

# A PROPOS DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ARTHROSE (44) ET TENTATIVE DE JUSTIFICATION DE SON TRAITEMENT PAR LES CALCITONINES EN MÉSOTHÉRAPIE

Docteur JF SAVOYE

L'Arthrose est la plus fréquente des affections rhumatologiques (19), elle touche un français sur dix environ. C'est une maladie invalidante, universelle dans les populations âgées, bien que différente de la sénescence ou que le simple vieillissement articulaire. Après 70 ans, 80 % des sujets sont arthrosiques. Après 50 ans, l'Arthrose est deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Son incidence augmente avec l'âge, on compte par exemple deux cent quarante nouveaux cas de gonarthroses par an pour cent mille habitants aux Etats-Unis.

C'est une affection à retentissement socio-économique important en terme de soins directs (consultations, médicaments, hospitalisation, chirurgie) et de soins indirects (journées de travail perdues, indemnités diverses) car, c'est une importante source d'invalidité et d'altération de la qualité de vie.

Le dernier rapport connu dans la population française date de 2004 (13),

- 4,6 millions d'individus d'âge moyen 64 ans souffrent d'arthrose

- 80 % ont plus de 50 ans

- son coût : 1,8 milliards d'Euros en coût direct, dont 1,6 milliards représentés par 270 millions d'Euros pour 13,4 millions de consultations et 1,5 milliard d'Euros en pharmacie.

Ce coût représente 1,7 % des dépenses de santé française (immédiatement derrière le coût des pathologies cardio vasculaires) soit un coût multiplié par 3 en 10 ans, expliqué facilement par le vieillissement de la population. Ces chiffres ne tiennent pas compte du coût indirect qui alourdit encore la facture.

L'Arthrose risque de devenir rapidement un

problème majeur de santé publique en France (19), car, si les plus de 60 ans constituaient 19 % de la population en 1990, ils étaient 21 % en 2000, seront 26 % en 2020 et 30 % en 2040. C'est dire l'importance du sujet et des moyens à mettre en œuvre pour contrer cette pathologie.

La survenue comme l'aggravation d'une Arthrose sont influencées par de nombreux facteurs (19):

- Des facteurs génétiques :

. il existe des formes familiales : type maladie du collagène ou susceptibilités familiales type : nodosité d'HEBERDEN des inter-phalangiennes distales chez la femme (31 bis) (40).

. il existe des formes ethniques comme l'arthrose de la hanche, plus fréquente chez le caucasien.

- L'obésité : très sensible sur la gonarthrose, serait sans effet sur la coxarthrose semble t'il. C'est un facteur de risque majeur sur le genou. La cause n'en serait pas que mécanique mais aussi métabolique et hormonale.

- L'activité physique et professionnelle : certains travaux ou sports augmentent les contraintes articulaires.

- Les facteurs biomécaniques et traumatiques :

. le risque est multiplié par 1/4 après méniscectomie du genou par exemple.

. quant aux coxarthroses, 40% sont secondaires à une dysplasie de hanche, une ostéochondrite ou une ostéonécrose.

- Le sexe féminin et le système hormonal : les oestrogènes n'ont pas d'effet protecteur vraiment significatif, seul le risque de progression de l'Arthrose pourrait être réduit chez les femmes sous traitement substitutif hormonal de la ménopause (risque diminué de 40 % après 10 ans de traitement) Enfin, si l'Arthrose du genou

est deux fois plus fréquente chez le femme, on ne peut pas faire état d'une prédisposition familiale concernant l'Arthrose des mains, constatée surtout dans le sexe faible.

Sur le plan de la localisation (49), toutes les articulations peuvent être touchée seule ou associées. Les plus fréquemment constatées étant le rachis cervical et lombaire, le genou, la hanche et les doigts, dont la rhizarthrose du pouce, à déformation progressivement très handicapante.

Toutes les localisations peuvent s'exprimer radiologiquement en étant asymptomatique sur le plan douleur, l'inverse étant également vrai.

#### A PROPOS DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ARTHROSE

Toute articulation normale se compose d'un ensemble structuré à plusieurs éléments, dont ceux qui nous intéressent ici (29):

- \* l'os sous-chondral possède un rôle d'amortissement,
- \* la membrane synoviale a rôle trophique,
- \* le cartilage de revêtement, avasculaire et non innervé, reste cependant compressible et élastique, permettant d'une part la résistance aux contraintes et aux pressions, et d'autre part le glissement des surfaces articulaires.

A l'œil nu, le cartilage normal apparaît blanc, brillant, lisse, discrètement translucide, il est résistant et élastique (26) (29) (40).

Au microscope c'est un tissu conjonctif formé de cellules, les chondrocytes baignant dans un tissu avoisinant : la matrice extracellulaire, constituée d'eau, de collagène et de glycosaminoglycanes, dont les protéoglycanes) (35). L'eau constitue environ 80 % du poids du cartilage et diffuse dans les espaces ménagés entre les protéoglycanes et le réseau de fibres collagéniques qui constituent les arcades de BENNINGHOFF.

Les chondrocytes assurent la fabrication de cette matrice extracellulaire composée de protéoglycanes, d'acide hyaluronique et de collagène (37).

Les protéoglycanes et l'acide hyaluronique confèrent au cartilage sa souplesse et sa déformabilité.

Le collagène (de type II à 90 %) est hautement résistant aux contraintes mécaniques.

Le cartilage est un tissu en perpétuel

renouvellement, modifiant en permanence sa matrice extracellulaire (29) (3). Le chondrocyte, qui fabrique cette matrice, peut également la dégrader en synthétisant et en libérant des enzymes comme metalloprotéases qui viennent dégrader le collagène ou les protéoglycanes.

La synthèse et la dégradation du tissu cartilagineux sont normalement parfaitement équilibrés, ce qui garanti à ce tissu ses caractéristiques physiques et cliniques.

Cet équilibre est placé essentiellement sous l'influence de cytokines (18) (50) générées par la synoviale, l'os sous-chondral et le cartilage lui-même, qui agissent sur le chondrocyte et le sollicitent de façon telle, qu'il puisse générer soit des facteurs de croissance, soit des facteurs de dégradation des constituants de la matrice extracellulaire.

C'est cette rupture d'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage par le chondrocyte qui va aboutir au phénomène arthrosique (encore une fois différent de la sénescence, dans laquelle le cartilage s'amincit mais ne disparaît pas) (29) On devrait parler d'**arthropathie dégénérative**, le terme d'arthrose étant trop vague et peu précis. Quoi qu'il en soit, l'arthrose (puisque c'est le terme consacré) regroupe un certain nombre d'altérations physiologiques distinctes, à conséquences biologiques, morphologiques et cliniques aboutissant à la destruction progressive du cartilage dont le corollaire est :

- une abrasion de surface cartilagineuse,
- puis fissuration, avec à l'endoscopie un aspect en chair de crabe,
- puis mise à nu de l'os sous-chondral, avec densification et formations kystiques, qui entraînent une altération des propriétés mécaniques du cartilage : glissement et amortissement (7) (52).

On ne connaît pas très bien le primum-movens de la maladie cartilagineuse (32).

Deux théories s'affrontent :

- soit une théorie « mécanique » débutant par une ostéosclérose sous-chondrale privant le cartilage de trophicité,
- soit un phénomène biologique à départ purement cartilagineux par le biais des cytokines.



## La revue de Mésothérapie

Quoiqu'il en soit,, un consensus existe sur le développement du processus, en quatre étapes (26):

- 1/ Modification de l'environnement du chondrocyte,
- 2/ Modification de l'os sous-chondral,
- 3/ Formation d'ostéophytes,
- 4/ Modification de la pression osseuse trabéculaire.

La lésion principale est une DEPLETION en protéoglycanes de la matrice extracellulaire arthrosique, avec HYPER-HYDRATATION (26). Elle est précoce et s'accompagne d'anomalies de la régulation physiologique normale des protéoglycanes, avec diminution de la concentration en P.G.(35) et fragmentation, d'où diminution de la résistance élastique du tissu , favorisant de nouvelles ruptures de fibres de collagène.

Les chondrocytes vont tenter de combler ce déficit en protéoglycanes, et réparer le cartilage défectueux, ce qui entraîne une division des chondrocytes en chondromes de six à douze cellules.

Puis FAILLITE des chondrocytes qui s'épuisent et dont l'action de synthèse décline.

Sur le plan métabolique, cela se traduit par une augmentation de fabrication et de libération de médiateurs inter-cellulaires, notamment les METALLOPROTEASES, (28) responsables de la dégradation des agrégats de protéoglycanes , et de la diminution du diamètre des fibres de collagène type II.

Ces chondrocytes sont dits ALTERES et sont inefficaces sur le plan anabolique, mais sous l'influence, toujours, de cytokines (type INTERLEUKINE I) (18) (31) (50) (51) d'origine synoviale notamment, libèrent des enzymes protéolytiques ou inhibitrices de synthèse à action délétère sur le cartilage . S'institue un véritable cercle vicieux qui se traduit par une destruction cartilagineuse exponentielle avec le temps. Les fissures, en progressant, atteignent l'os sous-chondral et permettent la pénétration du liquide synovial avec formations kystiques et géodiques sous-chondrales.

L'os sous-chondral réagit en se condensant, et non

seulement perd le rôle nourricier du cartilage qu'il assure normalement, mais rentre dans le cercle vicieux lui-même en sécrétant des enzymes pro-cataboliques.

Les voies de recherches actuelles sont orientées vers les possibilités de synthèse ou d'inhibition de l'interleukine de type I (12) (18) (20), elle même responsable de la dégradation ou de la diminution de synthèse des protéoglycanes et vers l'étude du rôle du monoxyde d'azote (NO) produit par de nombreuses cellules et qui possède un effet plutôt pro-inflamatoire et stimulant de la production de substances délétères pour le cartilage.

### QUELLE PLACE POUR LES CALCITONINES DANS LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE ?

Quelle peut être la place des calcitonines employées en mésothérapie dans cette pathologie où les thérapeutiques ont peu variées depuis vingt cinq ans, mais dont les recherches sur la physiopathologie sont permanentes ?

La mésothérapie pistoriene a toujours utilisé les médicaments qu'elle avait à sa disposition de façon empirique, pour tenter de traiter au plus près de la pathologie.

C'est à PISTOR (39) que l'on doit en 1977 la première tentative de traitement de la douleur par Staporos® (une calcitonine extractive porcine très peu dosée).

La commercialisation d'une calcitonine de saumon fortement dosée devait inciter CLERET,

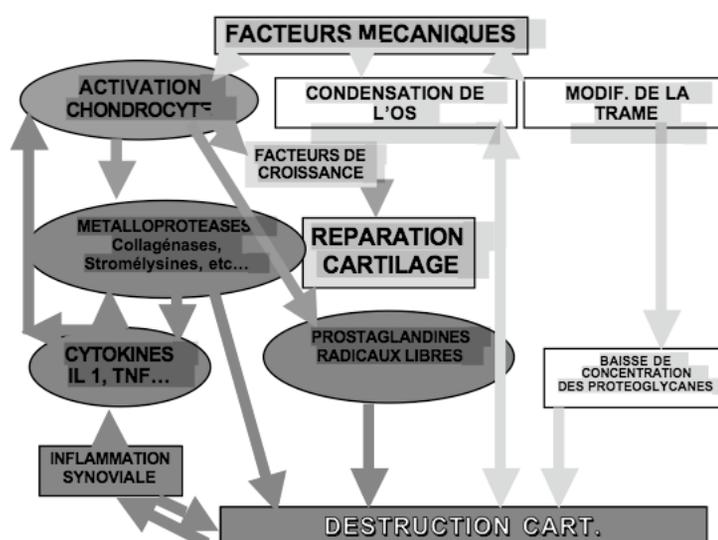


Schéma général simplifié de la physiopathologie de l'arthrose

CHOS et MARCAIS à Caen (8) à traiter une série de coxarthroses en 1983 avec un certain succès, la coxarthrose devenant une indication de la mésothérapie alors qu'elle l'était peu auparavant. Dans les années 1984-1985, l'utilisation intensive de ce produit par mésothérapie nous avait amené, au CERM RHONE-ALPES, à constater une amélioration des pathologies arthrosiques chez les malades traités pour d'autres pathologies. Mais, nous avons observé dans un nombre de cas non négligeables, après un certain temps de traitement, un phénomène d'échappement à la thérapeutique, présumé dû à l'apparition d'anticorps provoqués par l'utilisation d'une calcitonine animale.

Avec le Docteur BLONDEL, nous devions présenter une série d'observations (46) (47) sur des gonarthroses et coxarthroses traitées cette fois par mésothérapie, avec une calcitonine de synthèse identique à la calcitonine humaine. BLONDEL émettait l'hypothèse que cette calcitonine, la CIBACALCINE®, puisse avoir les propriétés d'un anti-inflammatoire, (peut être inhibition de l'Interleukine I) (48). On savait à l'époque que les calcitonines étaient sécrétées par les cellules parafolliculaires « C » de la thyroïde (1) et qu'elles étaient utilisées pour leur action normocalcémiantes et antiostéoclastiques. On découvrait alors les propriétés anti-inflammatoires, (travaux de BASTIAN et Coll) (4), des propriétés antalgiques par réduction de la synthèse des médiateurs locaux algogènes (prostaglandines) abaissement du seuil de la douleur par réduction du calcium ionisé et augmentation de la synthèse de bêta-endorphines (6) (11) (14) (17) (30) (32) (36) (38).

On savait en 1985 que l'Interleukine I, découverte dans les années 70, avait une action sur les ostéoclastes et les chondrocytes. On pouvait penser que les ostéocytes et chondrocytes pouvaient être soumis au même type de régulation.

Par ailleurs, les calcitonines avaient un effet de régulation des populations ostéoclastiques et ostéoblastiques, et on pouvait penser qu'elles puissent avoir un effet de régulation des populations chondrocytaires (hypothèse SAVOYE CERM RHONE-ALPES).

Enfin, les travaux d'HUTEAU (21) (22) (41) à La Rochelle démontraient la prépondérance du système immunitaire à 2 mm sous la surface du derme, on pouvait par micro-injections à cette profondeur avoir une action immuno-modulatrice.

Restait à savoir si les calcitonines, dont le poids moléculaire est élevé (environ 3500 Daltons), pouvaient diffuser à partir du derme superficiel. La démonstration en était faite avec les travaux de KAPLAN et RINCOURT (23) en 1985 dans le service du Professeur MILHAUD, très impliqué en France dans l'étude des calcitonines. Toujours en 1985, LECLERC (27) laissait supposer la supériorité à long terme des calcitonines introduites par mésothérapie, sur les AINS introduits de même façon.

Ces informations nous incitaient, Blondel et moi-même, à jouer dans la cour des grands, reprendre une série d'observations sur la coxarthrose traitée par calcitonine en mésothérapie, pour publier des résultats cliniques intéressants sur la douleur et la récupération fonctionnelle au Congrès Européen d'ATHENES en 1987, sans avoir encore la preuve d'une action des calcitonines sur un ou plusieurs paramètres en cause dans l'arthrose, mais nous en avions une forte intuition (5).

La première réponse positive nous est parvenue de Belgique en 1989 avec les travaux du Professeur FRANCHIMONT (15), qui comparait les effets des calcitonines d'origine animale et de synthèse mises en culture tri-dimensionnelle sur cellules cartilagineuses humaines et animales, et ne trouvait pas de différence fondamentale entre les deux calcitonines, avec une stimulation de la différenciation des chondrocytes et une augmentation de la production de protéoglycanes et de collagène de type II dans les deux cas.

A la même époque, au cours d'une conférence rhumatologique lyonnaise (16), à la question posée par l'un d'entre nous (J. MORTAMAIS), la calcitonine pouvait-elle devenir un traitement de l'Arthrose ?, la réponse du Professeur FRANCHIMONT était « Formellement : OUI, avec une option liée à la chondro-formation. Les deux calcitonines, humaine et de synthèse, augmentent la production de collagène II à **dose dépendante**. En revanche, les AINS altèrent les fonctions chondrocytaires, ce qui limite leur prescription à des périodes courtes. »

ALTMAN aux USA (2), à la même époque démontre par expérimentation que seuls les chondrocytes du cartilage altéré par un processus arthrosique répondent de manière significative à l'action de la CT.

Enfin, un article de KARSDAL et Coll. (25) publié dans la revue de l'OARSI (Osteo Arthritis Research Society International) en 2006, reprend

## La revue de Mésothérapie

toutes les publications scientifiques mondiales sur la calcitonine jusqu'en 2006, pour démontrer que la calcitonine possède un effet protecteur sur l'arthrose par effet direct sur les chondrocytes pour stimuler la synthèse de la matrice (et surtout la synthèse du collagène II) et inhiber l'action destructrice des metalloprotéases. La calcitonine est capable d'inhiber fortement la dégradation cartilagineuse in vitro, ex vivo et in vivo.

La même équipe a fait une communication à l'EULAR en juin 2006 à Amsterdam, qui va dans le même sens, confirmant les effets protecteurs de la calcitonine contre l'arthrose induite expérimentalement et montrant sa contribution à la synthèse du collagène de type II dans le cartilage articulaire (24).

**En conclusion**, les auteurs retiennent son effet chondro-protecteur sur le cartilage articulaire lésé et concluaient, que ces données pouvaient représenter des perspectives futures prometteuses dans le traitement de la maladie arthrosique (sic).

Pour terminer, 30 ans après la première utilisation d'une Calcitonine en mésothérapie par le Docteur PISTOR, 20 ans après la modeste hypothèse Rhône-Alpine, formulée discrètement sur la pointe du biseau, la même question est posée presque sous la forme d'affirmation par des grands noms de la recherche internationale (25), mais avec d'autres compétences et d'autres moyens, qui ne nous font pas douter en l'état actuel de nos connaissances, d'une réponse positive...

En guise de conclusion, à peine sortie de l'empirisme, l'introduction des calcitonines par mésothérapie dans le traitement de l'arthrose semble, pour nous, parfaitement justifiée sur les plans :

- physiopathologique,
- pharmacologique,
- clinique (42) : résultats favorable sur la douleur et l'amélioration fonctionnelle et s'insère comme un moyen de lutte efficace en synergie avec d'autres traitements per os ou locaux (9) de cette pathologie très coûteuse pour peu que l'on intervienne :
  - . rapidement au stade de constitution de l'arthrose ou de son installation récente,
  - . avec une solution normalisée (43) respectant la compatibilité des composants (voir annexe en fin de communication), qui pourrait être :

Procaïne 1cc diluée par 1cc de sérum physiologique.	2cc
Ou Lidocaïne	1cc
Calcitonine 100UI (pour les grosses articulations)	1 amp
Conjonctyl	2cc

. donc à dose **suffisante (45)** sans faire aucunement mentir « pour le peu » ce grand humaniste que fut l'inventeur de la mésothérapie notre ami Michel PISTOR et son épouse Solange récemment disparue, auxquels je veux rendre hommage aujourd'hui.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AZRIA / M « Les calcitonines, physiologie et pharmacologie » : ED KARGER 1991
- 2 - BACA.S. ALTMAN.RD.DEAN.DD : The effect of Synthetic Salmon Calcitonin (SCT) on rabbit articular cartilage... University of California at LOS ANGELES. Arthritis Rheum 1991; 34 (suppl). S14.
- 3 - BANDT de / M : La prise en charge globale de l'arthrose-pharmacologie. Physiopathologie de l'arthrose-pharmacologie 2002 (9-12)
- 4 - BASTIEN / JW et coll « Calcitonine et inflammation » : XVème Congrès International de Rhumatologie de PARIS juin 1981
- 5 - BLONDEL MD et SAVOYE JF : Alternative thérapeutique dans le traitement des coxarthroses. Abstractes EUR CONG.F RHUMAT Athènes 1987
- 6 - CANNIGIA A Calcitonines humaines ed CIBA 1983
- 7 - CARTER Med des os et articulation septembre 1984
- 8 - CLERET CHOS D MARCAISE E: Coxarthrose et mésothérapie Med Méso Octobre 1983
- 9- CONROZIER TH . MATHIEU P .SCHOTT AM. LAURENTI.HAJRIT 10.CROZES P.GRANDP.LAURENT H.MARCHAND F .MEIGNAN F .NOEL E .ROZAND Y .SAVOYE JF .VIGNON E. : Existe-t-il des facteurs prédictifs de l'efficacité à long terme de la visco-supplémentation par HYLANE GF 20 dans la gonarthrose ? Article original Revue du Rhumatisme 70 (2003) 253-258.
- 11- DEKER M et TEYSSÉDOU A : Le point sur la calcitonine JAMA Supplément rhumaologique N° 220 Février 1991
- 12- DUMAS DE et coll : Recherche et thérapeutique de l'arthrose. La voie des inhibiteurs de l'interleukine 1. Imagerie ultra structurale du chondrite Revue du Praticien supplément N° 13 de septembre 1999, page 12.
- 13- DUMONCEAU A : Arthrose Nouvelles données socio économiques selon rapport COART EULAR Berlin 2004 Le Généraliste Cahier 2299.
- 14- FRAIOU F et coll : Calcitonines et action analgésique centrale. XVème Congrès International de Rhumatologie de PARIS Février 1981
- 15- FRANCHIMONT P et coll : Effet de la calcitonine humaine et de la calcitonine de saumon sur les chondrocytes humains cultivés en îlots. J CLIN ENDOCRINOL METAB 69 : 259, 1989
- 16-FRANCHIMONT:EntretienJournéesRhumathologiques Lyonnaises 1989
- 17- GENNARI et coll : La calcitonine et la douleur XVème

- Congrès International de Rhumatologie de PARIS Juin 1981
- 18- GUERNE PA : Rôle de l'interleukine I dans l'arthrose. Revue du Praticien 5<sup>ème</sup> Congrès International supplément au N°17 (1<sup>er</sup> novembre 1998) Recherche thérapeutique dans l'arthrose. La voie des inhibiteurs de l'interleukine I (13-15)
- 19- GUILLEMIN P La prise en charge globale de l'arthrose pharmacoscience 2002 entretien à propos des données épidémiologiques (5-6)
- 20- HILQUIN P : Interleukine 1, monoxyde d'azote, cartilage La Revue du Praticien 6<sup>ème</sup> Congrès International supplément au N° 13 septembre 1999 (page 19-21)
- 21- HUTEAU Y. La Pharmacopée en mésothérapie consensus CNMS SFM Paris 1999
- 22- HUTEAU Y Propriétés Histophysiopathologiques originales du système nerveux de la peau, utilisable en mésothérapie. Revue de mésothérapie n°107 oct. 1999 p 6 à 23
- 23- KAPLAN et RINCOURT : Implications en mésothérapie d'une expérimentation portant sur l'injection de calcitonine marquée à l'iode 125 Thèse Rincourt et IV Congrès International de mésothérapie PARIS 1985.
- 24- KARSDALL MA et Coll : Expérimentalement la calcitonine a effet protecteur en cas d'arthrose provoquée par effet anabolique sur la synthèse du collagène de type II au niveau du cartilage articulaire EULAR 2006 AMSTERDAM 21-24 Juin 2006
- 25- KARSDALL and Coll : Review Calcitonin is involved in Cartilage Homeostasis: Is Calcitonin a treatment for O.A. ? Osteo-arthritis and Cartilage (2006) 14, 617-624 .
- 26- LAOUSSADI S et FOREST M : Physiopathologie du cartilage arthrosique l'Arthrose (1) IMPACT MEDECIN HEBDO 139 Mars 92 (IV à IX)
- 27- LECLERC Etude comparative de deux principes médicamenteux, calcitonine humaine et anti-inflammatoire non stéroïdien contre les douleurs arthrosiques Comm. Lib IV Cong . méso. Paris 1985
- 28- LE TONTURIER P « Vers une meilleure connaissance de l'arthrose » La Presse Médicale septembre 2002. Aspects cliniques traitement page 1368 à 1371.
- 29- LOEUILLE D : Articulation normale et arthrosique : Quelles différences ? Arthrose au Quotidien Pharmacien Août 2000 (Page 299)
- 30- MARTIN JP Utilisation des calcitonines en mésothérapie Communication SFM du 2 février 1995 DOMUS MEDICA PARIS
- 31- MATHIEU P : L'interleukine 1, son rôle, son dosage, ses difficultés d'approche dans l'arthrose. Revue du Praticien 6<sup>ème</sup> Congrès International, supplément N°13 septembre 1999 (page 15-17)
- 31 bis – MATHIEU P : Arthrose des mains La Presse médicale tiré-à- part sept 2002, Dossier rhumatologie Arthrose des mains p 1373-1377
- 32- MAZIERES P : Physiopathologie de l'arthrose Informed serolab N°1 1992
- 33- MILHAUD G : Calcitonines Pharmacologie Clinique Vol 1 Ed Giroud Jp
- 34- MILHAUD et coll : Existence et activité de la Tc chez l'homme CR Académie Science (Paris) 2 GI-(4513-4516) 1965
- 35- MITROVIC D : Rôle des glycosaminoglycanes. L'Observatoire du mouvement N°7 Décembre 2002 (page 4 à 7)
- 36- MORTAMAIS J : Pourquoi utiliser les calcitonines en mésothérapie Bulletin de la SFM Juillet 1999 (page 8-9)
- 37- NEUZIL et Coll : Biochimie des Glycosaminoglycanes L'Observatoire du mouvement N°7 décembre 2002 (page 103)
- 38- PECILE A : Calcitonine et sédation de la douleur Journal SANDOZ des sciences médicales N°1/2 1984
- 39 - PISTOR M : Annales de mésothérapie Tome 2 Séances du 9 juin 1977, page 417
- 40- RAJZBAUM G et Coll : l'Arthrose, mise au point Physiopathologie de l'arthrose. Rhumatologie pratique supplément au N°122 octobre 1994 (pages 2-4)
- 41- RAVILY C Mécanisme d'action Chap III, 22-31 Traité pratique de mésothérapie
- 42- RICARD MEILLE C MORTAMAIS J SAVOYE JF : Traitement de la gonarthrose avec la calcitonine E.P.U. CERM RHONE ALPES 1990
- 43- SAVOYE JF : El orden estricto de las mezclas base del éxito del tratamiento de la artrosis con cibalcalcina mesoterapia Diciembre 1988 (pages 15-16)
- 44- SAVOYE JF Physiopathologie de l'Arthrose Cours DIU méso CLERMONT FERRAND 2004-2007
- 45- SAVOYE JF : Intérêts de la méso-perfusion dans le traitement de la gonarthrose résultats comparatifs à ceux obtenus par méso-puncture classique Congrès International SAO PAULO 1998
- 46- SAVOYE JF et BLONDEL MD : Cibacalcine et mésothérapie 1ères Journées de Balaruc les bains 1985
- 47- SAVOYE JF et BLONDEL MD : Introduction de cibacalcine par voie méso dans la gonarthrose et la coxarthrose Ivème Congrès International de PARIS 1985
- 48- SAVOYE JF et BLONDEL MD : Les calcitonines en mésothérapie principe du traitement et surveillance de la coxarthrose Film CIBA GEIGY 1986
- 49- SCHAEVER BEKE T : Les localisations de l'arthrose. La prise en charge globale de l'arthrose. Pharmacoscience 04-2002 (17-20)
- 50-SMITH MD et Coll : Production d'IL1 aux différents stades de l'arthrose. Revue du Praticien 5<sup>ème</sup> Congrès International. Recherches thérapeutiques dans l'arthrose. La voie des inhibiteurs de l'interleukine 1 (16-23)
- 51-VALDIGUIE P : Rôle et intérêt des Cytokines et des anti-cytokines comme agents thérapeutiques expérimentaux dans l'arthrose. L'Observatoire du mouvement N°01 Février 2001 (page 3-4)
- 52-VIGNON E : Cartilage et arthrose NEGMA actualité innovation médecine 1996