb;74(2):347–53.
175. Jones AR, Al-Naseer S, Bodger O, James ETR, Davies AP. Does pre-operative anxiety and/or depression affect patient outcome after primary knee replacement arthroplasty? *The Knee*. 2018;9.
176. Dowsey MM, Smith AJ, Choong PFM. Latent Class Growth Analysis predicts long term pain and function trajectories in total knee arthroplasty: a study of 689 patients. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015 Dec;23(12):2141–9.
177. Dumenci L, Perera RA, Keefe FJ, Ang DC, Slover J, Jensen MP, et al. Model-based pain and function outcome trajectory types for patients undergoing knee arthroplasty: a secondary analysis from a randomized clinical trial. *Osteoarthr Cartil*. 2019 Jan 17;
178. Pagé MG, Katz J, Romero Escobar EM, Lutzky-Cohen N, Curtis K, Fuss S, et al. Distinguishing problematic from nonproblematic postsurgical pain: a pain trajectory analysis after total knee arthroplasty. *PAIN*. 2015 Mar;156(3):460–8.
179. Lindberg MF, Miaskowski C, Rustøen T, Rosseland LA, Cooper BA, Lerdal A. Factors that can predict pain with walking, 12 months after total knee arthroplasty: A trajectory analysis of 202 patients. *Acta Orthopaedica*. 2016 Nov;87(6):600–6.
180. Morze CJ, Johnson NR, Williams G, Moroney M, Lamberton T, McAuliffe M. Knee Pain During the First Three Months After Unilateral Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2013 Oct;28(9):1565–70.
181. Halket A, Stratford PW, Kennedy DM, Woodhouse LJ. Using Hierarchical Linear Modeling to Explore Predictors of Pain After Total Hip and Knee Arthroplasty as a Consequence of Osteoarthritis. *The Journal of Arthroplasty*. 2010 Feb;25(2):254–62.
182. Jones CA, Cox V, Jhangri GS, Suarez-Almazor ME. Delineating the impact of obesity and its relationship on recovery after total joint arthroplasties. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012 Jun;20(6):511–8.

183. Kennedy DM, Hanna SE, Stratford PW, Wessel J, Gollish JD. Preoperative Function and Gender Predict Pattern of Functional Recovery After Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2006 Jun;21(4):559–66.
184. Kennedy DM, Stratford PW, Hanna SE, Wessel J, Gollish JD. Modeling early recovery of physical function following hip and knee arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disorders* [Internet]. 2006 Dec [cited 2017 Jul 3];7(1). Available from: <http://bmcmusculoskeletaldisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-7-100>
185. Davis AM, Perruccio AV, Ibrahim S, Hogg-Johnson S, Wong R, Streiner DL, et al. The trajectory of recovery and the inter-relationships of symptoms, activity and participation in the first year following total hip and knee replacement. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011 Dec;19(12):1413–21.
186. Hawker GA, Gignac MAM, Badley E, Davis AM, French MR, Li Y, et al. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Oct;63(10):1382–90.
187. Tracy LM. Psychosocial factors and their influence on the experience of pain: PAIN Reports. 2017;2(4):e602.
188. Linton SJ, Shaw WS. Impact of Psychological Factors in the Experience of Pain. *Physical Therapy*. 2011 May 1;91(5):700–11.
189. Turk DC, Fillingim RB, Ohrbach R, Patel KV. Assessment of Psychosocial and Functional Impact of Chronic Pain. *J Pain*. 2016;17(9 Suppl):T21-49.
190. Sprangers MAG, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Social Science & Medicine*. 1999 Jun;48(11):1507–15.
191. Oort FJ, Visser MRM, Sprangers MAG. Formal definitions of measurement bias and explanation bias clarify measurement and conceptual perspectives on response shift. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009 Nov;62(11):1126–37.
192. Nagin DS, Jones BL, Lima Passos V, Tremblay RE. Group-based multi-trajectory modeling. *Statistical Methods in Medical Research*. 2016 Oct 17;096228021667308.
193. Jones BL, Nagin DS, Roeder K. A SAS Procedure Based on Mixture Models for Estimating Developmental Trajectories. *Sociological Methods & Research*. 2001 Feb 1;29(3):374–93.
194. Cramér H. Chapter 21. The two-dimensional case. In: *Mathematical Methods of Statistics*. Princeton: Princeton University Press; 1946. p. 575.
195. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126–31.
196. Rausch Osthoff A-K, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 Sep;77(9):1251–60.

197. Barisic A, Leatherdale ST, Kreiger N. Importance of frequency, intensity, time and type (FITT) in physical activity assessment for epidemiological research. *Can J Public Health*. 2011 Jun;102(3):174–5.
198. Verweij LM, van Schoor NM, Dekker J, Visser M. Distinguishing four components underlying physical activity: a new approach to using physical activity questionnaire data in old age. *BMC Geriatr*. 2010 May 3;10:20.
199. Regnaud J-P, Lefevre-Colau M-M, Trinquart L, Nguyen C, Boutron I, Brosseau L, et al. High-intensity versus low-intensity physical activity or exercise in people with hip or knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 29;(10):CD010203.
200. Casilda-López J, Valenza MC, Cabrera-Martos I, Díaz-Pelegrina A, Moreno-Ramírez MP, Valenza-Demet G. Effects of a dance-based aquatic exercise program in obese postmenopausal women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):768–73.
201. Park J, McCaffrey R, Newman D, Liehr P, Ouslander JG. A Pilot Randomized Controlled Trial of the Effects of Chair Yoga on Pain and Physical Function Among Community-Dwelling Older Adults With Lower Extremity Osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Mar;65(3):592–7.
202. Wyatt B, Mingo CA, Waterman MB, White P, Cleveland RJ, Callahan LF. Impact of the Arthritis Foundation’s Walk With Ease Program on arthritis symptoms in African Americans. *Prev Chronic Dis*. 2014 Nov 13;11:E199.
203. Yip Y-B, Sit JW, Wong DYS, Chong SYC, Chung L-H. A 1-year follow-up of an experimental study of a self-management arthritis programme with an added exercise component of clients with osteoarthritis of the knee. *Psychol Health Med*. 2008 Aug;13(4):402–14.
204. Exercise for Your Bone Health | NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center [Internet]. [cited 2019 Oct 4]. Available from: <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/bone-health/exercise/exercise-your-bone-health>
205. Nagin DS, Odgers CL. Group-Based Trajectory Modeling in Clinical Research. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2010;6(1):109–38.
206. Davis HC, Blue MNM, Hirsch KR, Luc-Harkey BA, Anderson KC, Smith-Ryan AE, et al. Body Composition Is Associated With Physical Performance in Individuals With Knee Osteoarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2019 Feb 1;
207. Yan M, Zhang J, Yang H, Sun Y. The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Apr 6 [cited 2019 Oct 2];97(14). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902277/>
208. Jan M-H, Lin C-H, Lin Y-F, Lin J-J, Lin D-H. Effects of weight-bearing versus nonweight-bearing exercise on function, walking speed, and position sense in participants with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jun;90(6):897–904.

209. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997 Nov;56(11):641–8.
210. Fisher NM, Pendergast DR, Gresham GE, Calkins E. Muscle rehabilitation: its effect on muscular and functional performance of patients with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991 May;72(6):367–74.
211. Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F, Essermeant L, Fontvieille AM, Galan P, et al. Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Jun;32(6):1119–24.
212. Imboden MT, Welch WA, Swartz AM, Montoye AHK, Finch HW, Harber MP, et al. Reference standards for body fat measures using GE dual energy x-ray absorptiometry in Caucasian adults. *PLOS ONE*. 2017 Apr 7;12(4):e0175110.
213. Kendler DL, Borges JLC, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom*. 2013 Dec;16(4):496–507.
214. Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, Bensen B, Lichtman S, Wang J, et al. Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr*. 1990 Aug;52(2):214–8.
215. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD, McLean RR, Dam T-TL, Kenny AM, et al. Cutpoints for low appendicular lean mass that identify older adults with clinically significant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May;69(5):567–75.
216. Muzyka D, Lypka MM. The Benefits of Keeping It Casual: Investigating Stress-Mediated Health Outcomes with PROC CAUSALMED. :19.
217. Yung Y-F, Lamm M, Zhang W. Causal Mediation Analysis with the CAUSALMED Procedure [Internet]. Available from: <https://www.sas.com/content/dam/SAS/support/en/sas-global-forum-proceedings/2018/1991-2018.pdf>
218. Valeri L, Vanderweele TJ. Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychol Methods*. 2013 Jun;18(2):137–50.
219. Nagin D. *Group-Based Modeling of Development*. Harvard University Press; 2005. 226 p.
220. Losina E, Collins JE. Forecasting the future pain in hip OA: can we rely on pain trajectories? *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 May;24(5):765–7.
221. Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis - an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008 Apr;16(4):415–22.

222. Kinds MB, Welsing PMJ, Vignon EP, Bijlsma JWJ, Viergever MA, Marijnissen ACA, et al. A systematic review of the association between radiographic and clinical osteoarthritis of hip and knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011 Jul 1;19(7):768–78.
223. Timmermans EJ, Schaap LA, Herbolzheimer F, Dennison EM, Maggi S, Pedersen NL, et al. The Influence of Weather Conditions on Joint Pain in Older People with Osteoarthritis: Results from the European Project on OsteoArthritis. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1885–92.
224. Dorleijn DMJ, Luijsterburg PAJ, Burdorf A, Rozendaal RM, Verhaar JAN, Bos PK, et al. Associations between weather conditions and clinical symptoms in patients with hip osteoarthritis: a 2-year cohort study. *Pain*. 2014 Apr;155(4):808–13.
225. Hawley DJ, Wolfe F, Lue FA, Moldofsky H. Seasonal symptom severity in patients with rheumatic diseases: a study of 1,424 patients. *J Rheumatol*. 2001 Aug;28(8):1900–9.
226. Naylor JM, Harmer AR, Heard RC, Harris IA. Patterns of recovery following knee and hip replacement in an Australian cohort. *Australian Health Review*. 2009;33(1):124–135.
227. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Wylde V, Goberman-Hill R, Blom AW. Pain and Function Recovery Trajectories following Revision Hip Arthroplasty: Short-Term Changes and Comparison with Primary Hip Arthroplasty in the ADAPT Cohort Study. Rodella LF, editor. *PLOS ONE*. 2016 Oct 14;11(10):e0164839.
228. Greenland S, Robins JM. Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding. *Int J Epidemiol*. 1986 Sep;15(3):413–9.
229. Verbeke G, Lesaffre E. A Linear Mixed-Effects Model with Heterogeneity in the Random-Effects Population. *Journal of the American Statistical Association*. 1996 Mar 1;91(433):217–21.
230. Muthén B, Shedden K. Finite mixture modeling with mixture outcomes using the EM algorithm. *Biometrics*. 1999 Jun;55(2):463–9.
231. Proust-Lima C, Philipps V, Lique B. Estimation of extended mixed models using latent classes and latent processes: the R package lcmm. *Journal of Statistical Software* [Internet]. 2017;78(2). Available from: <http://arxiv.org/abs/1503.00890>
232. Razmjou H. Response Shift in Outcome Assessment in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)*. 2006 Dec 1;88(12):2590.
233. Razmjou H, Schwartz CE, Yee A, Finkelstein JA. Traditional assessment of health outcome following total knee arthroplasty was confounded by response shift phenomenon. *J Clin Epidemiol*. 2009 Jan;62(1):91–6.
234. Balain B, Ennis O, Kanis G, Singhal R, Roberts SNJ, Rees D, et al. Response shift in self-reported functional scores after knee microfracture for full thickness cartilage lesions. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009 Aug;17(8):1009–13.
235. Zhang X-H, Li S-C, Xie F, Lo N-N, Yang K-Y, Yeo S-J, et al. An Exploratory Study of Response Shift in Health-Related Quality of Life and Utility Assessment Among Patients



with Osteoarthritis Undergoing Total Knee Replacement Surgery in a Tertiary Hospital in Singapore. *Value in Health*. 2012 Jan;15(1):S72–8.

236. Goetz C, Ecosse E, Rat A-C, Pouchot J, Coste J, Guillemin F. Measurement properties of the osteoarthritis of knee and hip quality of life OAKHQOL questionnaire: an item response theory analysis. *Rheumatology*. 2011 Jan 3;50(3):500–5.
237. Sprangers MA, Van Dam FS, Broersen J, Lodder L, Wever L, Visser MR, et al. Revealing response shift in longitudinal research on fatigue--the use of the thetest approach. *Acta Oncol*. 1999;38(6):709–18.
238. Anota A, Bascoul-Mollevi C, Conroy T, Guillemin F, Velten M, Jolly D, et al. Item response theory and factor analysis as a mean to characterize occurrence of response shift in a longitudinal quality of life study in breast cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014;12:32.
239. Association Française de Lutte Anti Rhumatismale. Livre blanc des États Généraux de l'Arthrose 2015-2016 [Internet]. [cited 2019 Sep 9]. Available from: [http://www.aflar.org/IMG/pdf/aflar\\_livre\\_blanc\\_complet\\_60p\\_v.1\\_bd.pdf](http://www.aflar.org/IMG/pdf/aflar_livre_blanc_complet_60p_v.1_bd.pdf)
240. EULAR | Epidemiology ongoing initiatives [Internet]. [cited 2019 Oct 4]. Available from: [https://www.eular.org/epidemiology\\_ongoing\\_initiatives.cfm](https://www.eular.org/epidemiology_ongoing_initiatives.cfm)

# Annexes

Annexe 1. Formulaire utilisé lors de l'étape d'extraction des données au cours de la revue systématique .....	353
---	-----

## Grille d'extraction des données

\*Obligatoire

1. Adresse e-mail \*

---

2. Reviewer (initials) \*

---

3. Id number of the article \*

---

4. First author \*

---

---

---

---

5. Title \*

---

---

---

---

6. Journal \*

---

---

---

---

7. Year \*

---

8. Objective(s) \*

---

---

---

---

9. Inclusion criteria \*

---

---

---

---

---

10. Exclusion criteria \*

---

---

---

---

---

11. Outcome(s) \*

---

---

---

---

---

12. Length of follow-up \*

---

13. Measurement method (instrument, ...) \*

---

---

---

---

---

14. Number of measurements over time \*

---

**Potential prognostic factors**

---

15. Socio-demographic factors \*

---

---

---

---

---

16. Clinical factors \*

---

---

---

---

---

17. PROs (& instruments) \*

---

---

---

---

---

**18. Adjustment \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

## Statistical analysis

---

**19. Imputation of missing data \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0 (No)
- 1 (Yes)
- NA

**20. Imputation technique \***

---

---

---

---

---

**21. Model \***

---

---

---

---

---

**22. Reference(s) \***

---

---

---

---

---

**23. Fixed or random effects \***

*Une seule réponse possible.*

- Fixed
- Random
- Both
- Not Applicable

**24. Statistical indices for selection of the number of trajectories \***

---

---

---

---

---

25. Other selection criteria \*

---

---

---

---

---

26. Software(s) \*

---

---

---

---

---

## Results

---

27. Number of trajectories \*

---

28. Description of trajectories (titles & direction) \*

---

---

---

---

---

29. Number of subjects by trajectory \*

---

---

---

---

---

30. Significantly associated factors (& direction) \*

---

---

---

---

---

31. Comments

---

---

---

---

---

## Grille d'évaluation de la qualité méthodologique

Selon Hayden et al. Evaluation of the Quality of Prognosis Studies in Systematic Reviews. 2006

## Study participation

---

The study sample represents the population of interest on key characteristics, sufficient to limit potential bias to the results

**32. The source population or population of interest is adequately described for key characteristics \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0 (No)
- 1 (Yes)
- NA (Not Applicable)

**33. The sampling frame and recruitment are adequately described, possibly including methods to identify the sample (number and type used, e.g., referral patterns in health care), period of recruitment, and place of recruitment (setting and geographic location) \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

**34. Inclusion and exclusion criteria are adequately described (e.g., including explicit diagnostic criteria or "zero time" description) \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

**35. There is adequate participation in the study by eligible individuals. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

**36. The baseline study sample (i.e., individuals entering the study) is adequately described for key characteristics. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

## Study attrition

---

Loss to follow-up (from sample to study population) is not associated with key characteristics (i.e., the study data adequately represent the sample), sufficient to limit potential bias.

**37. Response rate (i.e., proportion of study sample completing the study and providing outcome data) is adequate \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

**38. Attempts to collect information on participants who dropped out of the study are described. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

39. **Reasons for loss to follow-up are provided. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

40. **Participants lost to follow-up are adequately described for key characteristics. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

41. **There are no important differences between key characteristics and outcomes in participants who completed the study and those who did not. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

## Prognostic factor measurement

---

The prognostic factor of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias

42. **A clear definition or description of the prognostic factor measured is provided (e.g., including dose, level, duration of exposure, and clear specification of the method of measurement) \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

43. **Continuous variables are reported or appropriate (i.e., not data-dependent) cut-points are used \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

44. **The prognostic factor measure and method are adequately valid and reliable to limit misclassification bias (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall). \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

45. **Adequate proportion of the study sample has complete data for prognostic factors. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

46. **The method and setting of measurement are the same for all study participants. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA



47. **Appropriate methods are used if imputation is used for missing prognostic factor data.** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0  
 1  
 NA

## Outcome measurement

---

The outcome of interest is adequately measured in study participants to sufficiently limit potential bias

48. **A clear definition of the outcome of interest is provided, included duration of follow-up and level and extent of the outcome construct** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0  
 1  
 NA

49. **The outcome measure and method used are adequately valid and reliable to limit misclassification bias (eg may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and confirmation of outcome with valid and reliable test)** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0  
 1  
 NA

50. **The method and setting of measurement are the same for all study participants** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0  
 1  
 NA

## Confounding measurement and account

---

Important potential confounders are appropriately accounted for, limiting potential bias with respect to the prognostic factor of interest

51. **All important confounders, including treatments (key variables in conceptual model), are measured.** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0  
 1  
 NA

52. **Clear definitions of the important confounders measured are provided (e.g., including dose, level, and duration of exposures)** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0  
 1  
 NA

53. **Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable (e.g., may include relevant outside sources of information on measurement properties, also characteristics, such as blind measurement and limited reliance on recall).** \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0  
 1  
 NA

54. **The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

55. **Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

56. **Important potential confounders are accounted for in the study design (e.g., matching for key variables, stratification, or initial assembly of comparable groups) \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

57. **Important potential confounders are accounted for in the analysis (i.e., appropriate adjustment) \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

## Analysis

---

The statistical analysis is appropriate for the design of the study, limiting potential for presentation of invalid results.

58. **There is sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analysis. \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

59. **The strategy for model building (i.e., inclusion of variables) is appropriate and is based on a conceptual framework or model \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

60. **The selected model is adequate for the design of the study \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

61. **There is no selective reporting of results \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- 0
- 1
- NA

**62. Comments**

---

---

---

---

---

Une copie de vos réponses sera envoyée par e-mail à l'adresse indiquée.

---

Fourni par  
 Google Forms

## Résumé

L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue et se caractérise par une destruction du cartilage qui s'étend à toutes les structures de l'articulation. L'arthrose des membres inférieurs (MI) représente un problème de santé publique en raison de sa forte prévalence, de ses conséquences en termes d'altération de la qualité de vie et d'incapacité. Malgré cela, son évolution clinique, ses conséquences sur la qualité de vie et les facteurs pronostiques de son évolution restent mal connus. Les objectifs de cette thèse sont donc de décrire l'évolution et les types de progression des sujets atteints d'arthrose des MI sur 5 ans en termes de santé perçue, et d'identifier les facteurs pronostiques de cette évolution.

Dans une première partie, nous avons réalisé et publié une revue systématique sur l'utilisation de l'analyse de trajectoires de critères de jugement cliniques pour définir des phénotypes d'évolution dans l'arthrose des MI. La multiplicité des facteurs étudiés dans les différentes études ne nous a pas permis de réaliser une synthèse quantitative de leurs rôles pronostiques. Malgré cette hétérogénéité, nous avons pu observer que les facteurs pronostiques de l'évolution de la douleur et de la fonction physique (FP) n'étaient pas identiques. Cette différence suggère que la sévérité perçue du niveau de douleur et FP pourrait ne pas être concordante. Dans une seconde partie, nous avons donc modélisé simultanément l'évolution de ces deux dimensions de la santé perçue pour mieux comprendre l'expérience globale des patients au cours de l'évolution de leur maladie et les interrelations entre ces deux concepts. Dans cette étude, nous avons utilisé les données de la cohorte française KHOALA. Les patients inclus dans la trajectoire des symptômes les plus sévères étaient plus susceptibles d'être des femmes, d'être âgés, d'avoir un indice de masse corporelle élevé, un stade de sévérité radiologique élevé, de pratiquer une activité physique (AP) de faible intensité, de présenter une détresse psychosociale importante et d'avoir un faible score de vitalité (VT), comparativement au groupe "aucune douleur et aucune limitation fonctionnelle". Nous avons pu mettre en évidence le rôle pronostique de l'intensité de l'AP pratiquée mais pas celui de sa durée hebdomadaire. Ce constat nous a amené à nous questionner quant au rôle pronostique de chaque composante de l'AP (fréquence, durée, intensité, type) mesurées à l'inclusion sur l'appartenance à une trajectoire de douleur, FP, VT et santé mentale à 5 ans. Dans cette seconde étude, nous n'avons pas mis en évidence de rôle pronostique d'une des composantes de l'AP sur les l'appartenance à une trajectoire de douleur et de VT. Les rôles pronostiques de l'intensité et du type d'AP sur l'appartenance à une trajectoire particulière de FP et de la durée hebdomadaire de l'AP sur l'appartenance à une trajectoire de santé mentale ont pu être mis en évidence. D'après ces résultats, nous avons pu faire l'hypothèse que l'association entre les composantes de l'AP mesurées à l'inclusion et la FP des patients à 5 ans pouvait être médiée par la composition corporelle à 3 ans. Dans cette dernière partie, l'analyse de médiation causale n'a pas mis en évidence le rôle médiateur des variables relatives à la composition corporelle dans cette relation.

En conclusion, notre travail de thèse a permis de synthétiser la littérature concernant la variabilité de l'arthrose des MI. Nous avons pu mettre en évidence l'existence de différents phénotypes au sein de notre population d'étude française et identifier des caractéristiques pronostiques de l'appartenance à une trajectoire de symptômes sévères. L'amélioration de notre connaissance des facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie reste nécessaire. En effet, une des clés pour la prévention du handicap et de la perte d'autonomie est l'identification de facteurs d'aggravation modifiables par une action retardant alors l'évolution de la maladie.

*Mots-clés : arthrose, membres inférieurs, santé perçue, KHOALA*

## Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most frequent joint disease and is characterized by the destruction of cartilage that extends to all structures of the joint, including bone and synovial tissue.

Knee and hip OA is a public health problem because of its high prevalence, its consequences in terms of impaired quality of life, disability, and even dependence. Despite this, knowledge about its clinical evolution, its consequences on quality of life and the prognostic factors for its evolution remain limited. The objectives of this thesis were therefore to describe the evolution and types of progression of subjects with hip and/or knee OA over 5 years in terms of self-perceived health, health behaviour and symptomatic joints and to identify the prognostic factors of the self-perceived health of these patients.

In a first part, we conducted and published a systematic literature review on the use of trajectory analysis of clinical outcomes to define evolution phenotypes in lower-limb OA. The multiplicity of factors examined in the different studies did not allow us to perform a quantitative synthesis of their respective prognostic roles. Despite this heterogeneity, we could observe that the prognostic factors of the course of pain and physical function (PF) were not exactly identical, regardless of the joint considered. This difference suggests that the perceived severity of pain level and functional limitations may not always be consistent.

In a second part, we therefore simultaneously modelled the evolution of these two dimensions of perceived health to better understand the patients' overall experience during the course of their disease and the interrelationships between these two concepts. To do this, we used data from the French KHOALA cohort. In this study, patients included in the most severe symptom trajectory were more likely to be female, have an older age, have a high body mass index, a high radiological severity stage, a low-intensity physical activity (PA), have a psychosocial distress and have a low vitality (VT) score, compared to the "no pain and no functional limitation" group. We highlighted the prognostic role of the PA intensity but we did not highlight the prognostic role of the weekly duration of this practice. This observation led us to question the prognostic role of each component of PA (frequency, duration, intensity, type) on belonging to a particular pain, PF, VT and mental health trajectory at 5 years.

In this second study, we did not highlight a prognostic role of any of the baseline PA components for pain and VT. The prognostic roles of the intensity and type of PA on belonging to a particular PF trajectory and the weekly duration of the PA on belonging to a mental health trajectory could be highlighted. Based on these results, we hypothesized that the association between the baseline PA components and PF at 5 years could be mediated by body composition variables at 3 years of follow-up.

In this last part, the causal mediation analysis did not reveal a mediating role of body composition variables in this relationship.

In conclusion, our thesis work synthesized the literature on the variability of lower-limb OA and the existence of distinct longitudinal phenotypes. We highlighted the existence of different phenotypes in our French study population and identify predictive characteristics of belonging to a severe symptom trajectory. Although the predictive role of several socio-demographic, clinical and perceived health factors could be identified, it is still necessary to improve our knowledge about the factors predicting disease progression. Indeed, one of the keys to prevent disability and loss of autonomy is the identification of aggravating factors that can be modified by interventions that could delay the progression of the disease.

*Keywords: knee, hip, osteoarthritis, self-perceived health, KHOALA*