



HAL
open science

Thérapie cellulaire et arthrose du genou : revue de la littérature

Jean-Luc Zagad

► **To cite this version:**

Jean-Luc Zagad. Thérapie cellulaire et arthrose du genou : revue de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02982174

HAL Id: dumas-02982174

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02982174>

Submitted on 28 Oct 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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE
DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 23 OCTOBRE 2020

M. ZAGAD Jean-Luc

Né le 17 Avril 1981

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**THERAPIE CELLULAIRE ET ARTHROSE DU GENOU :
REVUE DE LA LITTERATURE**

JURY :

Président : Professeur Florence SABATIER

Membres : Docteur Jérémy MAGALON

Docteur Hervé COLLADO

Docteur Didier PROST

ADMINISTRATION

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens :
M. Jean-Paul BORG
M. François DEVRED
M. Pascal RATHELOT

Chargés de mission :
Mme Pascale BARBIER
M. David BERGE-LEFRANC
Mme Manon CARRE
Mme Caroline DUCROS
Mme Frédérique GRIMALDI
M. Guillaume HACHE

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires :
M. Jacques REYNAUD
M. Pierre TIMON-DAVID

Professeurs émérites :
M. José SAMPOL
M. Athanassios ILIADIS
M. Philippe CHARPIOT
M. Henri Portugal

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD M. Maurice JALFRE Mme Danielle GARÇON
M. Yves BARRA M. Joseph JOACHIM
Mme Claudette BRIAND M. Jacques CATALIN M. Maurice LANZA
M. Aimé CREVAT M. José MALDONADO
M. Gérard DUMENIL M. Patrick REGLI
M. Jean-Claude SARI
M. Alain DURAND

Chef des services administratifs : Mme Florence GAUREL

Chef de cabinet : Mme Aurélie BELENGUER

Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT

M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSME-
TIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI

Mme Odile RIMET-GASPARINI

Mme Pascale BARBIER

M. François DEVRED

Mme Manon CARRE

M. Gilles BREUZARD

Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA

Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETO-
LOGIE

M. Pascal PRINDERRE

M. Emmanuel CAUTURE

Mme Véronique ANDRIEU

Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIO- M. Jérémy MAGALON
THERAPIES

PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGES

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Mme Laurence CAMOIN-JAU

Mme Florence SABATIER-MALATERRE

Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE M. Jean-Marc ROLAIN

M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, Mme Nadine AZAS-KREDER
HYGIENE ET ZOOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE
ET CLINIQUE

M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE , MOLECULAIRE ET CLINIQUE Mme Anne-Claire DUCHEZ

BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Melanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE

M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE
CELLULAIRE

Mme ANNE FAVEL

Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NU-
TRITION

Mme Catherine DEFOORT

M. Alain NICOLAY

Mme Estelle WOLFF

Mme Elise LOMBARD

Mme Camille DESGROUAS

M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine ALIBERT

Mme Caroline DUCROS

M. Marc MONTANA

Mme Manon ROCHE

Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Armand GELLIS

HYDROLOGIE

M. Christophe CURTI

Mme Julie BROGGI

	M. Nicolas PRIMAS
	M. Cédric SPITZ
	M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS
	Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ
	Mme Sok Siya BUN
	Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUE A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES THECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GULLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORE
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Mes premiers remerciements sont dédiés à mon directeur de thèse, le docteur Jeremy MAGALON, qui a accepté d'encadrer et de diriger ce travail. Merci pour votre patience, votre investissement et votre compréhension. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Je tiens également à remercier le professeur Florence SABATIER pour avoir accepté de présider le jury de soutenance, le docteur Hervé COLLADO et le docteur Didier PROST pour avoir accepté de faire partie du jury de soutenance. Merci pour le temps que vous avez consacré à examiner ce travail et pour l'honneur que vous me faites de faire partie de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

Je tiens également à remercier le docteur Bernard COUREAU, le docteur Catherine GUILLON de la pharmacie des Calanques et de leur équipe officinale pour la qualité de leur encadrement lors de mon stage officinal, pour leur confiance et leur gentillesse. Merci au docteur Jean-Christophe LANTIERI de la pharmacie du Port pour ses conseils, son soutien et pour ses qualités humaines. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de mon profond respect.

Je tiens enfin à remercier ma famille, dont le soutien, la présence et les encouragements ont été des ingrédients précieux pour l'accomplissement de ce travail.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR American College of Rheumatology

ACS Autologous Conditioned Serum

ADSC Adipose-derived stem cells

AH Acide Hyaluronique

AINS Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

AMSC Adipose Mesenchymal Stem Cell

APS Autologous Protein Solution

ASA Amniotic Suspension Allograft

ATMP Advanced Therapy Medicinal Products

BMAC Bone Marrow Aspirate Concentrate

BM-MSC Bone marrow Mesenchymal Stem Cell

CSM Cellule Souche Mesenchymateuse

CSP : Code de Santé Publique

FVS Fraction Vasculaire Stromale

IKDC International Knee Documentation Committee

IRM Imagerie par Résonance Magnétique

KL Kellgren et Lawrence

KOOS Knee Osteoarthritis Outcome Score

MCID Minimal Clinically Important Difference

MMPs Matrix Metallo Proteinases

MTI Médicament de thérapie innovante

MTI-PP Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement

OARSI Osteoarthritis Research Society International

PROMs Patient Reported Outcome Measures

PRP Plasma Riche en Plaquettes

PTG Prothèse totale du genou

PUG Prothèse Unicompartmentale du genou

WOMAC Western Ontario and McMaster universities arthritis index

TABLE DES MATIERES

Chapitre 1: L'ARTHROSE DU GENOU	22
A. ARTHROSE DU GENOU	23
1. DEFINITION	23
B. EPIDEMIOLOGIE.....	23
C. ANATOMIE.....	26
1. ANATOMIE DU GENOU	26
2. LOCALISATION DE LA GONARTHROSE	27
D. PHYSIOPATHOLOGIE	27
1. LE CARTILAGE	27
2. LA MEMBRANE SYNOVIALE.....	29
3. L'OS SOUS CHONDRAL.....	29
E. CLASSIFICATION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	30
1. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE.....	30
2. CRITÈRES DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY.....	30
3. CRITERES RADIOLOGIQUES.....	31
4. CRITERES IRM.....	32
F. LES OUTILS D'EVALUATION ET DE SUIVI CLINIQUE DE LA GONARTHROSE.....	33
1. EVALUATION DE LA DOULEUR : L'ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE	33
2. WESTERN Ontario and McMaster Universities Arthritis Index	33
3. Knee Osteoarthritis Outcome Score	34
4. KOOS Physical Short Form	34
5. International Knee Documentation Comittee	35
Minimal Clinically Important Difference.....	35
6.....	35
G. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA GONARTHROSE	36
1. TRAITEMENT MEDICAL NON PHARMACOLOGIQUE	36
2. TRAITEMENT MEDICAL PHARMACOLOGIQUE	36
3. TRAITEMENT MEDICAL LOCAL	38
4. TRAITEMENT CHIRURGICAL	43
Chapitre 2 : THERAPIE CELLULAIRE DANS LA GONARTHROSE	50
A. CADRE REGLEMENTAIRE	51
B. L'EXCEPTION DU PLASMA RICHE EN PLAQUETTES.....	51
C. LES PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE	52
D. MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE OU MTI.....	52

1.	LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE PREPARES PONCTUELLEMENT MTI-PP	53
2.	MTI-PP A PARTIR DE PRELEVEMENT REALISES AU COURS D'UNE MEME OPERATION	54
3.	REVISION DE LA LOI DE BIOETHIQUE :	54
E.	PLASMA RICHE EN PLAQUETTES	55
1.	DEFINITION	55
2.	CLASSIFICATION.....	55
3.	PROPRIETES	56
4.	PREPARATION	57
5.	PRP ALLOGENIQUE-HOMOLOGUE	58
F.	SERUM AUTOLOGUE CONDITIONNE	59
1.	DEFINITION	59
2.	PROPRIETES	59
3.	PREPARATION	59
G.	CONCENTRE DE MOELLE OSSEUSE	60
1.	DEFINITION	60
2.	PROPRIETES	61
3.	PREPARATION	61
H.	TISSUS ADIPEUX PEU MANIPULE	62
1.	LIPOGEMS®.....	62
2.	MELANGE GRAISSE+PRP	63
I.	FRACTION VASCULAIRE STROMALE	64
1.	DEFINITION	64
2.	PROPRIETES	64
3.	PREPARATION	65
J.	CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES	66
1.	DEFINITION	66
2.	PROPRIETES	66
3.	TECHNIQUES ET METHODES DE PREPARATION.....	67
K.	INJECTION DE CSM AUTOLOGUE	68
L.	INJECTION DE CSM ALLOGENIQUE	70
M.	SOLUTION DE PROTEINES AUTOLOGUE.....	71
1.	DEFINITION	71
2.	PROPRIETES	71
3.	PREPARATION	72
N.	PRODUITS DERIVES DU PLACENTA	73
1.	DEFINITION	73

2. PREPARATION	73
Chapitre 3 : REVUE DE LA LITTERATURE	76
A. METHODE	77
B. CRITERES D'ELIGIBILITE	77
C. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ET BASES DE DONNEES	77
D. ORGANISATION ET PRESENTATION DES DONNEES	77
E. DESCRIPTION DES ARTICLES :	78
1. PLASMA RICHE EN PLAQUETTES AUTOLOGUE.....	78
2. PLASMA RICHE EN PLAQUETTES ALLOGENIQUE.....	78
3. SERUM AUTOLOGUE CONDITIONNE	79
4. ASPIRAT DE CONCENTRE DE MOËLLE OSSEUSE	80
5. FRACTION VASCULAIRE STROMALE	81
6. CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES	82
7. SOLUTION DE PROTEINES AUTOLOGUES	84
8. PRODUITS DERIVES DU PLACENTA.....	85
F. PRODUITS AVEC AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM).....	90
1. CHONDROCYTES-T-ORTHO-ACI®.....	90
2. CHONDROSPHERE® (SPHEROX).....	91
3. CARTISTEM®	92
4. CHONDRON™	93
5. MACI®	93
G. CONCLUSION	98
Chapitre 4 : ANNEXES	100
1. WOMAC Domaine douleur : quelle est l'importance de la douleur ? .	105
2. WOMAC Domaine raideur.....	105
3. WOMAC Domaine fonction : quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :	105
Chapitre 5 : BIBLIOGRAPHIE.....	117

Chapitre 1 : L'ARTHROSE DU GENOU

A. ARTHROSE DU GENOU

1. DEFINITION

a) ARTHROSE

Le terme arthrose désigne une affection articulaire chronique caractérisée par une dégénérescence progressive du cartilage, qui s'étend à toutes les structures de l'articulation, notamment à l'os et au tissu synovial. Une définition de cette affection a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : « L'arthrose est la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral(...) »[1]

b) GONARTHROSE

L'arthrose du genou, ou gonarthrose, est une détérioration du cartilage de l'articulation du genou. Elle correspond à l'usure du cartilage situé à l'extrémité inférieure du fémur, à l'extrémité supérieure du tibia et à la face postérieure de la patella (rotule) qui ensemble font les mouvements articulaires par le glissement des surfaces cartilagineuses. Différentes définitions radiologiques et/ou cliniques ont été proposées pour la gonarthrose. La définition retenue varie selon les objectifs poursuivis : étude épidémiologique, génétique ou essai thérapeutique.

B. EPIDEMIOLOGIE

L'arthrose est la maladie articulaire la plus fréquente. La fréquence de l'arthrose dans la population générale est très variable suivant l'articulation atteinte, l'âge, le sexe et la zone géographique. La prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge et l'espérance de vie. En France on estime à 10 millions le nombre de personnes souffrant d'arthrose. Elle concerne 3% des moins de 45 ans, 65 % des plus de 65 ans et 80 % des plus de 80 ans (tableau 1). L'arthrose du genou concerne 30% des personnes de 65 à 75 ans[2].

Age de la population générale	Pourcentage de sujets atteints d'arthrose (regroupant genoux, hanches, mains et rachis)
<45 ans	3 %
>65 ans	65 %
>80 ans	80 %

Tableau 1 Pourcentage des sujets atteints d'arthrose en fonction de l'âge en France[2]

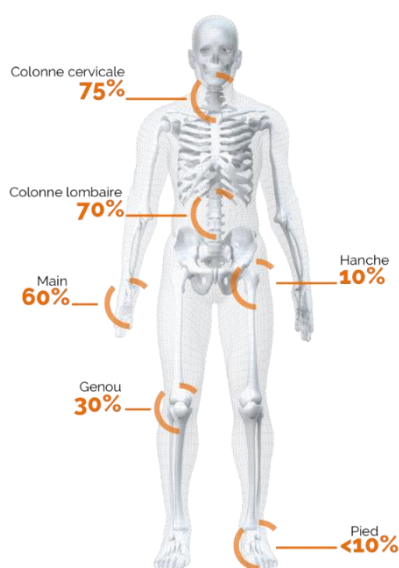


Figure 1 Principaux sites d'apparition de l'arthrose radiologique avec leur incidence moyenne en France[3]. L'arthrose du genou est l'arthrose la plus fréquente des membres inférieurs (Figure 1), avec une nette prédominance féminine après la ménopause et la cause principale des douleurs, des limitations fonctionnelles et de perte d'autonomie chez les personnes âgées. En effet, les articulations portantes sont particulièrement vulnérables au développement de la maladie, et l'arthrose du genou est plus susceptible de causer des incapacités fonctionnelles.

La prévalence et l'incidence de l'arthrose diffèrent selon que l'on s'intéresse à une définition macroscopique, radiographique ou symptomatique de la maladie. Les données épidémiologiques de l'arthrose du genou sont rares et très hétérogènes, notamment en raison de la variabilité des critères diagnostiques retenus. En effet, il n'y a pas de consensus clair sur les critères diagnostiques d'arthrose à utiliser dans les études épidémiologiques. L'arthrose d'une articulation peut être définie par la présence de symptômes cliniques seuls, par la présence de signes

radiographiques évocateurs, ou par l'association de signes radiologiques et cliniques. La prévalence française d'arthrose du genou selon des critères symptomatiques et radiologiques serait de 7,6% chez les 40-75 ans selon une étude pilote de la cohorte KHOALA[4], avec une prévalence pour les hommes de 4.7% et pour les femmes de 6.7% (Figure 2) avec un gradient décroissant du nord-est vers le sud-ouest correspondant à un gradient d'obésité identique (Figure 3).

Prevalence of symptomatic knee and hip OA by OA definition

Study ^{reference}	Period	Age class	OA definition	Prevalence*			
				Total	Women	Men	
<i>Knee</i>							
France	Present study	2007–2009	40–75 y	Screening then clinical exam and radiographs	–	6.6*	4.7*
Spain	Quintana ⁸	2002–2003	60–90 y	Screening then clinical exam and radiographs	12.2	14.9	8.7
China	Zhang ³¹	1998–2000	≥60 y	Screening then clinical exam and radiographs	–	15.0	5.6
Japan	Muraki ³²	2005	≥60 y	Clinical exam and radiographs	26.1	31.8	15.8
USA	Framingham ³	1983–1985	63–70 y	Self-reported symptoms and radiographs	7.0	7.6	6.2
	Johnston County OA project ⁶	1991–1997	≥45 y	Self-reported symptoms and radiographs	16.4*	18.7*	13.5*
	NHANES III ⁴	1991–1994	≥60 y	Self-reported symptoms and radiographs	12.1*	13.6*	10.0*
Italy	Salaffi ³³	2004	≥18 y	ACR clinical criteria	5.4	–	–
	Mannoni ³⁴	2003	≥65 y	ACR clinical criteria	29.8	–	–
Greece	Andrianakos ³⁵	1996–1999	≥19 y	ACR clinical criteria	6.0	8.6	3.2
Norway	Grotle ³⁶	2004	24–76 y	Self-reported diagnosis	7.1	7.9	6.2
Netherlands	Picavet ³⁷	1998	≥25 y	Self-reported diagnosis	–	13.6*	10.1*
<i>Hip</i>							
France	Present study	2007–2009	40–75 y	Screening then clinical exam and radiographs	–	2.5*	1.9*
Spain	Quintana ⁸	2002–2003	60–90 y	Screening then clinical exam and radiographs	7.4	8.0	6.7
China	Nevitt ³⁸	1998–2000	≥60 y	Screening then clinical exam and radiographs	–	0.1	0.0
USA	Johnston County OA project ⁵	1991–1997	≥45 y	Self-reported symptoms and radiographs	9.7*	11.1*	8.3*
Italy	Salaffi ³³	2004	≥18 y	ACR clinical criteria	1.6	–	–
	Mannoni ³⁴	2003	≥65 y	ACR clinical criteria	7.7	–	–
Greece	Andrianakos ³⁵	1996–1999	≥19 y	ACR clinical criteria	0.9	1.5	0.3
Norway	Grotle ³⁶	2004	24–76 y	Self-reported diagnosis	5.5	6.2	4.6
NL	Picavet ³⁷	1998	≥25 y	Self-reported diagnosis	–	9.6*	3.9*

* Indicates standardized prevalence using European Union population (Eurostat).

Figure 2 Prévalence standardisée Eurostat de la gonarthrose en France 2007-2009 cohorte KHOALA [4]

Region in France	Knee OA (%)	Hip OA (%)	Obesity (%)
Picardie (North)	6.6	3.2	14.4
Brittany (West)	3.3	2.6	9.2
Lorraine (East)	7.5	2.6	13.1
Côte d'Azur (South East)	3.9	1.2	7.7
Paris area (North-Centre)	5.3	1.7	8.1
Toulouse area (South-West)	5.2	1.6	8.8
Spearman rho*	0.54	0.92	

Tableau 2 Prévalence standardisée de la gonarthrose de la coxarthrose et de l'obésité par région cohorte KHOALA [5]

A l'échelle mondiale, une méta-analyse a montré une prévalence globale de l'arthrose du genou de 23.9%, avec une prévalence chez les femmes(27.3%) supérieure à celle constatée chez les hommes(21%)[5].Le risque de déclarer une gonarthrose symptomatique au cours de la vie entière (incidence cumulée) était estimé à 40% chez les hommes et près de 47% chez les femmes[6].

C. ANATOMIE

1. ANATOMIE DU GENOU

Le genou est une articulation volumineuse et complexe qui permet l'extension et la flexion de la jambe sur la cuisse mais aussi un peu de rotation. Elle fait la jonction entre le fémur (l'os de la cuisse) et le tibia (le gros os de la jambe) mais aussi avec la rotule qui est un petit os situé en avant de l'articulation du genou.

Afin d'assurer ses fonctions, le genou a la particularité de bouger selon 3 axes de rotation : la flexion-extension, l'adduction-abduction et la rotation interne-externe.

Étant donné sa géométrie osseuse non congruente (qui ne s'emboîte pas parfaitement), la stabilité du genou dans ces 3 mouvements dépend du bon fonctionnement des structures qui l'entourent. Il existe cinq structures anatomiques de base composant l'articulation du genou :

- Les ligaments, structures élastiques passives qui supportent les contraintes de tension. Ils limitent donc les glissements et les mouvements excessifs entre les os.
- Les unités musculo-tendineuses structures élastiques actives qui modulent les contraintes de tension. La fonction des muscles est à la fois de stabiliser et de bouger l'articulation.
- Le cartilage et l'os sous chondral qui supportent les contraintes compressives.
- Les ménisques, agissant en tant que coussins et amortisseurs entre le fémur et le tibia. Ils permettent de distribuer les charges dans l'articulation de façon adéquate.
- Les bourses séreuses, poches remplies de liquide synovial.

L'articulation du genou contient **en réalité 3 articulations** malgré son unique cavité articulaire :

- Articulation **fémoro-patellaire** entre la rotule et le fémur
- Articulation **fémoro-tibiale externe** entre le fémur et le tibia
- Articulation **fémoro-tibiale interne** entre le fémur et le tibia

2. LOCALISATION DE LA GONARTHROSE

Ces 3 compartiments vont permettre de définir 3 types de gonarthrose selon leur localisation anatomique :

- L'arthrose fémoro-patellaire (35 % des cas)
- L'arthrose fémoro-tibiale interne .
- L'arthrose fémoro-tibiale externe

L'atteinte fémoro-tibiale interne est plus fréquente que celle du compartiment fémoro-tibial externe (45 à 50 % des cas). Ces différentes localisations volontiers intriquées (15 à 20 % des cas) réalisent des atteintes uni-, bi- ou tri-compartimentales[7].

D. PHYSIOPATHOLOGIE

Considérée longtemps comme une simple « usure » isolée du cartilage, l'arthrose affecte non seulement le cartilage mais aussi l'os sous-chondral ainsi que la membrane synoviale, l'ensemble de ces tissus contribuant à la dégradation articulaire et aux symptômes douloureux.

1. LE CARTILAGE

Le cartilage est un tissu unique aux propriétés viscoélastiques et compressives conférées par sa matrice extra-cellulaire, composée principalement de collagène de type II et de protéoglycanes. Les chondrocytes sont les seules cellules du cartilage responsables de la synthèse et de la dégradation de la matrice, ces processus sont régulés par les cytokines et les facteurs de croissance. Dans les conditions physiologiques, cette matrice est soumise à un processus de remodelage dynamique dans lequel de faibles niveaux d'activité enzymatique de synthèse et de dégradation sont en équilibre, de sorte que le volume de cartilage est maintenu.

Dans le cartilage arthrosique cependant, il y'a une surexpression des enzymes de dégradation de la matrice, déplaçant l'équilibre en faveur du catabolisme, avec pour conséquence la dégradation du collagène et des protéoglycanes de la matrice. En réponse à cette dégradation, les chondrocytes prolifèrent et synthétisent des quantités accrues de protéoglycanes et de collagène. Cependant, à mesure que la pathologie progresse, les processus de réparation deviennent insuffisants face à la dégradation progressive du cartilage. Une érosion et une fissuration apparaissent initialement dans la couche superficielle du cartilage, et progressent au fil du temps vers les couches plus profondes, entraînant éventuellement de larges lésions cliniquement observables.

La question qui se pose alors est de savoir si la dégradation du cartilage dans l'arthrose est une pathologie ou une conséquence physiologique du vieillissement. Plusieurs différences entre le cartilage vieillissant et le cartilage arthrosique ont été décrites, suggérant que c'est une pathologie. Par exemple il y'a une prédominance du collagène de type II dans le cartilage arthrosique. De plus, le cartilage arthrosique diffère par sa composition en eau, et par le ratio chondroïtine sulfate/Kératine sulfate. L'augmentation de la teneur en eau du cartilage arthrosique est le premier signe biochimique de l'arthrose. Le cartilage hyper hydraté et perd ses caractéristiques biomécaniques. Fragmenté, ce dernier s'amincit, faisant tomber des fragments cartilagineux dans la cavité articulaire, ce qui génère une inflammation.

Enfin une distinction importante est que l'activité enzymatique catabolique augmente dans l'arthrose, mais pas dans le processus de vieillissement physiologique. Les principales

enzymes responsables de la dégradation du cartilage sont les MMPs (Matrix Metalloproteinases) sécrétées par le cartilage et la membrane synoviale. Ces enzymes sont classées en trois catégories : les collagénases, les stromelysines et les gélatinases. En temps normal ces enzymes sont sécrétées sous forme inactive, et leur sécrétion et activation sont régulées à plusieurs niveaux. Dans l'arthrose la synthèse de MMPs est augmentée, le processus de rétrocontrôle des stromelysines provoque une réaction en chaîne catabolique, et les processus d'inhibition des autres MMPs deviennent insuffisants, ce qui a pour conséquence de déplacer l'équilibre physiologique anabolisme/catabolisme vers un catabolisme pathologique.

2. LA MEMBRANE SYNOVIALE

Contrairement aux idées reçues, le cartilage n'est pas le seul tissu impliqué dans l'arthrose. La membrane synoviale fait également l'objet d'une inflammation avec hyperplasie, infiltrat lymphocytaire et néo angiogenèse sans que l'intensité de ces anomalies soit comparable à celle de la polyarthrite rhumatoïde[8]. Les études arthroscopiques de sujets gonarthrosiques ont bien montré que le cartilage adjacent à ces zones d'inflammation synoviale est particulièrement lésé, suggérant un effet direct de la membrane synoviale sur la dégradation de la matrice cartilagineuse[9].

3. L'OS SOUS CHONDRAL

Dans l'arthrose l'os sous-chondral devient plus rigide ; et sa capacité à absorber les contraintes mécaniques de pression et de charge diminue, ce qui augmente la contrainte sur le cartilage. Les caractéristiques communes de l'arthrose sont un rétrécissement de l'espace articulaire, des modifications osseuses hypertrophiques, et la formation d'ostéophytes.

Au niveau de l'os sous-chondral, les ostéoblastes acquièrent au cours de l'arthrose un phénotype pro-dégradatif et pro-inflammatoire avec production de métalloprotéases et de cytokines, de manière comparable à ce qui est observé au niveau des chondrocytes, notamment suite à des contraintes excessives de type stress mécanique[10]. Ensuite, ces médiateurs libérés au niveau du tissu osseux sous-chondral pourraient accéder aux couches profondes du cartilage par des néovaisseaux situés à la jonction os-cartilage ou par des microfissures de cette même jonction secondaires à l'excès de contrainte. Cliniquement, le rôle de l'os sous-chondral a été

soutenu par des études IRM montrant une association entre œdème de l'os sous-chondral et la douleur arthrosique[12].

E. CLASSIFICATION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES

1. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE

- Dans les arthroses mécaniques, dites “**secondaires**”, la pression, qui peut s'exercer sur un cartilage normal au départ, est beaucoup trop importante. L'arthrose se met donc en place. C'est le cas des dysplasies, des surcharges (pondérales ou fonctionnelles par une hyper-utilisation de l'articulation dans un contexte sportif ou professionnel) et des incongruences articulaires (fracture intra-articulaire, cals osseux post fracture).
- Dans les arthroses structurales, dites “**primitives**”, la pression s'exerce sur un cartilage fragilisé en amont par une pathologie de type chondrocalcinose, maladie génétique ou ostéonécrose de l'os sous-chondral.

2. CRITÈRES DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

L'American College of Rheumatology (ACR) a proposé en 1986 des critères de classification obtenus à partir d'une étude comparant des malades atteints de gonarthrose et un groupe contrôle dans lequel 50 % des malades étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde[11]. L'objectif était de standardiser et de clarifier la définition clinique de l'arthrose idiopathique en utilisant les techniques de diagnostic disponibles. Cela a permis de développer trois systèmes de critères :

- Critères cliniques et biologiques
- Critères cliniques purs
- Critères cliniques et radiologiques

Ces critères sont fréquemment utilisés pour les inclusions dans les essais thérapeutiques[12].

(Cf. Annexe 1 : Critères de classification de la gonarthrose selon l'American College of Rheumatology)

3. CRITERES RADIOLOGIQUES

Le score de Kellgren et Lawrence (KL) est un index composite prenant en compte à la fois les ostéophytes et le pincement de l'interligne artriculaire. Cette classification comporte 4 classes : arthrose douteuse, minime, modérée et sévère[14].

<i>Stades radiologiques de la gonarthrose</i>	<i>Description</i>
<i>Stade 0</i> Radiographie normale	Pas d'arthrose
<i>Stade 1</i> Ostéophyte de signification douteuse	Arthrose douteuse
<i>Stade 2</i> Ostéophyte net sans modification de l'interligne artriculaire	Arthrose minime
<i>Stade 3</i> Ostéophyte net et diminution de l'interligne artriculaire	Arthrose modérée
<i>Stade 4</i> Pincement sévère de l'interligne artriculaire et sclérose de l'os sous-chondral	Arthrose sévère

Tableau 3. Stades radiologiques de la gonarthrose selon Kellgren et Lawrence [14]

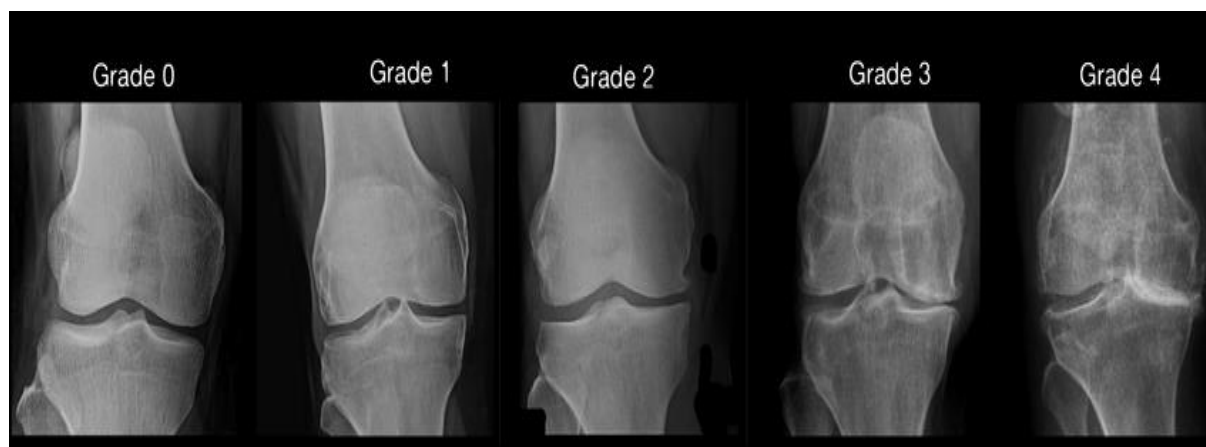


Tableau 4. Grades radiologiques selon l'échelle de Kellgren et Lawrence dans l'arthrose du genou

À ce jour, il reste le score le plus utilisé. Il est à noter cependant que cette classification présente des limites :

- Il s'agit d'une classification radiologique (donc anatomique) sans rapport avec la symptomatologie.

- Elle ne peut servir à suivre l'évolution anatomique de l'arthrose car trop peu sensible au changement
- Elle ne tient pas compte des formes de gonarthroses avec pincement sans ostéophytose

4. CRITERES IRM

L'IRM est la technique de choix dans l'exploration de l'arthrose car elle permet une approche globale tridimensionnelle de l'articulation arthrosique par rapport à la radiographie standard. Elle permet de visualiser et d'évaluer non seulement le cartilage mais également de visualiser les autres structures anatomiques périarticulaires atteintes (os, ménisque, synoviale, ligaments, ...etc.). L'évaluation IRM est basée sur une classification multicritère de l'articulation du genou. Les scores sont attribués visuellement selon diverses caractéristiques jugées pertinentes pour l'intégrité fonctionnelle du genou, ou potentiellement impliquées dans la physiopathologie de l'arthrose ou les deux. Ces caractéristiques comprennent des lésions du cartilage, des lésions de la moëlle osseuse sous-articulaire (BML), des kystes sous-chondraux, une attrition osseuse sous-articulaire, des ostéophytes marginaux et centraux, des déchirures et extrusions méniscales latérales et médiales, des lésions collatérales des ligaments croisés antérieur et postérieur, synovites et épanchements, des corps lâches intra-articulaires, ainsi que des kystes périarticulaires et des bursites.

L'ensemble de ces données ont permis l'élaboration de différents scores semi-quantitatifs d'IRM pour évaluer la sévérité et la progression de la gonarthrose. Le premier système de notation semi-quantitatif complet basé sur l'IRM a été publié en 2004 et s'appelle the Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) [13]. Depuis lors, trois autres systèmes de notation supplémentaires ont été introduits : the Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)[14], the Boston Leeds Osteoarthritis Score (BLOKS)[15] et le dernier score publié est le Magnetic Resonance Imaging Osteoarthritis Knee Score (MOAKS)[16].

(Cf. Annexe 2 : Récapitulatif des systèmes de scoring semi-quantitatifs IRM pour l'arthrose du genou)

F. LES OUTILS D'ÉVALUATION ET DE SUIVI CLINIQUE DE LA GONARTHROSE

Pour toute articulation, plusieurs domaines peuvent être évalués au cours de l'arthrose : douleur, impotence fonctionnelle, mobilité articulaire, appréciation globale de l'activité ou de la sévérité de la maladie, qualité de vie, consommation médicamenteuse, recours à la chirurgie, etc. L'Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) a proposé une liste des domaines à évaluer dans tout essai clinique dans l'arthrose, en les classant par ordre d'importance[17]. Différents outils spécifiques ont été développés pour évaluer la sévérité des symptômes de l'arthrose, en particulier pour mesurer les domaines les plus importants selon l'OMERACT : **la douleur**, **l'évaluation globale** et **la fonction**. Ces outils sont souvent sous forme d'auto-questionnaires appelés PROMs (Patient Reported Outcome Measures).

1. ÉVALUATION DE LA DOULEUR : L'ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE

C'est une échelle d'auto-évaluation fiable et validée utilisée aussi bien dans la douleur chronique que dans la douleur aiguë. Cette échelle est l'outil d'évaluation de la douleur le plus utilisé. Elle se présente sous la forme d'une réglette dotée d'un curseur glissant. On propose au sujet de déplacer le curseur entre "Absence de douleur" et "Douleur extrême" (ou parfois "Douleur maximale imaginable"). La face arrière de cette réglette contient les mêmes éléments, avec, en complément, sur la ligne sur laquelle se déplace le curseur, une graduation de 0 à 100mm destinée à l'évaluateur pour quantifier la donnée fournie par le sujet. À chaque position du curseur correspond ainsi une valeur numérique. Cette méthode d'évaluation est utilisable dès l'âge de 5 ans. Son intérêt, outre sa reproductibilité, réside dans le fait qu'elle n'est pas mémorisable

2. WESTERN Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Le questionnaire Western Ontario and McMaster universities arthritis index (WOMAC) est un auto-questionnaire spécifique symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs, il permet de renseigner sur l'état du genou en notant la sévérité des symptômes du patient et de ses limitations physiques. Grâce à 24 courtes questions, le WOMAC évalue **la douleur** (5 questions, 20 points au maximum), **la raideur** de l'articulation (2 questions, 8 points) et sa **fonction**

(17 questions, 68 points). Chaque question est notée à l'aide soit d'une échelle de Lickert avec 5 réponses possibles (nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4), soit une échelle visuelle analogique de 100mm. Il est possible de calculer les scores dans chaque domaine ou pour l'ensemble du WOMAC. La simplicité d'utilisation, la sensibilité et la validation rigoureuse de cet outil contribue à sa popularité. Il existe une version abrégée du WOMAC proposée par Tubach et al. visant à en faciliter l'utilisation et qui ne modifie pas les qualités métrologiques de l'outil[18].

(Cf. Annexe 4 : Questionnaire WOMAC : index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs)

3. Knee Osteoarthritis Outcome Score

Certains cliniciens ont souligné que le score WOMAC n'était pas approprié pour l'étude de patients arthrosiques plus jeunes ou plus dynamiques. En 1998, cette critique de l'outil a donné lieu au développement du Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), à partir même du WOMAC : les questions du WOMAC sont incluses dans le KOOS. La principale différence entre ce score et le WOMAC est l'inclusion de nouveaux domaines : la qualité de vie et la fonction dans les activités sportives et récréatives. Ce score évalue donc cinq dimensions[19] :

- La douleur (9 questions, 36 points),
- Les symptômes (7 questions, 28 points),
- La fonction au quotidien - activities of daily living ADL (17 questions, 68 points),
- La fonction dans des activités sportives et récréatives - sport and recreation function (5 questions, 20 points)
- La qualité de vie – knee related quality of life (4 questions, 16 points)

Le KOOS comporte donc 42 items, et les patients répondent à chaque item en fonction de l'état de leur genou au cours la semaine précédente sur des échelles de Likert à 5 points. Le questionnaire peut être complété en environs 10-15 minutes et la notation se fait en 2-3 minutes à l'aide d'un tableur de notation.

4. KOOS Physical Short Form

Résultat d'une initiative OARSI (Osteoarthritis Research Society International) /OMERACT, le KOOS-PS a été développé pour mesurer la fonction physique des personnes souffrant de gonarthrose. L'objectif était de fournir une mesure unique et plus courte de la fonction physique. Cela visait à réduire la redondance détectée dans les items de la dimension fonction issue du WOMAC. Le KOOS-PS n'évalue donc ni la douleur ni les symptômes ni la qualité de vie[20]. C'est un auto-questionnaire, composé de 7 items, pouvant être complété en 2 min par le patient.

5. International Knee Documentation Committee

Le questionnaire IKDC est un auto-questionnaire spécifique au genou utilisé comme outil pour mesurer une amélioration ou une détérioration des dimensions symptômes, fonction, et activité sportive dans l'atteinte du genou. C'est une échelle subjective attribuée au patient un score mesurant la fonction du genou d'un point de vue global. L'auto-questionnaire examine 3 dimensions : symptômes, activité sportive, et fonction du genou. La dimension symptômes aide à évaluer la douleur, la raideur, le degré de tuméfaction et le point de rupture. La catégorie des activités sportives se concentre sur des fonctions telles que monter et descendre les escaliers, se lever d'une chaise, s'accroupir et sauter. La catégorie de la fonction du genou pose aux patients une question simple : comment est leur genou à l'heure actuelle ? Comment était leur genou avant une blessure ? Les scores sont obtenus en faisant la somme des éléments individuels, puis en transformant le total brut en un nombre gradué compris entre 0 et 100. Ce nombre final est interprété comme une mesure de la fonction globale.

6. Minimal Clinically Important Difference

Le MCID ou « Différence minimale cliniquement importante » reflète le changement minimal, dans le cadre d'un protocole d'intérêt, qu'un patient perçoit comme important ou ayant un impact bénéfique ou néfaste. Ainsi le MCID se traduit par la plus petite différence de score perçue de manière significative par le patient. Le MCID est utile pour déterminer le niveau de changement minimal acceptable, autrement dit un seuil, à partir duquel le protocole d'intérêt (un traitement, une opération ...etc.) est jugé cliniquement bénéfique. Il peut être calculé selon une méthode corrélatrice par rapport à une mesure référence, ou selon une méthode basée sur la

distribution utilisant l'écart-type. L'Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) recommande l'utilisation de la méthode corrélative comme méthode de référence[21].

G. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA GONARTHROSE

L'évolution de la gonarthrose est très progressive, s'étalant sur plusieurs années avec des périodes de rémission cliniques possibles. Les traitements actuels ne permettent pas d'en guérir. Actuellement la prise en charge en première intention est le traitement médical. Le but est de préserver au mieux l'intégrité fonctionnelle de l'articulation, et de soulager les symptômes notamment la douleur. Si toutefois le patient ne répond pas à ce traitement, le recours à la chirurgie peut être rendu nécessaire.

(Cf. Annexe 3 : Arbre décisionnel et prise en charge de la gonarthrose)

1. TRAITEMENT MEDICAL NON PHARMACOLOGIQUE

Il consiste en des recommandations hygiéno-diététiques, ayant pour buts d'une part une limitation de la charge que porte l'articulation, et d'autre part la protection de l'articulation.

- Limitation de la charge :
 - Perte de poids impliquant une prise en charge diététique
 - Repos durant les poussées douloureuses pour le genou qui souffre
 - Aide à la marche (port de canne(s))
 - Utilisation d'orthèses du genou, semelles orthopédiques ou de talonnettes
- Protection de l'articulation :
 - Rééducation : il faut lutter contre le flessum (c'est-à-dire la perte de l'extension), la perte ou la diminution de la flexion, et contre la rétraction des groupes musculaires antérieurs et postérieurs de la cuisse.
 - Activité physique régulière et adaptée visant au renforcement musculaire

2. TRAITEMENT MEDICAL PHARMACOLOGIQUE

a) PARACETAMOL

Antalgique de première intention dans le traitement de la douleur liée à la gonarthrose. La prise d'antalgique doit suivre le profil de la douleur : soit au moment de la poussée douloureuse si la douleur est intermittente, soit en plusieurs fois à intervalles réguliers si la douleur est constante. Les repas n'influençant pas la biodisponibilité du paracétamol on peut organiser la prise au moment le plus approprié par rapport à la douleur. Il faut toutefois veiller à ne pas dépasser la dose maximale, à savoir un maximum de 4g par jour, et de 2g par prise.

b) AINS

Le recours aux AINS topiques se fait en complément au paracétamol pour soulager la douleur liée à la gonarthrose. Dans cette indication leur efficacité a été démontrée à court terme (2 semaines)[22]. Ils ont l'avantage d'agir rapidement et de diffuser faiblement dans le sang, ce qui limite le risque d'effets indésirables. Les gels contenant du kétoprofène (KETUM®) sont néanmoins susceptibles d'entraîner des réactions de photosensibilité. De nombreuses spécialités existent, mais seul le diclofénac (ex : VOLTARENE EMULGEL®, FLECTOR TISSU-GEL® ...etc.) a l'indication « traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des genoux ». Les AINS par voie orale sont eux prescrits lorsque la poussée douloureuse ne répond pas au paracétamol (ex : ANTADYS®, PROFENID®, VOLTARENE LP®...etc.). Leur utilisation se fait sur une courte durée (10 jours) et à dose minimale efficace, en raison de leurs effets indésirables auxquels les personnes âgées sont particulièrement sensibles, notamment digestifs, cardiovasculaires et rénaux.

c) ANTALGIQUES OPIOIDES FAIBLES

Ils peuvent être utiles, avec ou sans paracétamol, lorsque les AINS sont contre-indiqués, inefficaces, ou mal tolérés. Ils nécessitent une information sur les risques et un suivi strict de la réponse au traitement et de sa tolérance[23]. Les opioïdes faibles sont présentés, pour la grande majorité, en association avec le paracétamol (ex : IXPRI®M®, IZALGI®, LAMALINE®...etc.). Parmi les effets indésirables les plus notables on retrouve : somnolences, vertiges, constipation et nausées. Une surveillance médicale est donc nécessaire.

3. TRAITEMENT MEDICAL LOCAL

a) INJECTION INTRA-ARTICULAIRE DE CORTICOIDES

Lorsque les poussées douloureuses ne sont pas soulagées par le traitement antalgique et par les AINS ou si ces derniers sont contre-indiqués, l'infiltration intra-articulaire de corticoïdes peut être prescrite. L'augmentation de la concentration intra-articulaire en corticoïdes aura pour effet de diminuer la douleur en inhibant la composante inflammatoire de la maladie et d'améliorer l'amplitude articulaire. Cet effet pharmacologique est dû aux propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes :

- Diminution de la réponse inflammatoire locale par inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéases[24] et inhibition du recrutement des cellules de l'inflammation (macrophages, neutrophiles).
- Diminution du flux sanguin au niveau synovial[25] et augmentation de la viscosité du liquide synovial par augmentation de la concentration d'acide hyaluronique[26]

Plusieurs études[27] [28] ont validé l'efficacité des infiltrations de corticoïdes à réduire la douleur dans la gonarthrose et de récentes méta-analyses [29] [30] ont confirmé ces résultats à court terme (jusqu'à 3 semaines) et jusqu'à 6 semaines. De même ce traitement fait partie des recommandations de l'OARSI dans la prise en charge de la gonarthrose[31] [32] ainsi que des recommandations de l'ACR[33]. Cependant l'efficacité à long terme n'a pas été prouvée, et leur effet sur l'amélioration de la fonction n'a pas été mis en évidence. Leur usage en traitement de fond n'est donc pas justifié. Dans l'arthrose du genou, leur seule indication est le traitement des poussées inflammatoires douloureuses, traitement en seconde intention associé à un traitement antalgique. Ils possèdent néanmoins un réel attrait thérapeutique du fait de leur efficacité, de leur durée d'action, de leur facilité d'administration et de leur relative innocuité comparée aux AINS par voie orale. Généralement le nombre d'injections est limité à 3 par an et par articulation[34] espacés de 1 à 3 semaines. Les principales complications des injections intra-articulaires de corticoïdes sont celles liées à la voie d'administration et l'effet immunosuppresseur des corticoïdes.

Dans une étude récente[35] étudiant les effets indésirables des injections intra-articulaires de corticoïdes rapportés dans la littérature et observés en pratique clinique, quatre complications

ont été décrites : fracture sous-chondrale par insuffisance osseuse, complication de l'ostéonécrose, accélération de la progression de l'arthrose, et une destruction rapide de l'articulation avec une accélération de la perte osseuse. Selon cette étude un examen minutieux des caractéristiques cliniques et l'utilisation de l'IRM pour identifier les causes de la douleur articulaire avant injection, pourraient prévenir certaines de ces complications.

<i>DCI</i>	<i>Spécialités</i>	<i>Prise en charge-prix</i>	<i>Code CCAM</i>
<i>Corticoïdes injectables à action immédiate</i>			
Bétaméthasone	BETNESOL® 4 mg/1 ml sol inj	65% - 2.16€	NZLB001 Remb : 30.82€
	CELESTENE® 4 mg/1 ml sol inj	65% - 3.45€	
<i>Corticoïdes injectables à action prolongée</i>			
Bétaméthasone	CELESTENE CHRONODOSE® 5,7 mg	65% - 2.02€	NZLB001 Remb : 30.82€
	DIPROSTENE® susp inj 9mg	65% - 4.29€	
Méthylprednisolone	DEPO-MEDROL® 40 mg susp inj	-	
Prednisolone	HYDROCORTANCYL® 2,5 % susp inj	65% - 4.80€	
Triamcinolone acétonide	HEXATRIONE® 2 % susp inj	65% - 9.34€	
	KENACORT RETARD 40mg	65% - 2.5€	
	KENACORT RETARD 80mg	65% - 3.71€	

Tableau 5. Liste des traitement intra-articulaires de corticoïdes indiqués dans la gonarthrose autorises en France

b) INJECTION INTRA-ARTICULAIRE D'ACIDE HYALURONIQUE

Le traitement par injection intra-articulaire d'acide hyaluronique ou viscosupplémentation est devenu une pratique couramment utilisée dans la prise en charge de la gonarthrose bien qu'ayant été sujet à controverse. L'acide hyaluronique (AH) est une macromolécule polysaccharidique produite naturellement par le corps humain. Synthétisée par la membrane synoviale on le retrouve notamment en grande quantité dans la composition du liquide synovial où sa concentration est élevée mais aussi au niveau du cartilage. Il est responsable des propriétés viscoélastiques du liquide synovial et agit comme lubrifiant et amortisseur naturel au niveau de l'articulation. Par ailleurs il protège et nourrit le cartilage.

Dans la gonarthrose la concentration en AH dans le liquide synovial diminue, et son poids moléculaire baisse. Ce changement contribue aux lésions du cartilage dues aux contraintes mécaniques (friction et compression).

Le bénéfice clinique de la viscosupplémentation est donc le résultat de 2 mécanismes :

- L'amélioration des qualités viscoélastiques du liquide articulaire
- Le rétablissement de l'homéostasie intra-articulaire en induisant une synthèse endogène d'AH [36]

Une des plus récentes méta-analyse avec de haut critères de qualité portant sur l'efficacité de la viscosupplémentation dans la prise en charge de la gonarthrose versus placebo a conclu à une efficacité réelle mais modérée en terme de soulagement de la douleur et d'amélioration de la fonction physique [37]. Les principaux effets indésirables de la viscosupplémentation sont liés à la voie d'administration (infection locale) ou d'hypersensibilité à l'un des composants. On distingue 3 catégories d'acides hyaluroniques en fonction de leur poids moléculaire[38] :

- Faible poids moléculaire, 0.5 à 2.7 millions de Dalton
- Haut poids moléculaire jusqu'à 6 millions de Dalton
- Gel, jusqu'à 90 millions de Dalton

Actuellement en France la viscosupplémentation n'est plus remboursée, en effet depuis le 1 décembre 2017 « plus **aucune solution injectable viscoélastique d'acide hyaluronique ne sera plus remboursable** en France, quel que soit son statut (médicament ou dispositif médical) »[39]. Cette décision de radier ces dispositifs médicaux de la LPPR repose sur les avis de la Commission Nationale d'évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) de la Haute Autorité de la Santé (HAS) rendus en septembre 2016 qui a attribué un service médical rendu insuffisant pour justifier le maintien du remboursement au titre de la LPPR. Les éléments pris en compte par les experts de la CNEDIMTS sont notamment les recommandations internationales, les conclusions de l'ensemble des méta-analyses, l'absence de pertinence clinique de l'amélioration constatée dans les études cliniques, le fait que ces solutions répondent à un besoin déjà couvert par des moyens conservateurs et des traitements médicamenteux[40]. Cependant le remboursement de l'acte d'injection d'un produit non pris en charge par l'Assurance Maladie, dans ce cas l'AH intra-articulaire, prête à polémique. En effet l'Assurance Maladie communique que l'injection d'un produit non remboursable n'est pas prise en charge, alors que la jurisprudence dit le contraire. La Cour de Cassation juge que dès l'instant où l'injection est prescrite, et qu'elle est cotée conformément à la nomenclature

NGAP elle doit être prise en charge indépendamment du caractère remboursable du produit à injecter : « Mais attendu que le Tribunal, saisi de la seule question de la prise en charge d'actes effectués par un auxiliaire médical, a relevé que les injections litigieuses avaient été réalisées sur prescription médicale, conformément à cette prescription, et avaient été cotées conformément à la nomenclature générale des actes professionnels ; qu'il en a exactement déduit que la Caisse devait les prendre en charge ; d'où il suit que le moyen n'est pas fondé » (Cour de Cassation, Chambre sociale, du 31 mai 2001, 99-20.096, Inédit.).

Composition	Nom commercial	PM (MDa)	Schéma thérapeutique (Vidal®)	Volume - dose	Conc. (%)	Origine	Conditionnement	Prix (Euros)
Hyaluronates de sodium	ADANT®	0.6 - 1.2	5 injections à 1 semaine d'intervalle	2.5ml - 25mg	1	Bio fermentation	3 seringues	121.50
	ARSYVISC® 1.6%	-	5 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 32mg	1.6	Bio fermentation	1 seringue	28.00
	ARSYVISC® 2.2%			2ml - 44mg	2.2			59.00
	ARSYVISC® 2.5%			4.8ml - 120mg	2.5			126.00
	ARTHRUM®	2.4	3 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 40mg	2	Bio fermentation	3 seringues	100.00
	GO-ON ONE®	1.4	1 injection	6ml - 60mg	1	Bio fermentation	1 seringue	65.00
	HAPPYCROSS®	1.5	1 injection	2.2ml - 35.2	1.6	Bio fermentation	1 seringue	159.00
	HAPPYVISC®	1.5	3 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 31mg	1.55	Bio fermentation	3 seringues	120.00
	HYALGAN®	0.5 - 0.7	5 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 20mg	1	Aviaire	1 seringue	33.18
	HYALONE®	-	1 injection	4ml - 60mg	1.5	Bio fermentation	1 seringue	68.00 - 85.00*
	HYMOVIS®	0.7	2 injections à 1 semaine d'intervalle	3ml - 24mg	0.8	Bio fermentation	1 seringue	120.00 - 126.00*
	OSTENIL®	1.2	3 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 20mg	1	Bio fermentation	3 seringues	60.00
	OSTENIL PLUS®	1.2	1 injection	2ml - 40mg	2	Bio fermentation	1 seringue	60.00
	REPLASYN®	2	3 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 20mg	1	Bio fermentation	1 seringue	18.24 - 22.80*
	SINOVIAL ONE®	0.8 - 1.2	1 injection	2.5ml - 50mg	2	Bio fermentation	1 seringue	±59.00
SINOVIAL®	0.8 - 1.2	3-5 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 16mg	0.8	Bio fermentation	3 seringues	±59.00	
SYNOCROM®	1.6	3-5 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 20mg	1	Bio fermentation	1 seringue	29.00	
SYNOVIUM HCS®	-	1 injection à renouvelable après 1 à 3 mois	3ml - 60mg - 60mg (CS)	2	Bio fermentation	1 seringue	85.00	
Hylane G-F 20	SYNVISC®	6	3 injections à 1 semaine d'intervalle	2ml - 16mg	0.8	Aviaire	3 seringues	120.00
	SYNVISC ONE®		1 injection renouvelable après 6 mois	6ml - 48mg			1 seringue	170.00
NASHA	DUROLANE®	90	1 injection	3ml - 60mg	2	Bio fermentation	1 seringue	±150.00

*Prix TTC laboratoire distributeur. (CS) = Chondroïtine Sulfate.

Tableau 6. Liste des préparations viscoélastiques indiquées dans la gonarthrose disponibles en France en 2020.

4. TRAITEMENT CHIRURGICAL

a) ARHTROSCOPIE ET LAVAGE ARTICULAIRE

Opération chirurgicale courante, l'arthroscopie consiste à introduire des outils chirurgicaux et une fibre optique reliée à une caméra, à l'intérieur de l'articulation via deux incisions de part et d'autre du genou.



Figure 3 Arthroscopie du genou en bloc opératoire[41]

Elle permet d'une part d'évaluer les lésions provoquées par l'arthrose, et d'autre part d'effectuer un lavage articulaire, à savoir de nettoyer l'articulation des débris cartilagineux, des enzymes protéolytiques et des microcristaux à l'aide de sérum physiologique. L'intervention inclut parfois une injection intra-articulaire de corticoïdes après le lavage articulaire. L'opération se fait en bloc opératoire, sous anesthésie locale, périurale ou générale en fonction du profil du patient. Une récente étude[42] a mis en évidence l'efficacité en terme d'amélioration de la douleur du lavage articulaire couplé à une infiltration de méthylprednisolone cette amélioration pouvant durer jusqu'à 6 mois.

b) OSTEOTOMIE

L'ostéotomie est une chirurgie réparatrice ayant pour but de traiter certaines arthroses. Dans la gonarthrose cela concerne l'arthrose fémoro-tibiale interne lorsqu'il existe une déformation du genou en *genu varum* et l'arthrose fémoro-tibiale externe lorsqu'il existe une déformation du genou en *genu valgum* (plus rare).

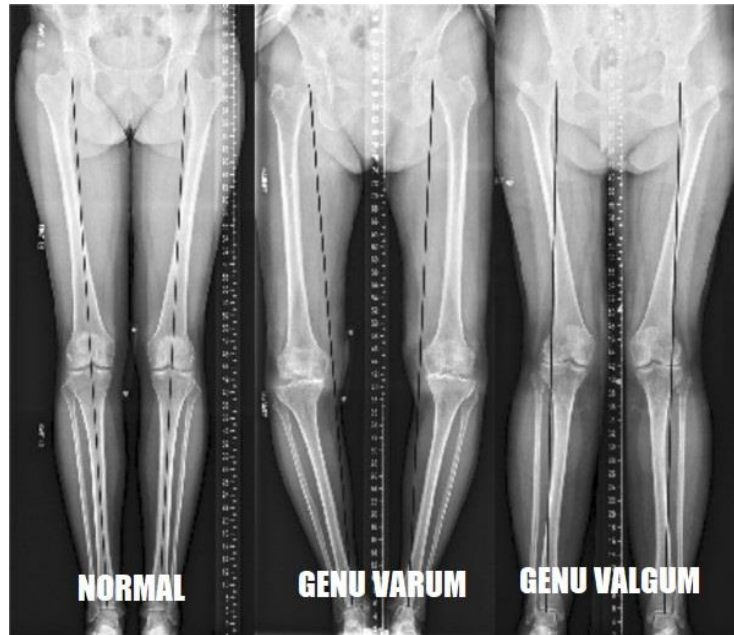


Figure 4. Radio de face des membres inférieurs montrant les différentes déformations du genou par rapport à la normale.

Elle consiste à corriger l'alignement du membre inférieur et ainsi à rééquilibrer les pressions au niveau de l'articulation, en diminuant la pression au niveau de la zone arthrosique et en reportant cette pression sur la zone saine. L'intervention consiste donc par d'abord une section de l'os, puis par une correction de l'alignement en réalisant soit une soustraction osseuse (en enlevant un coin osseux) soit une addition osseuse (en ajoutant un coin osseux). Selon qu'elle corrige le varus (*genu varum*) ou le valgus (*genu valgum*) on parle respectivement d'ostéotomie de **valgisation** ou d'ostéotomie de **varisation**. Ces interventions sont indiquées chez les patients âgés de moins de 60 ans, et permettent d'une part de soulager la douleur et d'autre part de ralentir l'aggravation du pincement et donc de contenir la progression de la pathologie.

c) L'ARTHROPLASTIE DU GENOU

L'arthroplastie du genou est une chirurgie qui consiste à remplacer les zones de cartilage et d'os usés au niveau de l'articulation du genou arthrosique par des pièces artificielles. On estime à 50 000 le nombre de prothèses de genou posées chaque année en France[43]. L'objectif de la mise en place d'une prothèse de genou vise à réduire la douleur et à améliorer l'amplitude des mouvements. Bien qu'il s'agisse d'une intervention relativement lourde, présentant comme toute opération chirurgicale des risques de complications, l'arthroplastie est une intervention bien maîtrisée avec une reprise de la marche généralement précoce (1 à 3 jours après l'ablation des drain éventuels). Le recours à cette chirurgie est fonction plusieurs critères :

- La gêne fonctionnelle (douleurs handicapantes, réduction du périmètre de marche, déformations, douleurs nocturnes...) malgré un traitement médical
- Le degré d'atteinte articulaire : l'usure du cartilage doit être visible clairement avec un pincement complet entre fémur et tibia visible sur la radio debout.
- L'état général du patient (âge, profil clinique, antécédents...) permettant de déterminer le risque médical lié à l'intervention.
- La probabilité de réintervention à terme liée à la durée de vie de la prothèse.

Une très récente méta-analyse sur la durée de vie des prothèses de hanche et de genou indique que 96% des arthroplasties totales du genou et 77% des arthroplasties unicompartmentales ont duré jusqu'à 15 ans, et 83% des arthroplasties totales durent jusqu'à 25 ans[44]. Il existe en effet deux types de prothèse de genou : les prothèses unicompartmentales de genou (PUG) et les prothèses totales de genou (PTG).

a. PROTHESE PARTIELLE DE GENOU, OU PROTHESE UNICOMPARTIMENTALE

C'est une prothèse qui remplace un des trois compartiments de l'articulation du genou (fémoro-tibiale interne, externe ou fémoro-patellaire). Il existe deux types de PUC :

- Prothèse unicompartmentale de l'articulation fémoro-patellaire comportant un implant trochléen, et un implant patellaire

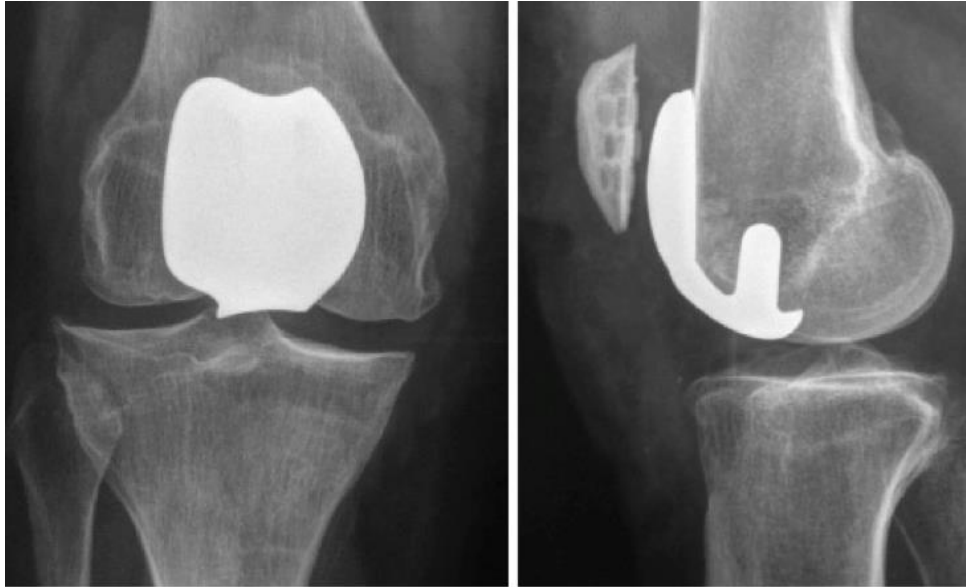


Figure 5. Prothèse unicompartmentale fémoro-patellaire

- Prothèse unicompartmentale de l'articulation fémoro-tibiale (médiale ou latérale) comportant un implant fémoral et un implant tibial.

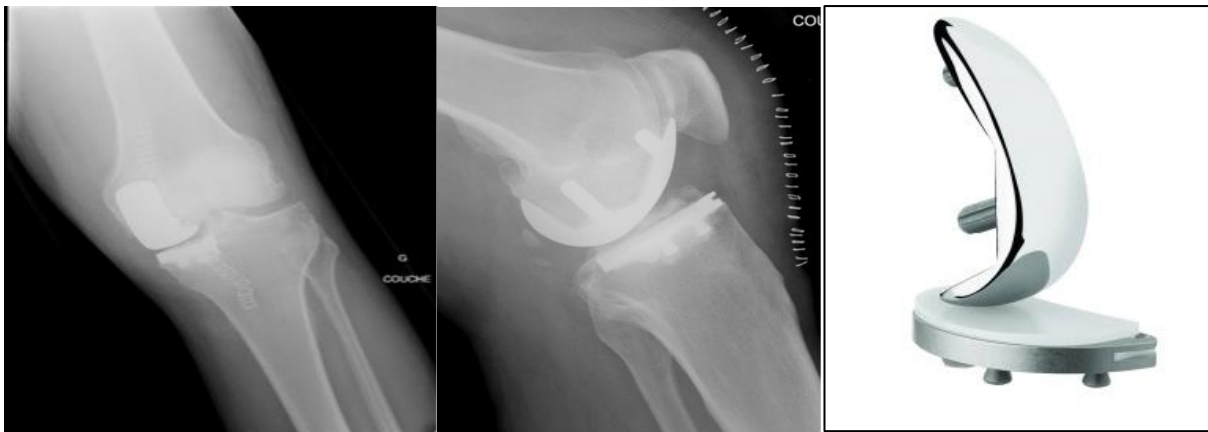


Figure 6. Prothèse unicompartmentale fémoro-tibiale

b. PROTHESE TOTALE DU GENOU

Ces prothèses remplacent tous les compartiments articulaires au niveau du genou. Elles comportent :

- Un implant dit bi-condylien selon la LPPR (implant fémoral)
- Un dit implant bi-compartmental selon la LPPR (implant tibial)
- Un implant dit patellaire selon la LPPR (implant rotulien)

Il existe deux grandes catégories de prothèses totales de genou : les PTG à glissement et les PTG à charnière. Actuellement les **PTG à glissement** sont les plus utilisées. Elles sont caractérisées par l'absence d'union fixe entre l'implant fémoral et l'implant tibial. La stabilité de la prothèse est assurée par la façon dont celle-ci est conçue et par les structures ligamentaires périphériques du patient. Par conséquent la possibilité d'utiliser ces PTG est conditionnée par l'intégrité des ligaments périphériques du patient. Dans les PTG à glissement il existe 3 types de dispositifs :

- PTG à glissement standard
- PTG à glissement avec quille extensible : caractérisé par la présence d'une quille d'extension tibiale dont le rôle est de répartir les contraintes afin d'éviter un descellement, notamment chez les patients en surcharge pondérale ou en cas d'ostéoporse.
- PTG de révision : caractérisée par la présence d'une extension tibiale et fémorale. Utilisée dans les cas de grandes déformations ou les changements de prothèse.



Figure 7 Radio du genou de face, PTG à glissement respectivement de gauche à droite : standard, avec quille d'extension tibiale, de révision.

Les **PTG à charnière** ont été historiquement les premières prothèses de genou à être utilisées. Elles sont caractérisées par la présence d'une charnière unissant la pièce fémorale et la pièce tibiale permettant de pallier la déficience des formations ligamentaires du patient. Aujourd'hui elles ne sont pratiquement plus utilisées en raison de leur faible degré de liberté (un seul degré en flexion extension) et de leur courte durée de vie.

Le coût qui accompagne la pose d'un implant articulaire comprend le **coût de la prothèse**, et le **coût des interventions pour prothèse** : consultations, examens complémentaires, transports, opération, hospitalisation, et séjour en établissement de soin de suite et de réadaptation (SSR). Le **prix d'un implant** articulaire du genou se situe dans une fourchette de 2000 à 4000 euros. Cette fourchette est cependant un ordre de grandeur et reste approximative. Le remboursement par l'assurance maladie d'une prothèse de genou est soumis à la demande préalable faite par le fabricant auprès de la CEPP (Commission d'Evaluation des Produits et Prestations) dont la procédure d'évaluation scientifique est assurée par l'HAS comme mentionné à l'article L. 161-37 du CSP[45]. Le coût va donc varier en fonction

- De l'acceptation de la demande faite à la CEPP
- De la prise en charge intégrale ou non par l'assurance maladie
- Du prix pratiqué par le fabricant
- Du coût de l'intervention

Le **coût de l'opération** pour prothèse varie en fonction de la zone géographique et de l'établissement de soin. Lorsque l'opération se déroule dans un hôpital public ou une clinique privée conventionnée l'assurance maladie prend en charge à hauteur de 80% les frais liés à l'opération, et jusqu'à 100% dans certains cas particuliers (cf. Annexe 8).

). Cependant, il reste à charge au patient :

- Le ticket modérateur : 20% du coût total de l'hospitalisation ou la participation forfaitaire de 24 €
- Le forfait hospitalier : 20 € par jour
- Les dépassements d'honoraires du chirurgien et de l'anesthésiste qui peuvent aller jusqu'à 5 fois le montant du remboursement forfaitaire de l'assurance maladie (cf. **Tableau 7**)

– Les suppléments de confort personnel

Type de prothèse		Code CCAM	Remboursement (Euros)
Unicompartimentale	Fémoro tibiale		
	Fémoro patellaire	NFKA006	446.67
Prothèse totale (Tri-compartimentale)	À charnière	NFKA009	560.11
	À glissement	NFKA007	578.54
		NFKA008	659.37

Tableau 7 Bases de remboursement et codification CCAM de la pose chirurgicale en fonction des types de prothèse du genou

Chapitre 2 : THERAPIE CELLULAIRE DANS LA GONARTHROSE

A. CADRE REGLEMENTAIRE

Les différents types de cellules souches offrent de nombreuses perspectives et possibilités en thérapie cellulaire. De nombreux produits sont en cours de développement et d'évaluation en France en Europe et dans le monde, justifiant la mise en place d'un cadre réglementaire afin d'assurer la sécurité sanitaire autour de l'utilisation à des fins thérapeutiques et de la préparation de ces produits.

En France les premiers textes sont apparus en 1996 avec la loi DMOSS (Diverses Mesures d'Ordre Sanitaire et Social) du 28 mai 1996 et la loi du 1^{er} juillet 1998 fixant un régime d'autorisation préalable pour les établissements qui préparent ces produits, pour leur mise sur le marché, et pour leur utilisation dans le cadre d'essais cliniques[46]. Dans un contexte d'harmonisation une réglementation européenne a été élaborée (directives de 2004 et règlement de 2007) et est entrée en vigueur le 30 décembre 2008, imposant une révision des définitions et des bases réglementaires à l'échelle nationale[47]. En conséquence en France selon la loi du 22 mars 2011, « *certaines produits considérés initialement par les textes français comme « préparation de thérapie cellulaire » changent de statut et deviennent « médicaments de thérapie innovante » ou MTI*[48]. Ce changement de statut, qui confirme le statut de « médicament » pour certains produits de thérapie cellulaire, impacte donc la réglementation et les régimes d'autorisation non seulement pour les produits eux-mêmes mais aussi pour les établissements qui souhaitent développer ces produits[47]. Selon l'ANSM il existe aujourd'hui trois grandes catégories de produits relevant chacun d'un statut réglementaire spécifique : les MTI, les MTI-PP et les préparations de thérapie cellulaire.

B. L'EXCEPTION DU PLASMA RICHE EN PLAQUETTES

En France, le statut des concentrés plaquettaires à visée autologue est encore mal défini. Les préparations de plasma riche en plaquettes (PRP) sont décrites dans la loi relative à la bioéthique et dans l'ordonnance d'Avril 2007 comme étant « un produit sanguin labile exclusivement d'usage autologue et extemporané relevant d'une activité de soin »[49]. Les préparations de PRP sont donc considérées comme des **produits** dérivés du sang humain, c'est pourquoi elles relèvent de l'article L. 1221-8 du CSP qui décrit de manière limitative ce qu'il est permis de préparer et de réaliser à partir du sang ou de ses composants[50] (cf. Annexe 9). L'utilisation du PRP comme elle

est autorisée en France doit se faire à des fins thérapeutiques (son utilisation à des fins esthétiques est illégale[51]), en usage autologue et de manière extemporanée.

C. LES PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE

Ce sont des produits cellulaires ou tissulaires, allogéniques ou autologues, à finalité thérapeutique, qui ne sont pas des MTI. Il n'a donc pas de modification substantielle lors de la production. Contrairement aux MTI et aux MTI-PP, ces préparations ne sont pas des médicaments au sens du CSP, mais sont des produits de santé sous la compétence de l'ANSM. Ces produits sont réglementés au niveau national[47].

D. MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE OU MTI

Selon le règlement européen[52], les médicaments de thérapie innovante (MTI) ou Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) sont des médicaments à usage humain comprenant :

- « Les médicaments de thérapie génique »
- « Les médicaments de thérapie cellulaire somatique »
- « Les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire »
- « Les médicaments combinés de thérapie innovante »

Les MTI sont caractérisés par l'existence de modification substantielle au cours du processus de production des cellules ou une utilisation non homologue. Une utilisation homologue signifie la réparation, la reconstruction, le remplacement ou la supplémentation des cellules ou des tissus d'un receveur avec un produit cellulaire ou tissulaire qui effectue la même fonction essentielle que chez le donneur. Par exemple un prélèvement de moelle osseuse en vue d'une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques, correspond à un usage homologue. Par conséquent un usage non homologue correspond à l'utilisation de cellules ou de tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur.

Les MTI sont régulés au niveau national pour les essais cliniques et au niveau européen pour l'AMM et le suivi post-AMM[52]. Les MTI étant considérés comme des médicaments, ils

doivent être fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain applicables à l'industrie pharmaceutique. Si l'établissement est situé en France, celui-ci devra être un établissement pharmaceutique autorisé par l'ANSM[47]. Leur commercialisation est subordonnée à une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Selon l'EMA, entre 2009 et 2018 sur plus de 500 essais cliniques utilisant des MTI en Union Européenne, 20 demandes d'AMM ont été étudiées, et seulement 10 ont été approuvées. Sur ces 10 MTI, 3 ont été retirés du marché, 1 suspendu et seulement 6 autorisés[53].

Nom du produit	Fabriquant	Indication	Date approbation	Statut
Alofisel	TiGenix	Maladie de Crohn Fistules périanales	Mars 2018	Approuvé
Spherox	CO.DON	Transplantation de cellules souches avec risque élevé de cancer du sang	Mai 2017	Approuvé
Zalmoxis	MolMed	Lésions cartilagi- neuses du genou	Juin 2016	Approuvé
Strimvelis	GSK	SCID	Avril 2016	Approuvé
Imlygic	Amgen		Octobre 2015	Approuvé
Holoclar	Chiesi	Cancer de la prostate	Mars 2015	Approuvé
Provenge	Dendreon	Mélanome Carence en cellules souches limbales dans l'œil	Octobre 2015	Retiré 2015
MACI	Vericel	Lésions du cartilage du genou	Juillet 2013	Retiré 2014
Glybera	uniQure	Déficit en LPL	Novembre 2012	Retiré 2017
Chondrolect	TiGenix	Lésion du cartilage	Novembre 2009	Retiré 2016

Tableau 8. List des MTI approuvés par l'EMA entre 2009 et 2018[54]

1. LES MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE PREPARES PONCTUELLEMENT MTI-PP

Cette catégorie de produits a été introduite dans le CSP (code de santé publique) en 2011[55]. « Ce sont des MTI préparés de façon ponctuelle selon des normes de qualité spécifiques et utilisés au sein d'un même état membre, dans un hôpital sous la responsabilité exclusive d'un médecin pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé. » (article L5121-1 du CSP)[56]. Les MTI-PP partagent les mêmes caractéristiques que les MTI dont ils constituent une sous-catégorie spécifique. Ce sont des MTI qui sont fabriqués de façon ponctuelle au sein d'un hôpital, sous

la responsabilité d'un médecin, et pour un patient donné. Les MTI-PP sont fabriqués et utilisés au sein d'un même et unique état membre et ne peuvent être exportés sauf en cas de recherche biomédicale. Ils sont donc régulés au niveau national.

2. MTI-PP A PARTIR DE PRELEVEMENT REALISES AU COURS D'UNE MEME OPERATION

Les cellules qui ne sortent pas du bloc opératoire et sont utilisées dans le même temps opératoire ne sont pas concernées par ces dispositions[57]. Car l'article L1245-2 du CSP indique que « Les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention chirurgicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, ainsi que le placenta peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle a été informée des finalités de cette utilisation. »[58]. En effet contrairement aux MTI, les cellules ou tissus prélevés et utilisés dans le même temps opératoire n'ont pas le statut de médicament, spécialité pharmaceutique, et ne sont donc pas soumises aux mêmes contraintes réglementaires notamment en termes de production et de conservation. Ce type de procédures est donc considéré comme « pratique de soin », et son encadrement relève de la biovigilance. Lorsque ces agents biologiques sont préparés en dehors du champ opératoire ils sont alors considérés ayant le statut de médicament et leur encadrement relève de la pharmacovigilance. Le prélèvement ne peut être effectué que dans un but thérapeutique ou scientifique, et doit être soumis au consentement éclairé du donneur.

3. REVISION DE LA LOI DE BIOETHIQUE :

En octobre 2019 un projet de révision de la loi relative à la bioéthique a été adopté à l'assemblée nationale et en février 2020 il a été adopté au sénat. L'article 27 de cette révision de la loi bioéthique autorise la réalisation de l'ensemble des étapes de :

- Prélèvement des tissus ou cellules autologues
- De préparation
- Et d'administration

D'un MTI-PP au cours d'une seule et même intervention médicale. Auparavant, ces étapes ne pouvaient être effectuées que dans le cadre d'interventions médicales distinctes. Cet article

27 vise ainsi à éviter des actes inutiles et potentiellement néfastes pour les patients, tels que la répétition d'anesthésies. Lorsque le prélèvement la préparation et l'administration d'un MTI-PP est possible sur un seul temps opératoire cette révision de la loi va alléger les procédures d'usage de ces MTI-PP que ce soit en unité de soin ou dans le cadre de programmes de recherche.

E. PLASMA RICHE EN PLAQUETTES

1. DEFINITION

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est un produit sanguin autologue (fraction plasmatisque issue du sang) contenant une concentration élevée de plaquettes, de facteurs de croissance et de cytokines supposées favoriser l'anabolisme cellulaire et la régénération des tissus lésés.

Le plasma est un sérum contenant des protéines et des facteurs de coagulation. Les plaquettes sont des cellules dépourvues de noyau et contenant des microtubules, de mitochondries et des granules. Les plaquettes contiennent différents types de granules qui remplissent différentes fonctions, notamment les **granules alpha**, qui sont les plus courantes. Il y en a entre 50 et 80 alpha granules par plaquette. Ces alpha granules synthétisent, stockent et libèrent une trentaine de protéines bioactives, qui sont des facteurs de croissance dont la fonction est l'hémostase (la coagulation du sang) et la cicatrisation tissulaire.

2. CLASSIFICATION

Selon la classification proposée par Ehrenfest et al. (2009)[59] on peut définir 4 grandes familles de préparations de PRP selon leur composition cellulaire et l'architecture de leur réseau de fibrine :

- Plasma Riche en Plaquettes Pure (**P-PRP**) ou Leucocyte Poor PRP (**LP-PRP**) qui sont des préparations sans leucocytes et avec un réseau de fibrine de faible densité après activation
- Plasma Riche en Plaquettes et en Leucocytes (**L-PRP**) qui sont des préparations contenant des leucocytes et un réseau de fibrine de faible densité après activation.

C'est dans cette famille où l'on trouve le plus grand nombre de systèmes expérimentaux ou commerciaux existents. Aussi un grand nombre de protocoles automatisés ont été développés ces dernières années permettant une standardisation des préparations.

- Fibrine Riche en Plaquettes Pure (**P-PRF**) ou Leucocyte Poor Platelet-rich fibrine (**LP-PRF**) qui sont des préparations sans leucocytes avec un réseau de fibrine de densité élevée.
- Fibrine riche en plaquettes et en leucocytes (**L-PRF**) ou PRP de seconde génération qui sont des préparations avec leucocytes et un réseau de fibrine de densité élevée.

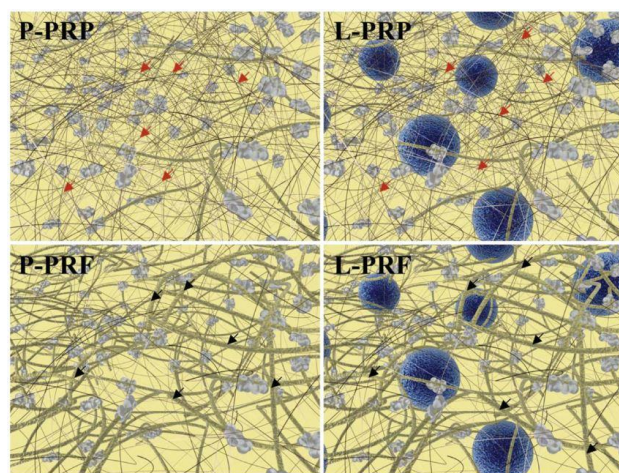


Figure 8. Illustration de l'architecture de la matrice cellulaire des 4 différentes catégories de PRP[59]

3. PROPRIETES

Le PRP grâce à sa composition riche en facteurs de croissance, agit sur plusieurs compartiments. Au niveau du chondrocyte il a une action inhibitrice sur les récepteurs de cytokines pro inflammatoires (IL-1), sur l'expression des médiateurs du stress cellulaire (NFκB), et sur l'expression des métalloprotéinases[60]. Au niveau de l'ostéoblaste les facteurs de croissance vont stimuler la prolifération des ostéoblastes, inhiber la formation des ostéoclastes et stimuler la régénération de l'os. Au niveau du synoviocyte ces facteurs de croissance vont stimuler la production de collagène. Enfin, au niveau de la matrice extra-cellulaire le PRP va contribuer à renforcer la matrice contre le processus de dégradation enzymatique lié à l'arthrose[61].

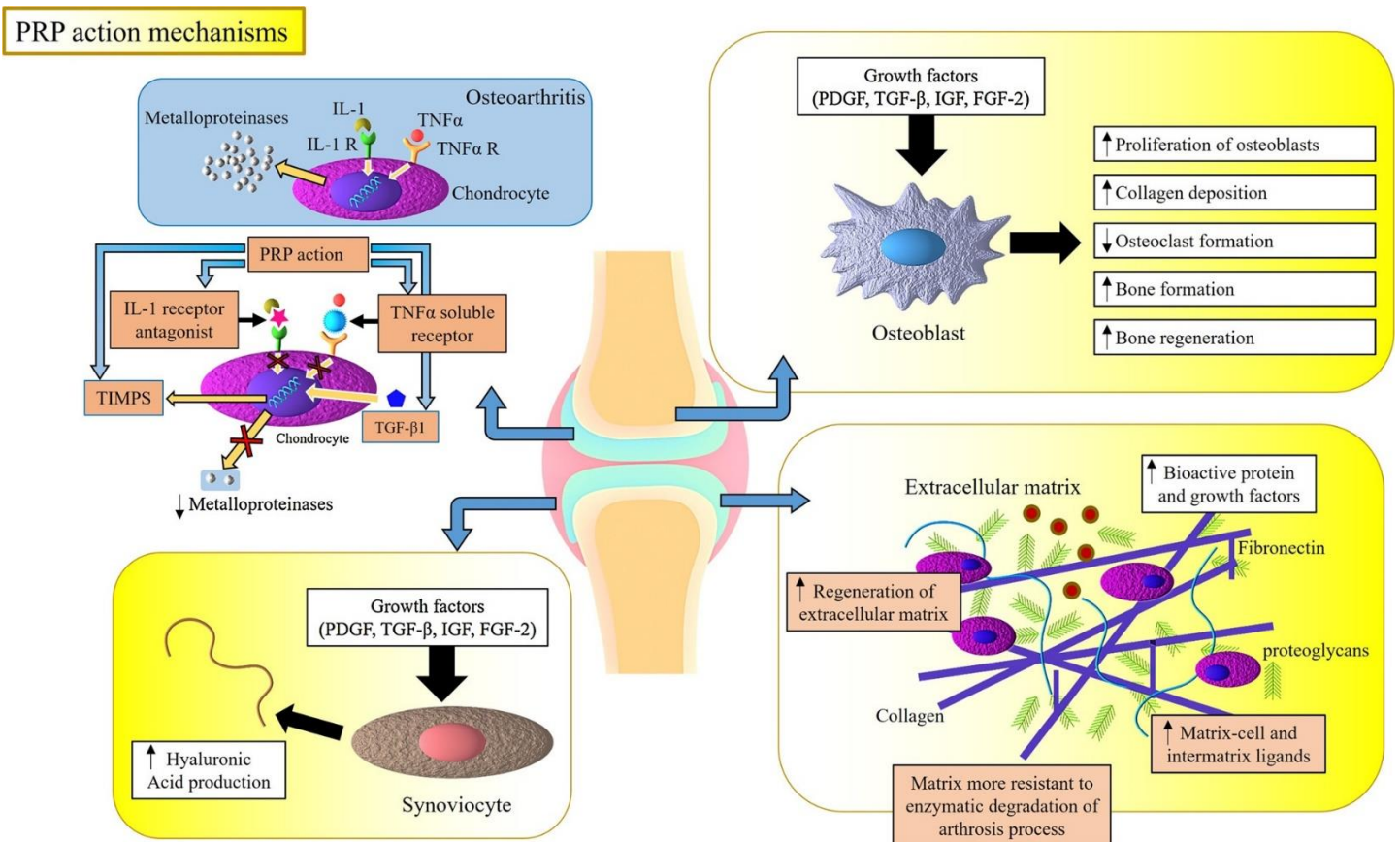


Figure 9. Mécanisme d'action du PRP[61]

4. PREPARATION

Les préparations de PRP sont obtenues à partir d'un échantillon de sang prélevé sur le patient au moment du traitement. Un prélèvement de sang veineux de 30 cc donnera environs 3 à 5 cc de PRP en fonction de la valeur de la numération plaquettaire du patient, du dispositif utilisé et de la technique employée. Actuellement il y'a un manque de standardisation dans les techniques de préparation des PRP. Il existe plusieurs dispositifs commercialisés permettant la préparation à partir d'un prélèvement de sang total. La classification de ces dispositifs est fonction de la procédure d'obtention de PRP, différenciant des techniques dites « fermées » ou « ouvertes ». Les techniques « fermées » impliquent l'utilisation de dispositifs dans lesquels le produit ne doit pas être en contact avec l'environnement. A l'opposé, avec les techniques « ouvertes » le produit est exposé au contact avec l'environnement de travail et entre en contact avec le matériel et équipement nécessaires à sa préparation, tels que des tubes ou des pipettes.

Dans la pratique l'utilisation de ces dispositifs nécessite une phase de centrifugation simple ou double dont la vitesse et la durée sont spécifiques pour chaque dispositif, suivie d'une phase de séparation qui elle aussi varie en fonction du dispositif. Actuellement sur le marché Européen il existe plus de vingt dispositifs médicaux permettant la préparation de PRP autologue parmi lesquels on peut citer de façon non exhaustive : Cascade®, Plateltex®, RegenKit® ou Vivostat®.

5. PRP ALLOGENIQUE-HOMOLOGUE

L'utilisation du PRP dans une approche autologue est confrontée à certaines limites. Notamment la variabilité inter-individuelle, les grandes quantités de sang qui sont nécessaires dans certains cas, les troubles de la cicatrisation dans le cas de patients diabétiques, et la difficulté de traiter les patient âgés, immunodéprimés ou affaiblis. Le PRP homologue (HPRP) obtenu à partir de donneurs de sang sains et dépistés présente plusieurs avantages tels que la facilité de préparation, un nombre de plaquettes plus élevé que la gamme thérapeutique, une disponibilité presque illimitée et des coûts limités.

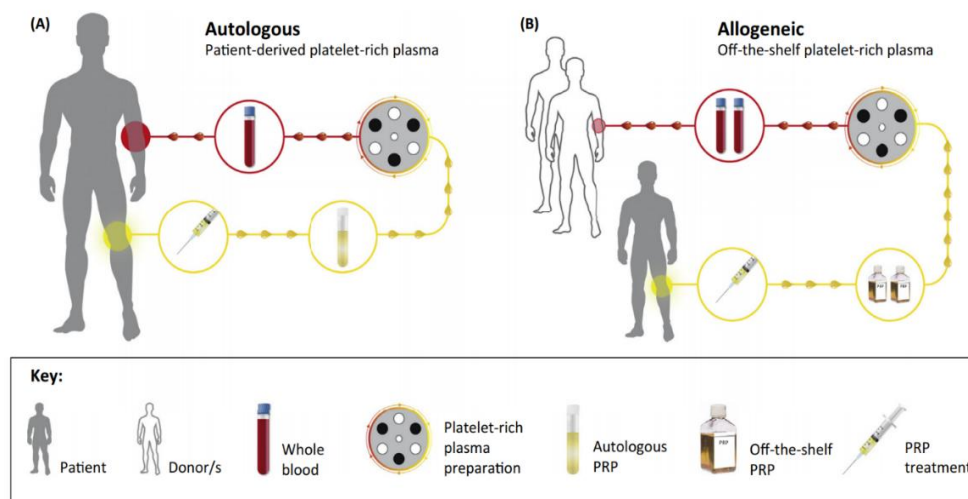


Figure 10. Comparaison des deux procédures différentes pour la préparation de plasma riche en plaquettes (PRP).[62]

(A) Le sang veineux périphérique d'un patient est retiré dans des tubes. Le sang est centrifugé pour séparer le PRP des autres composants sanguins. Le PRP peut ensuite être appliqué sous différentes formulations avec potentiel thérapeutique pour traiter la pathologie du même patient,

telle que l'arthrose du genou, comme le montre la figure (B). En revanche, le PRP allogénique est obtenu à partir du sang périphérique d'un ou de plusieurs donneurs sains, et du PRP standard est préparé et conservé jusqu'à l'application. Le même lot de ce type de PRP peut être utilisé pour traiter un seul patient au fil du temps ou pour traiter plusieurs patients différents.

F. SERUM AUTOLOGUE CONDITIONNE

1. DEFINITION

Le sérum autologue conditionné (ACS) commercialisé actuellement sous le nom de ORTHOKINE® est un produit sanguin autologue issu de sang total enrichi en antagonistes des récepteurs à l'Interleukine-1 (IL-1Ra), un inhibiteur naturel de l'Interleukine-1, ainsi que d'autres cytokines anti-inflammatoires et facteurs de croissance tels que les Interleukines (IL-4), (IL-6), et (IL-10), et les facteurs de croissances EGF, VEGF, HGF, IGF1, PDGF, et TGF β 1[63].

2. PROPRIETES

L'IL-1 β est l'un des médiateurs les plus importants dans le processus de dégénérescence du cartilage, et se situe au sommet de la cascade réactionnelle. L'IL-1 stimule les chondrocytes et les fibroblastes synoviaux ce qui induit un rétrocontrôle positif sur les métalloprotéases qui endommagent le cartilage. Ce traitement biologique a été documenté en médecine vétérinaire pour le traitement de l'arthrose chez le cheval(70) et des essais cliniques démontrent que l'inhibition de cette cytokine présente des bénéfices significatifs dans le traitement de la gonarthrose [64], [65].

3. PREPARATION

Le processus de préparation de l'ACS est basé sur des études ayant révélé que les macrophages et les monocytes sont les principales sources endogènes d'IL-1Ra[66], [67]. La production d'IL-1Ra est induite par une variété de stimuli parmi lesquels l'adhésion à certaines surfaces. Ainsi Meijer et son équipe ont développé une méthode pour stimuler la synthèse d'IL-1Ra à partir de sang total[63]. Le sang périphérique est prélevé dans une seringue contenant des billes de verre traitées auxquelles les monocytes et autres cellules adhérentes ont la possibilité de se fixer. La seringue et son contenu sont ensuite incubés à 37°C pendant plusieurs heures, période pendant laquelle les plaquettes dé-granulent et les mononucléaires synthétisent et sécrètent l'IL-1Ra ainsi qu'une variété de médiateurs anti-inflammatoires. Après incubation, L'ACS est récupéré et stérilisé par filtration, pour ensuite être injecté localement au niveau de la lésion arthrosique.

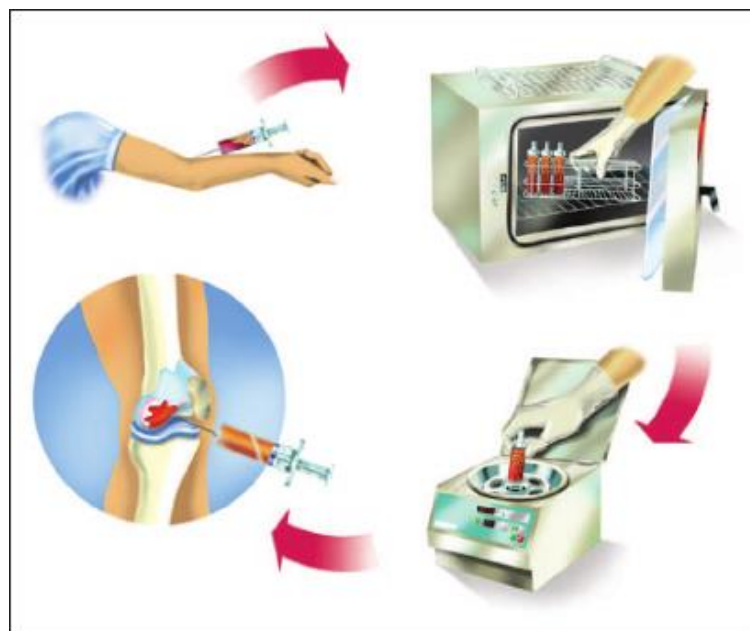


Figure 11 Etapes de la préparation de l'ACS : 1- prise de sang 2- Incubation 3- Séparation/filtration 4-injection

G. CONCENTRE DE MOELLE OSSEUSE

1. DEFINITION

Le concentré d'aspirât de moelle osseuse (BMAC) est une technique de thérapie cellulaire autologue indiquée dans le traitement de la gonarthrose. L'aspirât de la moelle osseuse

(BMA) contient un mélange complexe de composants cellulaires, y compris les plaquettes, les globules blancs, les globules rouges, les précurseurs hématopoïétiques et les précurseurs non hématopoïétiques. Le concentré d'aspirât de moelle osseuse (BMAC) est un terme couramment utilisé pour décrire le mélange d'éléments de la moelle osseuse et de cellules souches mésenchymateuses (CSM) isolés de la moelle osseuse. Les cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse (BM-MS) présentent un intérêt particulier étant donné la relative facilité d'isolement, le manque de préoccupations éthiques et la capacité de se différencier en cellules utiles pour le traitement pathologies articulaires, y compris les ostéocytes et les chondrocytes.

2. PROPRIETES

Le BMAC contient une concentration élevée de plaquettes dérivées de la moelle osseuse. Ces plaquettes contiennent un nombre important de facteurs de croissance, de chimiokines, et de cytokines. Leurs propriétés sont différentes de celle des plaquettes retrouvées dans le sang périphérique utilisé pour la préparation du plasma riche en plaquettes (PRP)[68]. Des études ont caractérisé les effets de ces cytokines et de ces facteurs de croissance sur les chondrocytes, les synoviocytes, et les CSM dans la promotion de la chondrogenèse[69], [70]. Le BMAC en particulier s'est avéré contenir des facteurs de croissance de la superfamille du TGF- β qui sont impliqués dans la prolifération des chondrocytes et dans la différenciation des CSM[70], [71]. Le BMAC contient en outre des concentrations élevées de facteurs de croissance qui stimulent la synthèse de la matrice extracellulaire, y compris IGF-I, FGF-18, TGF- β 1, BMP-1 et BMP-7. De plus, on retrouve aussi des niveaux élevés de facteurs de croissance qui ont démontré une diminution de l'activité catabolique des chondrocytes tels que TGF- β 1 et IGF-I[70]. Ce milieu anabolique joue probablement un rôle clé dans la récupération tissulaire[72].

3. PREPARATION

L'aspirât de moelle osseuse est obtenu par aspiration au niveau de la crête iliaque. On utilise pour cela des kits d'aspiration (RETRIEVE®, MarrowStim®, Biomet Biologics®). On prélève approximativement 60mL de moelle osseuse. Cet aspirât de moelle osseuse BMA est

filtré à travers un filtre à mailles 200µm dans des tubes coniques de 50mL. S'en suit une étape de centrifugation à 2400 tr/min pendant 10 min. Une fois ce processus terminé, la couche leucocytaire et la couche de plasma pauvre en plaquettes sont extraites du tube conique et jetées. Les couches de globules rouges sont combinées dans 1 tube conique de 50 ml pour une seconde centrifugation (3 400 tr / min pendant 6 minutes). Enfin, le culot BMAC / globules blancs est remis en suspension dans du plasma pauvre en plaquettes, une hémolyse est effectuée et une numération globulaire complète avec différentiel est enregistrée (y compris la numération des monocytes) pour évaluer le produit final à injecter puis une étape de séparation.

H. TISSUS ADIPEUX PEU MANIPULE

De nouvelles technologies de traitement, telles que les systèmes Puregraft (Puregraft, Solana Beach, CA) et Tulip (Tulip Medical Products, San Diego, CA), ont été développées pour obtenir des produits de CSM autologues prêts à l'emploi et à manipulation minimale. La lipoaspiration simple, la séparation par gravité, la centrifugation des graisses Coleman et les techniques de micro-graisses et de nano-graisses sont les approches les plus citées et utilisées.

1. LIPOGEMS®

Un nouveau dispositif a été développé et utilisé pour récolter des CSM issus du tissu adipeux (ADSC) autologue avec un minimum de manipulation. Le dispositif LIPOGEMS® permet de prélever et de traiter le tissu adipeux d'un patient pour aboutir à un produit manipulé au minimum, c'est-à-dire sans digestion enzymatique ou d'adjonction d'autres produits biologiques ou pharmacologiques. Par l'intermédiaire d'une petite incision le tissu adipeux est aspiré au niveau du site de prélèvement puis micro fragmenté et lavé pour éliminer les résidus de graisses et de sang. Le produit final est un composite uniforme contenant de nombreux péricytes et CSM qui stimulent les capacités régénératives naturelles du tissu receveur. Tout au long de la procédure la graisse traitée n'est soumise qu'à de légères forces mécaniques évitant ainsi un effet néfaste sur l'intégrité des niches vasculaires et du tissu en lui-même. Ainsi, la composante morphologique et structurale principale, la niche tissulaire adipeuse, est préservée renforçant l'efficacité au niveau du tissu receveur. La méthode mécanique douce produit un produit prêt

à l'emploi en moins de 20 minutes. La procédure est rapide, sûre et ne nécessite pas d'expansion ou de manipulation de cellules souches et, par conséquent, elle n'est pas soumise aux restrictions réglementaires imposées par les directives actuelles de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

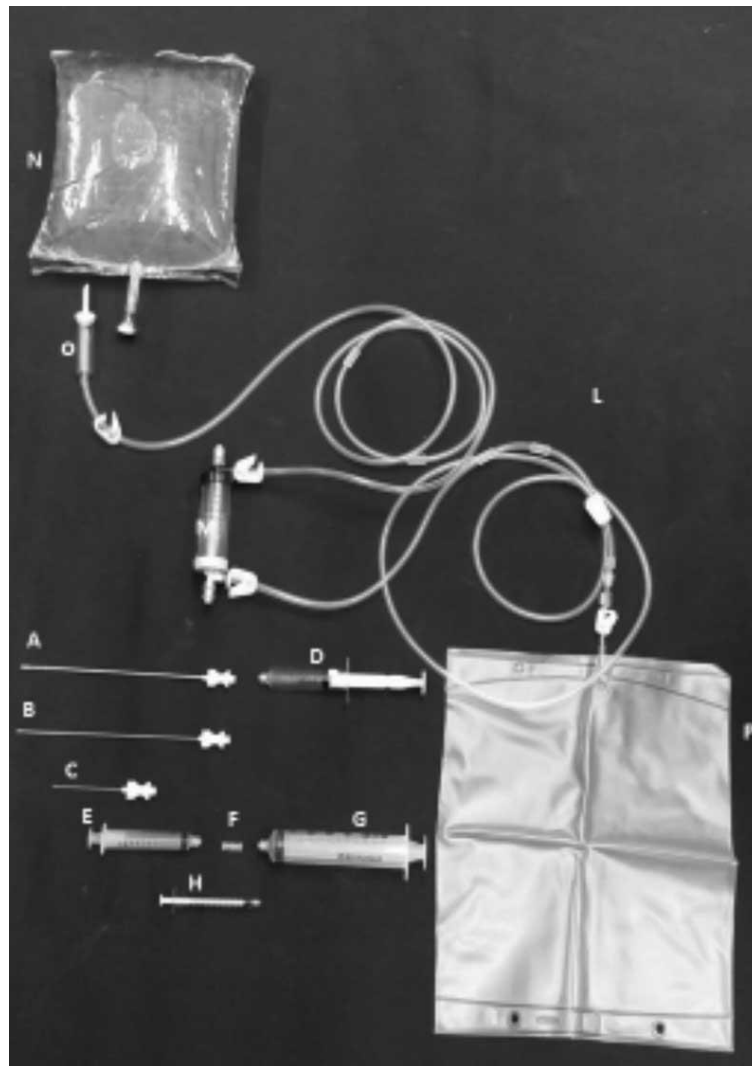


Figure 12. Contenu d'un kit LIPOGEMS® de 60ml. Le prélèvement se fait à l'aide d'une canule multiperforée (A) avec des trous de 3mm de diamètre[73].

2. MELANGE GRAISSE+PRP

L'association de micro-graisses combinée avec du plasma riche en plaquettes (PRP) est une approche réalisée en un seul temps opératoire. Les micro-graisses diffèrent des graisses obtenues par les procédures classiques par la taille de la canule utilisée pour le prélèvement. La

viabilité des cellules prélevées ainsi que le taux d'adhérence de celles-ci sur le support d'implantation seraient améliorés par l'utilisation d'une canule de plus petit diamètre[74]. A l'hôpital de la Conception à Marseille une étude sur modèle animal[75], ainsi qu'un essai clinique préliminaire[76] utilisant un mélange micro-graisses + PRP vont dans le sens de cette hypothèse. La canule utilisée pour prélever les micro-graisses est multi-perforée avec des trous de 0.5 à 1mm de diamètre contre 3mm pour les canules classiques (ex. LIPOGEMS®) ; elle permet de prélever des lobules de graisse de plus petite taille (environs 600µm)[77]. L'intérêt d'associer le PRP avec des micro-graisses en médecine régénérative est de combiner les propriétés des cellules souches issues du tissu adipeux avec la composition riche en facteurs de croissance et les caractéristiques anti-inflammatoires du PRP.



Figure 13. En haut la canule st'Rim microperforée 2mm de diamètre, en bas la canule Coleman de 3mm de diamètre

I. FRACTION VASCULAIRE STROMALE

1. DEFINITION

La Fraction Vasculaire Stromale (FVS) est un produit autologue dérivé du tissu adipeux, obtenu par lipoaspiration et qui présente un potentiel thérapeutique en médecine régénérative. Les cellules de la Fraction Vasculaire Stromale ont été découvertes par Rodbell et Jones en 1966[78]. Ces cellules constituent une population cellulaire variable comprenant des fibroblastes, des globules rouges, des péricytes, et des cellules endothéliales telles que les pré-adipocytes.

2. PROPRIETES

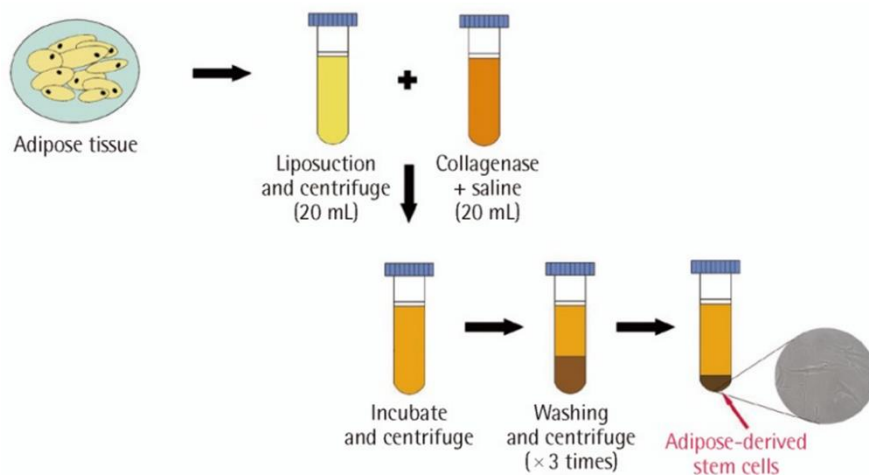
La Fraction Vasculaire Stromale (FVS) est obtenue à partir de tissus adipeux et contient plusieurs types de cellules, y compris des cellules souches dérivées du tissu adipeux (ADSC).

La FVS pourrait jouer un rôle dans le processus inflammatoire local de l'articulation. Des études ont montré que la FVS exerce des effets anti-inflammatoires sur les chondrocytes et les synoviocytes et que ces effets ne dépendent pas de l'origine du tissu adipeux ou du donneur. Il a été démontré que la FVS présente des propriétés immunosuppressives et libère des molécules anti-inflammatoires tels que l'IL-10, l'IL-1, l'indoleamine 2,3-dioxygénase, le TGF- β et la PGE2[79], [80]. La FVS est composée d'un mélange de cellules comprenant des ADSC, des cellules endothéliales ainsi que des facteurs de croissance, et ne contient pas d'adipocytes[81].

3. PREPARATION

La FVS est isolée du TA par dissociation enzymatique ou non enzymatique (rupture du TA + relargage des cellules stromales) suivie d'une centrifugation pour éliminer la couche d'adipocytes matures qui flottent au-dessus de la FVS.

- **Méthode enzymatique** : TA lavé, puis digestion enzymatique (collagénase, trypsine, dispase), centrifugation pour éliminer adipocytes matures et enzyme.



- **Méthode non enzymatique** : utilisée pour des raisons réglementaires, comprend des étapes de centrifugation, de traitement sous pression, radiations et forces de cisaillement. Méthode à rendement plus faible.

J. CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES

1. DEFINITION

Les cellules souches mésenchymateuses sont des cellules souches adultes multipotentes (CSA) formant une population hétérogène. Elles ont été définies par l'ISCT (International Society for Cellular Therapy) selon trois critères[82] :

- **Adhérence au plastique** lorsque les cellules sont maintenues dans des conditions de culture cellulaire standards
- **Expression d'antigènes** de surface spécifiques (CD105, CD73, CD90) et absence d'expression d'antigènes de surface spécifiques (CD45/CD34 /CD14, CD11b/CD79a, CD19/HLA-DR)
- **Capacité de différenciation** en ostéoblastes, adipocytes et chondroblastes in vitro.

Les CSM peuvent être retrouvées dans tous les tissus, mais dans le cadre du traitement de l'arthrose elles sont majoritairement isolées à partir de **la moelle osseuse** (BM-MSc) et du tissu **adipeux** (ADSC) dû au fait de leur facilité d'accès et de leur présence en quantité importante, mais elles peuvent aussi être isolées à partir de cordon ombilical[83], du placenta[84], ou de membrane synoviale[85]. Des variations entre CSM de sources différentes ont été décrites concernant la capacité de différenciation, et au niveau transcriptionnel et protéomique [86], [87]. En effet les CSM issues de la moelle osseuse ont un potentiel de différenciation en chondrocytes plus important que les CSM issus du tissu adipeux. D'autre part les CSM issus du tissu adipeux possèdent des capacités angiogéniques supérieures du fait de leur capacité à sécréter d'importantes quantités de facteurs angiogéniques.

2. PROPRIETES

Les propriétés fonctionnelles des cellules souches mésenchymateuses (CSM) représentent un intérêt thérapeutique notamment dans le traitement de l'arthrose. Dans la pratique, les CSM sont utilisés comme source de cellules régénératrices afin de stimuler la réparation du cartilage endogène lésé et diminuer l'inflammation locale. En effet, les CSM du fait de leur

potentiel de différenciation, notamment en chondrocytes, présentent la capacité à régénérer les tissus lésés.

Cette capacité de régénération est étroitement liée à la capacité des CSM à produire des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs par le biais d'interactions cellule-cellule et via la sécrétion paracrine de facteurs trophiques transportés par des vésicules extracellulaires[87]. Ces facteurs exercent des effets anti-apoptotiques, chondro-protecteurs, immunosuppresseurs et anti-fibrotiques améliorant l'évolution de la pathologie en ralentissant sa progression et en stimulant la prolifération des chondrocytes.

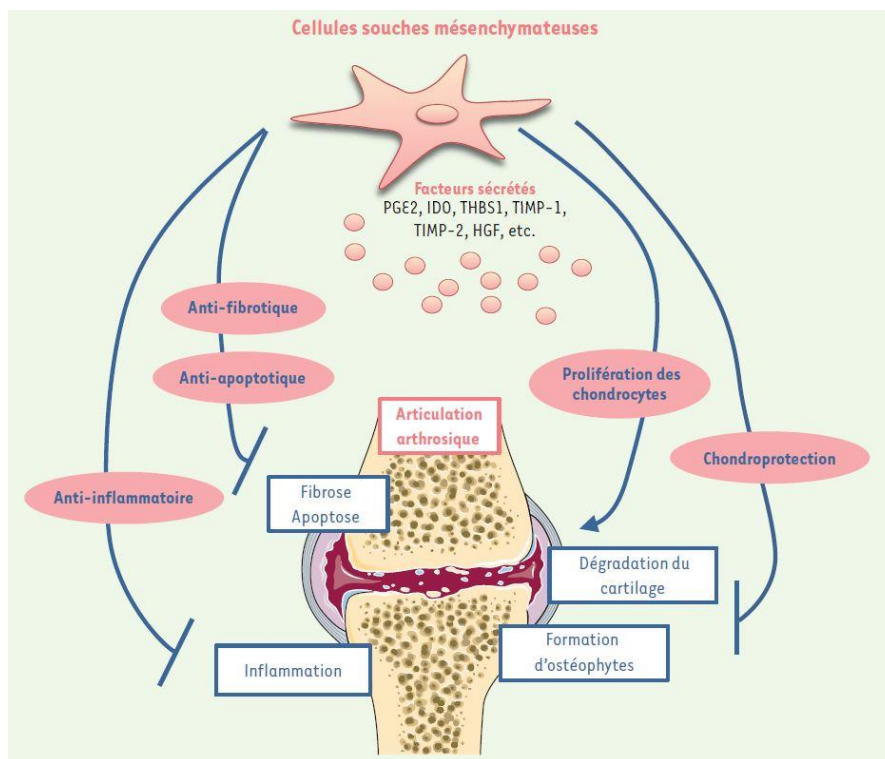


Figure 14. intérêt des cellules souches dans le traitement de l'arthrose[87]

3. TECHNIQUES ET METHODES DE PREPARATION

Les CSM sont administrés par injection directement au niveau de l'articulation arthrosique. On distinguera cependant les méthodes de préparation selon l'origine tissulaire des CSM (moelle osseuse ou tissu adipeux) et selon l'origine du donneur (autologue ou allogénique).

K. INJECTION DE CSM AUTOLOGUE

La préparation de l'injection de CSM autologue se fait en plusieurs étapes :

– Prélèvement

L'étape de prélèvement détermine l'origine des CSM. Dans le cas de CSM issus de la MO (BM-MSC) on prélève généralement entre 50 et 100ml de MO par ponction au niveau de la crête iliaque. Dans le cas de CSM issus du TA (ADSC) le prélèvement se fait par procédure de liposuction, les sites de prélèvement pouvant être l'abdomen les flancs ou les cuisses.

– Isolation cellulaire

Les CSM issus de la MO (BM-MSC) sont isolés à partir du prélèvement par centrifugation en gradient de densité sur solution de Ficoll. La fraction de cellules mononucléées est mise en culture et on isole les CSM après culture grâce à leur propriété d'adhésion au plastique.

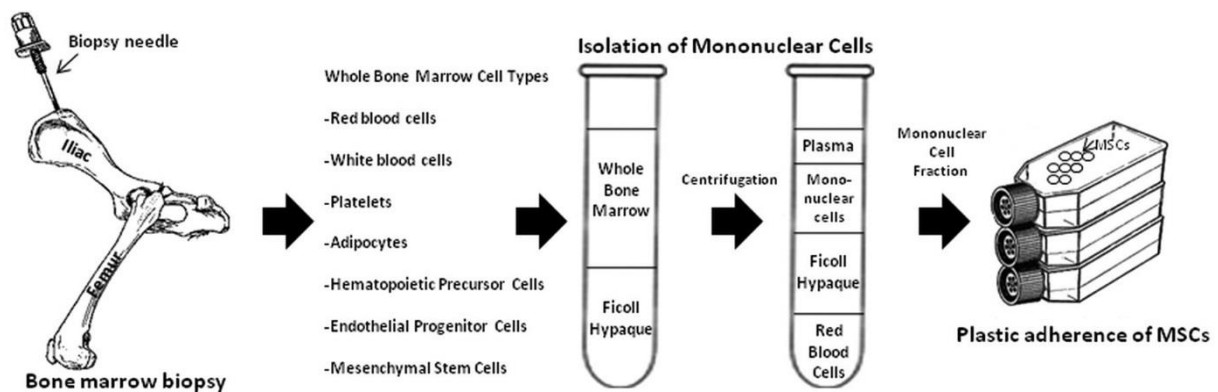


Figure 15 Methode d'isolation de s CSM issus de la MO[88]

Pour les CSM issus du TA (ADSC) le protocole décrit en 2001 par Zuk et al.[89] est considéré comme la méthode la plus largement utilisée pour l'isolation. Ainsi le prélèvement subit un lavage a volume égal par solution PBS (phosphate-buffered saline) puis une digestion par voie enzymatique par collagénase à 37°C. Il en résulte une population hétérogène composée de plusieurs types cellulaires (pré-adipocytes, fibroblastes, macrophages, cellules endothéliales, cellules musculaires lisses vasculaires) appelée **fraction vasculaire stromale (FVS)**. Après centrifugation, neutralisation enzymatique et filtration, la FVS est mise en culture, et les CSM sont isolées grâce à leur propriété d'adhésion au plastique.

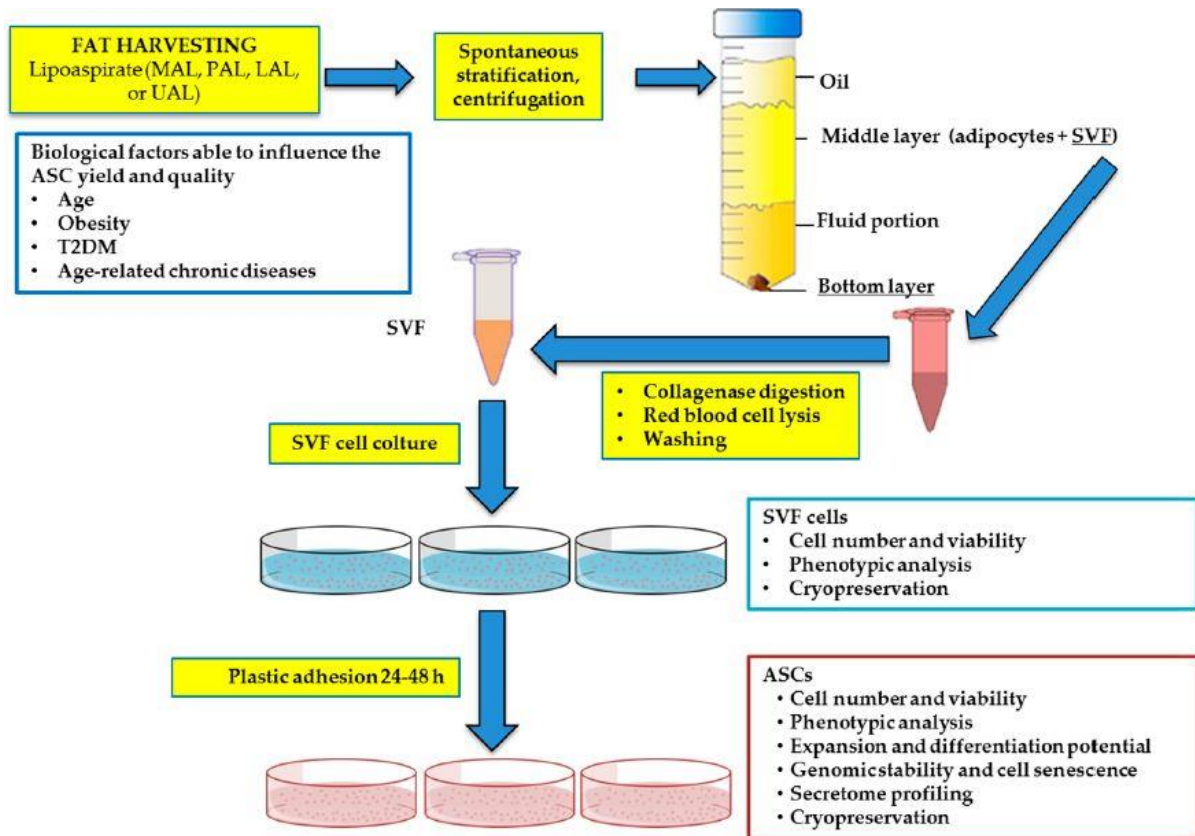


Figure 16. Méthode d'isolation des CSM issus du TA[90]

– Culture et amplification

Il n'existe pas de procédé standard d'amplification pour les CSM, les procédés varient en fonction des laboratoires et des études, les variables étant le milieu de culture, la densité d'ensemencement, le modèle de culture etc. Mais d'une manière générale, une fois la confluence des cellules adhérentes atteinte, celles-ci subissent un décollage enzymatique (trypsination) puis sont réensemencées dans le cadre d'un protocole d'amplification cellulaire. Ensuite vient une étape de caractérisation (identification des Ag de surface) et de comptage puis enfin on procède à la cryoconservation.

– Préparation et injection

Avant la préparation de l'injection on procède généralement à des contrôles qualité afin de s'assurer de l'innocuité et de la sécurité sanitaire en termes de contamination bactériologique

ou virale, de contamination par des agents xénogéniques et d'instabilité génétique. La préparation de CSM autologue est ensuite injectée par voie intra-articulaire dans des conditions d'asepsie.

L. INJECTION DE CSM ALLOGENIQUE

L'injection de CSM autologue présente des avantages en termes de disponibilité de prélèvement et d'immuno-compatibilité mais l'étape de culture et d'amplification fait que la procédure est longue et coûteuse et devra se faire en deux temps opératoires. L'utilisation de CSM allogéniques représenterait une alternative moins coûteuse, plus rapide et simple d'un point de vue logistique. Le risque majeur lors d'une transplantation cellulaire allogénique est le rejet de la part du receveur. Cependant il a été établi que les CSM possèdent de propriétés immunosuppressives *in vitro* [91], [92] via un mécanisme immunomodulateur sur l'ensemble des acteurs de la réponse immune [93], par ailleurs bien que les données soient incomplètes les essais cliniques avec administration thérapeutique de CSM allogéniques n'ont rapporté aucun incident immunologique lié à un rejet « anti-donneur »[94] ce qui tend à conforter les résultats *in-vitro*. La préparation de CSM allogéniques suit presque les mêmes étapes que celle des CSM autologues, à savoir des étapes de prélèvement, d'isolation, de culture et d'amplification. Cependant contrairement aux CSM à usage autologue, les CSM pour usage allogénique sont conservés dans des bio banques et seront utilisées extemporanément pour injection intra-articulaire.

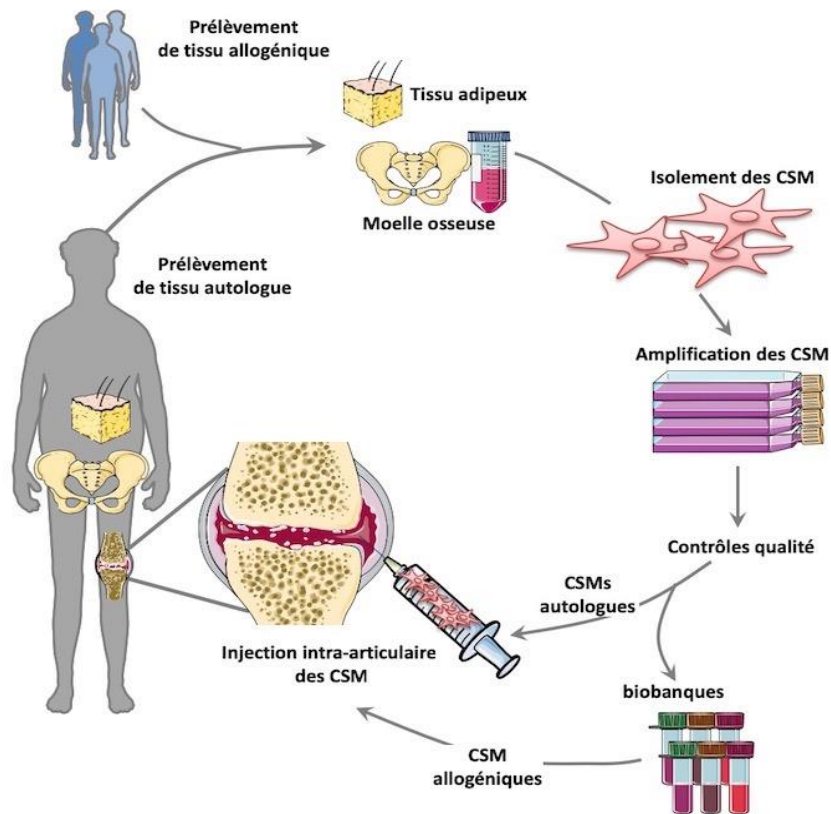


Figure 17. Processus de préparation autologue et allogéniques de CSM pour injection intra-articulaire[87]

M. SOLUTION DE PROTEINES AUTOLOGUE

1. DEFINITION

L'APS est un produit dérivé du sang obtenu grâce au Kit nSTIRDE APS (Zimmer Biomet). Ce kit est un dispositif permettant d'obtenir une solution de protéines autologue (APS) composée d'une concentration élevée en facteurs de croissance (EGF,IGF-1,PDGF-AB,PDGF-BB,VEGF,TGF- β 1) ainsi que de cytokine anti-inflammatoires(IL-1Ra, sIL-1RII, sTNF-RI,sTNFRII)[95].

2. PROPRIETES

Des études in-vitro ont montré que l'APS possède des propriétés protectrices vis-à-vis de la dégradation de la matrice cartilagineuse[96], [97]. L'action combinée des facteurs de

croissance avec les cytokines exerce un rétrocontrôle négatif sur les cytokines pro-inflammatoires et sur les protéases, stimulant ainsi une prolifération des chondrocytes[97]. Au niveau pré-clinique, l'APS a été étudié dans le traitement de l'arthrose chez le cheval, dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé, et a montré une amélioration significative de la fonction, de l'indice d'asymétrie et d'amplitude de mouvement[98]. Au niveau clinique il apparaît que la présence de leucocytes et de leur activité moléculaire pourrait être une composante essentielle de l'efficacité clinique de l'APS[99].

3. PREPARATION

La préparation se fait à l'aide du kit nSTRIDE® qui est composé de :

- 1 séparateur APS qui isole les globules blancs et les plaquettes dans un petit volume de plasma
- 1 concentrateur APS qui concentre les plaquettes, les globules blancs et les protéines plasmatiques.
- La préparation de l'APS est assez simple et nécessite 55mL de prélèvement de sang périphérique, qui sont ajoutés à 5mL d'anticoagulant (ACD-A), puis on effectue une double centrifugation :
 - 15 min à 3200 tr/min avec le séparateur
 - 2 min à 1500 tr/min avec le concentrateur

La particularité du processus de préparation de l'APS est la filtration mécanique du produit intermédiaire au travers des billes de polyacrylamide capable de concentrer d'avantage les cytokines, en particulier celles dérivées des globules blancs.

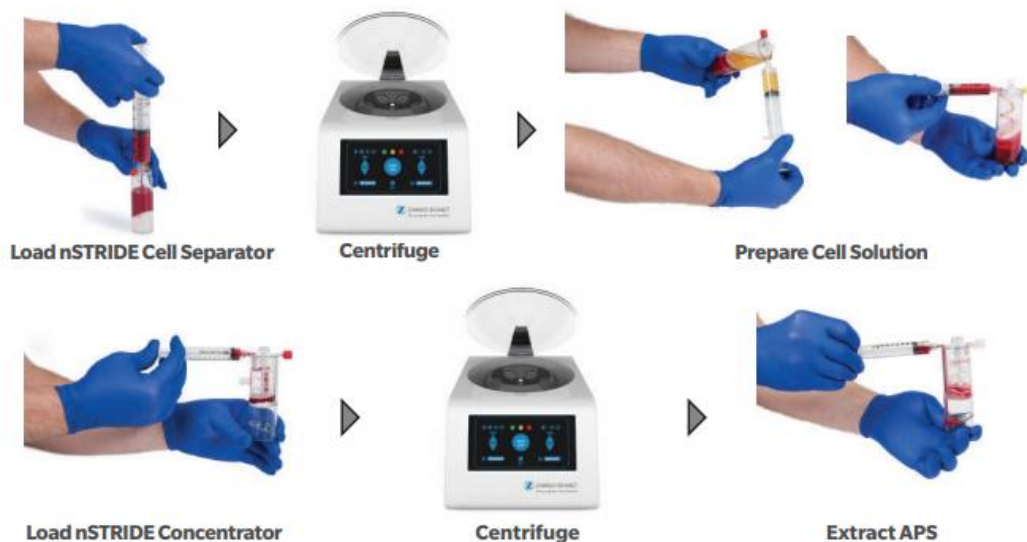


Figure 18. Processus de préparation de l'ACS avec le Kit nSTRIDE

N. PRODUITS DERIVES DU PLACENTA

1. DEFINITION

Chez l'homme, la membrane placentaire est composée de la couche d'amnios (la couche interne la plus proche du fœtus) et la couche de chorion (la couche de protection extérieure). Le liquide amniotique se trouve dans le sac amniotique, et contient des cellules, des protéines, des glucides, des lipides et phospholipides, l'urée, les électrolytes, et l'eau. L'ensemble des composants, de la membrane, et du fluide amniotique contient de nombreux facteurs de croissance et de cytokines qui aident au développement du fœtus et assurent un environnement anti-inflammatoire à des fins de protection. L'ASA humaine (Amniotic Suspension Allograft) contient de la membrane amniotique micronisée, et des cellules issues du liquide amniotique. Les tissus dérivés du placenta contiennent plusieurs molécules régénératives et anti-inflammatoires dont IGF-I, PDGF-BB, TGF-B1, IL-1Ra, et TIMP (inhibiteurs de métalloprotéases).

2. PREPARATION

La membrane amniotique est prélevée sur des volontaires consentant à l'utilisation de leur placenta après accouchement. Il existe plusieurs formulations de produits dérivés du placenta disponibles sur le marché, qui diffèrent par leur composition : chorion, amnios, cellules

issues du liquide amniotique, liquide amniotique, ou une association ; et qui diffèrent aussi par la méthode de préparation : frais, déshydratés ou cryoconservés. Ces critères de composition et de préparation conditionnent les propriétés du produit final et par conséquent l'indication pour laquelle il sera utilisé[100], [101]. Dans le cadre du traitement de l'arthrose on citera Renu®-Organogenesis Inc., composé de cellules issus du liquide amniotique et de membrane amniotique micronisée, qui est disponible en dispositif cryoconservé de 0.5, 1, et 2 ml [102].

	Approche autologue			Approche allogénique	
Source	Sang total	Moelle osseuse	Tissus adipeux	Tissus adipeux Moelle osseuse	Placenta
Produits					
Procédure en une étape	Plasma Riche en Plaquettes (PRP)	Concentré de moëlle osseuse (BMC) MTI, ATMP	Tissus adipeux peu manipulé LIPOGEMS®, MG+PRP MTI, ATMP	X	Produits dérivés du placenta (ASA)
	APS		Fraction vasculaire stromale (FVS) MTI, ATMP		
Etape de culture		Culture de Cellules souches mésenchymateuses (CSM) MTI, ATMP			

Tableau 9. Récapitulatif des différentes approches de traitements de thérapie cellulaire dans le traitement de l'arthrose.

Chapitre 3 : REVUE DE LA LITTERATURE

A. METHODE

Nous nous proposons de faire une revue de la littérature de l'ensemble des approches en thérapie cellulaire ainsi que des produits avec autorisation de mise sur le marché indiqués dans le traitement de l'arthrose du genou. Il s'agit donc de sélectionner des articles pour les approches suivantes : PRP autologue, PRP allogénique, APS, ACS, BMC, TA peu manipulé, FVS, CSM autologue et CSM allogénique ; ainsi que pour les ATMP suivants : Chondrocytes-T-Ortho-ACI®, Chondrosphere®, Cartistem®, Chondron™ et MACI®.

B. CRITERES D'ELIGIBILITE

Les études entrant dans cette revue de la littérature doivent répondre aux critères suivants :

- Les approches et produits étudiés doivent être utilisés dans une indication en rapport avec le traitement de l'arthrose du genou chez l'homme
- L'étude doit être sélectionnée selon le plus haut degré de preuve
- La comparaison doit se faire avec un placebo ou un traitement de référence
- L'étude devra être une étude randomisée contrôlée ou une méta-analyse
- Il est nécessaire d'avoir accès à l'étude dans son intégralité
- L'étude doit être la plus récente possible

C. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ET BASES DE DONNEES

La recherche bibliographique s'est faite dans les bases de données PubMed et Clinical-Trials.gov, en sélectionnant dans la liste des articles disponibles pour chaque approche et chaque produit les études répondant aux critères d'éligibilité cités précédemment.

D. ORGANISATION ET PRESENTATION DES DONNEES

Pour chaque approche nous avons retenu un seul article avec le niveau de preuve le plus élevé disponible dans la sélection. Puis pour chaque article les données ont été regroupées et illustrées sous le format d'un tableau comparatif organisé selon les données suivantes :

- Auteur
- Journal
- Type d'article
- Produit injecté
- Caractérisation biologique du produit si disponible
- n
- Contrôle
- Durée de suivi
- Suivi clinique
- Suivi imagerie
- Résultats
- Niveau de preuve

E. DESCRIPTION DES ARTICLES :

1. PLASMA RICHE EN PLAQUETTES AUTOLOGUE

L'article [103] sélectionné est une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés sur l'efficacité de l'injection intra-articulaire de plasma riche en plaquettes comparée à des traitements contrôle dans le traitement de l'arthrose du genou. La méta-analyse porte sur 10 essais randomisés contrôlés avec un total de 1069 patients. Les résultats sont évalués à l'aide du score WOMAC douleur et fonction jusqu'à 12 mois post-injection. Les résultats montrent qu'à 6 mois post-injection le PRP et l'AH ont un effet similaire sur la fonction et la douleur, en revanche à 12 mois le PRP est associé à une amélioration significative de la douleur et de la fonction comparé à l'AH. L'étude conclue qu'en comparaison à l'AH et la solution saline, le PRP pourrait avoir un meilleur effet sur la douleur et la fonction à 1 an post-injection compte tenu des preuves actuelles.

2. PLASMA RICHE EN PLAQUETTES ALLOGENIQUE

On ne trouve pas dans la base de données PubMed de publication évaluant l'efficacité du PRP allogénique in vivo chez l'homme dans la prise en charge de l'arthrose. En effet les publications concernant l'évaluation du PRP allogénique sont soit des études ex vivo[104], [105],

des études sur model animal[105], [106], ou des études dans des indications autres que l'arthrose (ex. traitement des plaies chroniques[107]) . On a donc élargi les critères de sélection vers l'indication troubles musculosquelettiques. L'article sélectionné[108] étudie l'efficacité du PRP allogénique in vivo sur tenocytes en culture et in vivo en injection sous-acromiale sur 17 patients atteints de déchirure de la coiffe des rotateurs unilatérale versus un groupe contrôle au ratio 1:1 recevant une injection de corticoïdes avec un suivi sur 6 mois. Les résultats sont évalués à l'aide d'un questionnaire standardisé incluant la douleur, l'amplitude de mouvement, la force musculaire, ainsi que 6 scores fonctionnels couramment utilisés ; ceci avant traitement et à 1 semaine, 1, 3 et 6 mois après traitement. Les résultats in vitro ont indiqué un effet pléiotropique du PRP qui en l'absence d'inflammation a manifesté un effet pro-inflammatoire, et un effet anti -inflammatoire dans des conditions de tendinopathie induite. Les résultats cliniques indiquent que l'injection sous-acromiale de PRP est associée à une diminution de la douleur ainsi qu'une amélioration de la fonction à un degré comparable à celui d'une injection de corticoïdes à 6 mois après injection (cf. Annexe 10).

3. SERUM AUTOLOGUE CONDITIONNE

L'étude sélectionnée [109] (Baltzer et al.) présente un niveau de preuve grade 2 , et se propose d'étudier l'efficacité de l'ACS (Orhtokine®) dans le traitement de l'arthrose du genou. 376 patients sont traités dans une étude clinique contrôlée versus placebo et versus AH, randomisée, en double aveugle. Les résultats cliniques ont été comparé à l'acide hyaluronique et au placebo via les scores WOMAC et EVA après 7, 13 et 26 semaines. Un contrôle en aveugle a été effectué après 104 semaines. Dans tous les groupes traités, les injections intra-articulaires ont produit une réduction des symptômes ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie. Cependant les effets constatés de l'injection intra-articulaire d'ACS étaient significativement supérieurs à ceux de l'AH et du placebo pour tous les scores d'évaluation et pour chaque période de suivi, et les résultats étaient cliniquement significatifs. Il n'y avait aucune différence significative entre les effets de l'AH et le placebo.

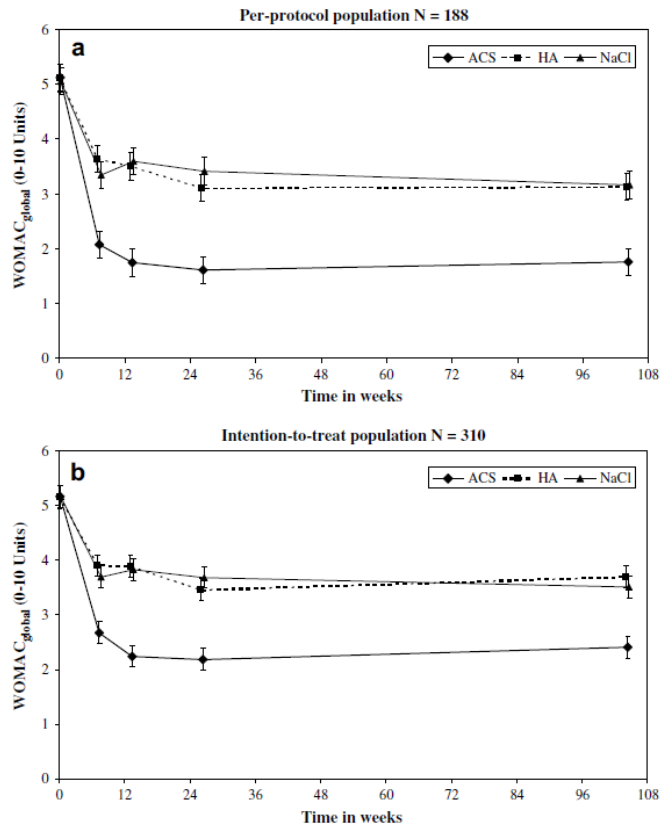


Figure 19. Evolution du score WOMAC chez les patients traités en fonction du temps dans l'étude Baltzer et al.[109]

4. ASPIRAT DE CONCENTRE DE MOËLLE OSSEUSE

L'article sélectionnée [110] (Shapiro et al.) présente une étude prospective, randomisée, contrôlée versus placebo, avec un niveau de preuve grade 2, qui étudie l'effet de l'injection intra-articulaire de concentré de moëlle osseuse (BMAC) dans la prise en charge de la gonarthrose. 25 patients atteints de gonarthrose **bilatérale** (stade 2-3 KL). Dans cette étude chaque patient reçoit **2 injections** : une injection intra-articulaire de BMAC autologue sur un genou, ainsi qu'une injection intra-articulaire de solution saline au niveau du genou arthrosique controlatéral. Ainsi le patient traité se trouve être aussi **son propre contrôle**, ceci dans le but d'éviter d'avoir recours à de fausses aspirations de moëlle osseuse comme traitement de contrôle. Les résultats cliniques ont été mesurés à l'aide des scores OARSI et EVA à 1 semaine, 3 et 6 mois après traitement. Ces résultats montrent une baisse significative de la douleur dans les 2 genoux à 1 semaine, 3 et 6 mois après traitement. Cependant, bien que la diminution de la

douleur soit significative, la différence d'effet sur la douleur entre les 2 genoux (BMAC, placebo) n'est, elle, pas significative. Ces résultats soulèvent donc la question du mécanisme d'action qui a provoqué l'amélioration clinique de la douleur.

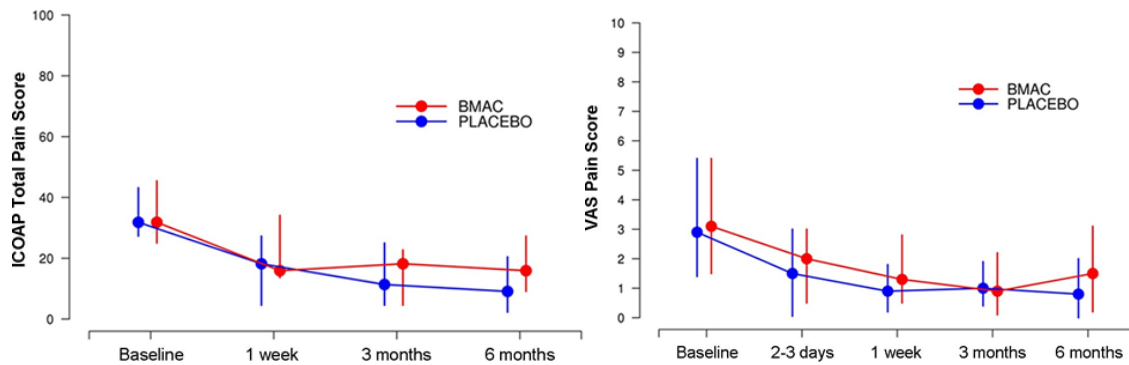


Figure 20. Amélioration des scores de la douleur EVA, ICOAP après injection BMAC versus placebo (Shapiro et al.)^[110]

5. FRACTION VASCULAIRE STROMALE

L'article ^[111] sélectionné (Garza et al.) est une étude clinique prospective randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo avec un niveau de preuve grade 1. Un total de 39 patients atteints de gonarthrose (stade 2-3 KL) a été randomisés en 3 groupes (forte dose, faible dose, placebo). On injecte un volume de 3 à 4 ml de SVF dont la concentration « high dose » est de 3.0×10^7 cellules et la concentration « low dose » est de 1.5×10^7 . Les résultats cliniques sont évalués par le score WOMAC à 6 et 12 mois après injection, et l'imagerie IRM à 6 mois après injection. Ces résultats montrent une amélioration significative du score WOMAC dose dépendante à 6 et 12 mois par rapport au placebo. Le suivi IRM n'a montré aucun changement dans l'épaisseur du cartilage après 6 mois.

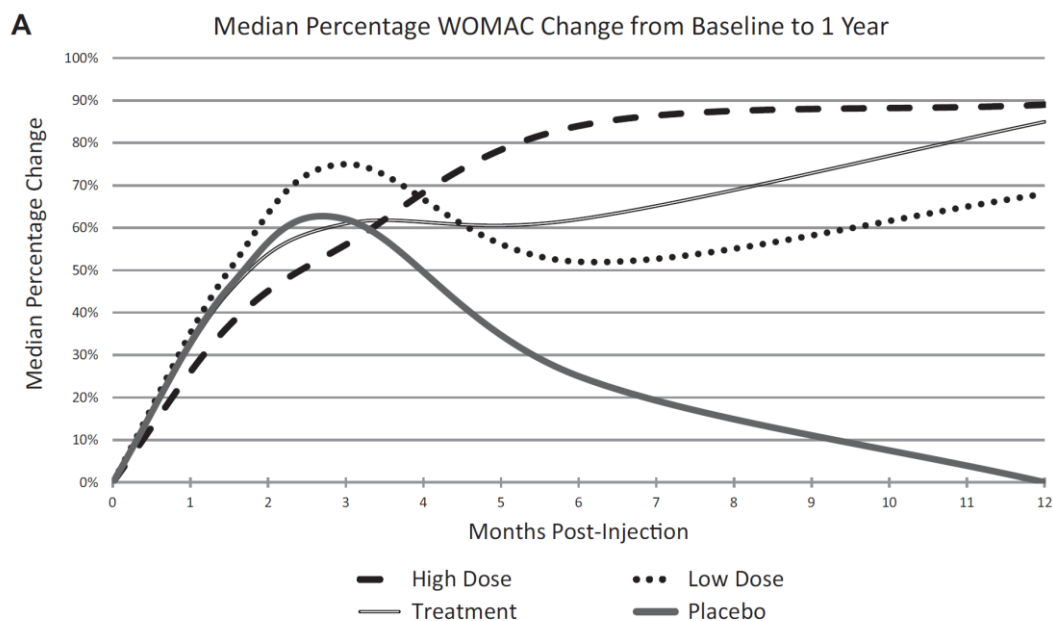


Figure 21. Pourcentage d'évolution du score WOMAC sur 1 an (Garza et al.)

6. CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES

a) ETUDE ADIPOA I

Le projet ADIPOA est un projet européen collaboratif, regroupant 10 centres de recherche dont l'INSERM avec plus de 200 chercheurs appartenant à des équipes originaires de 6 pays, et dont le coordinateur européen est le CHRU de Montpellier. Il vise à valider le traitement de l'arthrose par l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses issues du tissu adipeux (AMSC). La première étape du projet est un essai clinique de phase I dont l'objectif premier est de valider l'innocuité et l'efficacité du traitement chez l'homme. Actuellement le projet est à l'étape d'essai clinique phase IIb (ADIPOA II) dont les résultats n'ont pas encore été publiés. Nous traiterons donc l'article concernant la phase 1 du projet ADIPOA[112] qui est un essai clinique prospectif de phase I, bi centré, avec gradient de dose, qui évalue l'efficacité et l'innocuité d'une injection intra-articulaire unique d'AMSC autologues chez les patients atteints d'une gonarthrose sévère (grade 3-4 KL). Un total de 18 patients sélectionnés répartis en 3 groupes de 6, chaque groupe recevant une dose différente selon un gradient croissant (2×10^6 , 10×10^6 , et 50×10^6 cellules). 11 patients ont été inclus dans l'étude en France, et 7 en Allemagne. Les résultats cliniques sont évalués à l'aide des scores explorant la douleur et la fonction (WOMAC, KOOS, EVA, SAS) à 1 et 6 semaines, 3 et 6 mois après injection. En termes de sécurité

les résultats de l'étude valident l'innocuité du prélèvement et de l'injection d'AMSC. En termes d'efficacité les résultats sont hétérogènes. L'imagerie IRM pratiquée chez 7 patients en Allemagne à 0 et 4 mois après injection indique une absence de corrélation entre l'imagerie IRM et les changements cliniques. En revanche, on observe aussi une diminution de la douleur (WOMAC) dans les 3 groupes, bien que les différences statistiquement significatives soient présentes uniquement dans le groupe à faible dose. Cette hétérogénéité des résultats peut être expliquée par la taille limitée de l'échantillon, ainsi que par la variabilité des paramètres cliniques avant traitement.

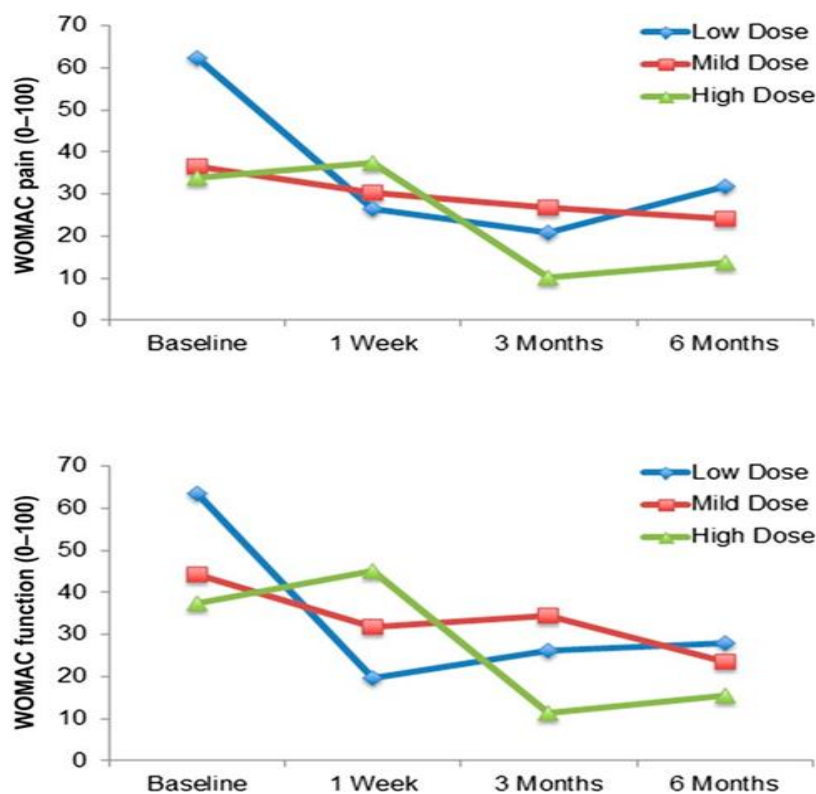


Figure 22. Evolution du score WOMAC de douleur et de fonction à T0, 1 semaine, 3 et 6 mois après traitement (ADIPOA I)

b) CSM AUTOLOGUES

L'article sélectionnée [113] (Lee et al.) présente une étude clinique prospective phase IIb, randomisée, contrôlée versus placebo qui étudie l'effet de l'injection intra-articulaire cellules souches mésenchymateuses autologues issus du tissu adipeux (AMSC) chez des patient

atteint de gonarthrose . Un total de 24 patients atteint de gonarthrose (stade 2- 4 KL) a été répartis en 2 groupes de 12 patients, un groupe recevant une injection d'AMSC l'autre groupe recevant une injection de placebo. Les résultats cliniques ont été évalués à l'aide de score WOMAC, avec un suivi par imagerie (radiologique et IRM) à 6 mois après injection. Ces résultats montrent une amélioration significative du score WOMAC chez les patients traités par l'injection d'ASMC à 6 mois, par rapport au groupe contrôle. L'imagerie après 6 mois ne montre aucun changement significatif sur la dégradation du cartilage chez le groupe traité, alors que chez le groupe contrôle on observe une dégradation plus importante.

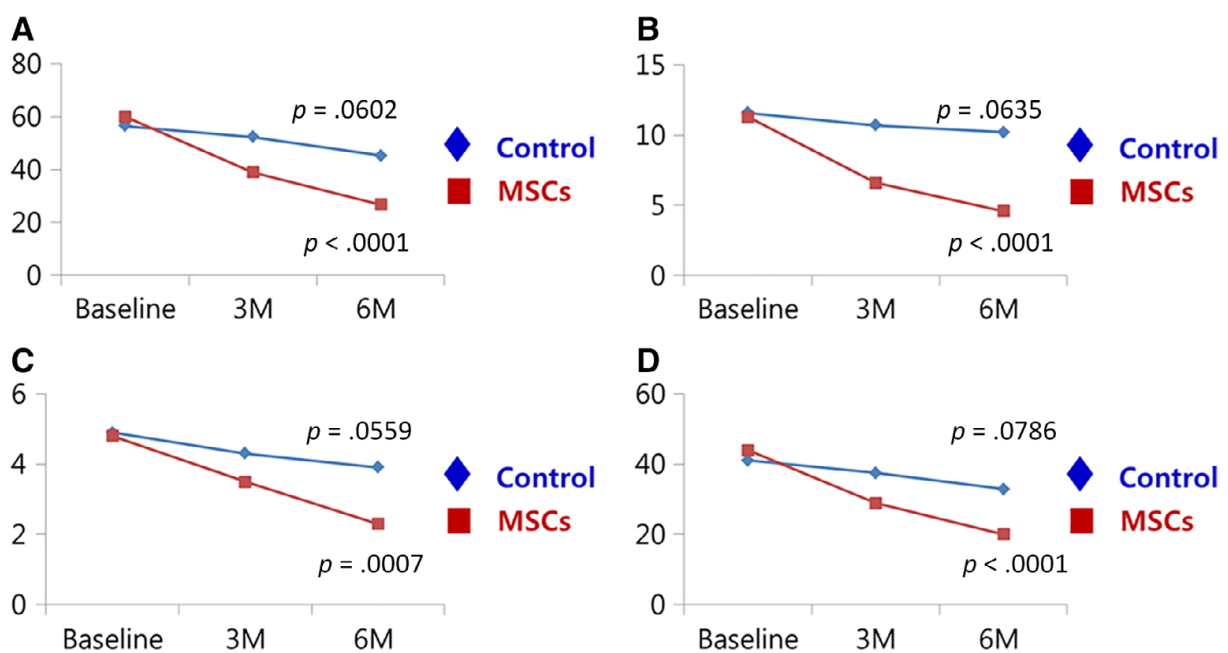


Figure 23. Evolution des scores WOMAC total (A), douleur (B), raideur (C), fonction (D) à 3 et 6 mois après injection (Lee et al.)

7. SOLUTION DE PROTEINES AUTOLOGUES

L'étude sélectionnée[114] (Kon et al.) présente un niveau de preuve de grade 2 , et se propose d'étudier l'effet de l'injection intra-articulaire de solution de protéines autologues (APS) sur la douleur et la fonction dans l'arthrose du genou. 46 patients atteints de gonarthrose unilatérale (grade KL 2 -3) ont été suivis dans une étude pilote multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Les résultats cliniques ont été comparés au placebo via les scores WOMAC, EVA, KOOS, CGI-S/C, PGI-S/C et OMERACT-OARSI à 2 semaines et à 1, 3, 6 et 12 mois. Un suivi par imagerie IRM a également été effectué avant et après traitement à

la même fréquence (1 semaine, 1, 6 et 12 mois). Les résultats de cette étude montrent une amélioration de WOMAC-douleur chez les deux groupes, APS et placebo, respectivement de 65% et 41%, avec des différences qui deviennent apparentes après 6 et 12 mois après injection. Le suivi IRM montre lui aussi une amélioration significative à 12 mois après injection en faveur de l'APS.

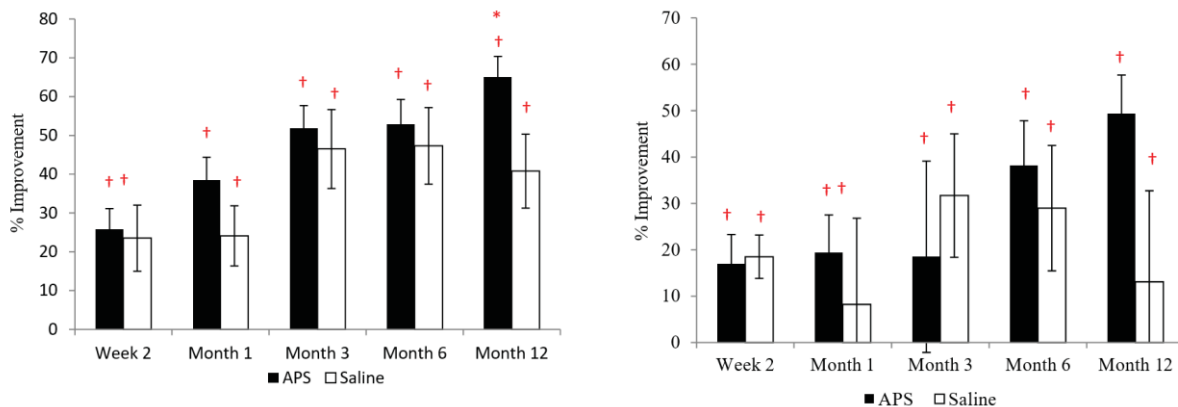


Figure 24. Amélioration des scores, respectivement de gauche à droite, WOMAC et EVA pour le groupe ASA et placebo en fonction de la période de suivi dans l'étude Kon et al.

8. PRODUITS DERIVES DU PLACENTA

L'article sélectionné [115] (Farr et al.) est une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus AH et versus placebo, avec un degré de preuve grade 1, qui se propose d'étudier l'effet de l'injection intra-articulaire d'ASA dans le traitement de la gonarthrose. Cette étude porte sur 200 patients qui ont été randomisés en aveugle sur 3 groupes : ASA, AH, et placebo. Les résultats cliniques sont quantifiés à l'aide de différents scores dont l'EVA et KOOS avant et à 3 et 6 mois après traitement. Les patients ayant reçu l'injection d'ASA ont montré une amélioration significative de la douleur (KOOS, EVA) et en activité (KOOS-A) par rapport à l'AH après 3 mois, et par rapport à l'AH et au placebo après 6 mois. Il y a également une amélioration significative sur les symptômes (KOOS-symptômes score) chez le groupe ASA par rapport aux groupes contrôle après 3 et 6 mois. Cette étude de grade I suggère que l'injection d'ASA est un traitement efficace dans la prise en charge symptomatique et non chirurgicale de la gonarthrose.

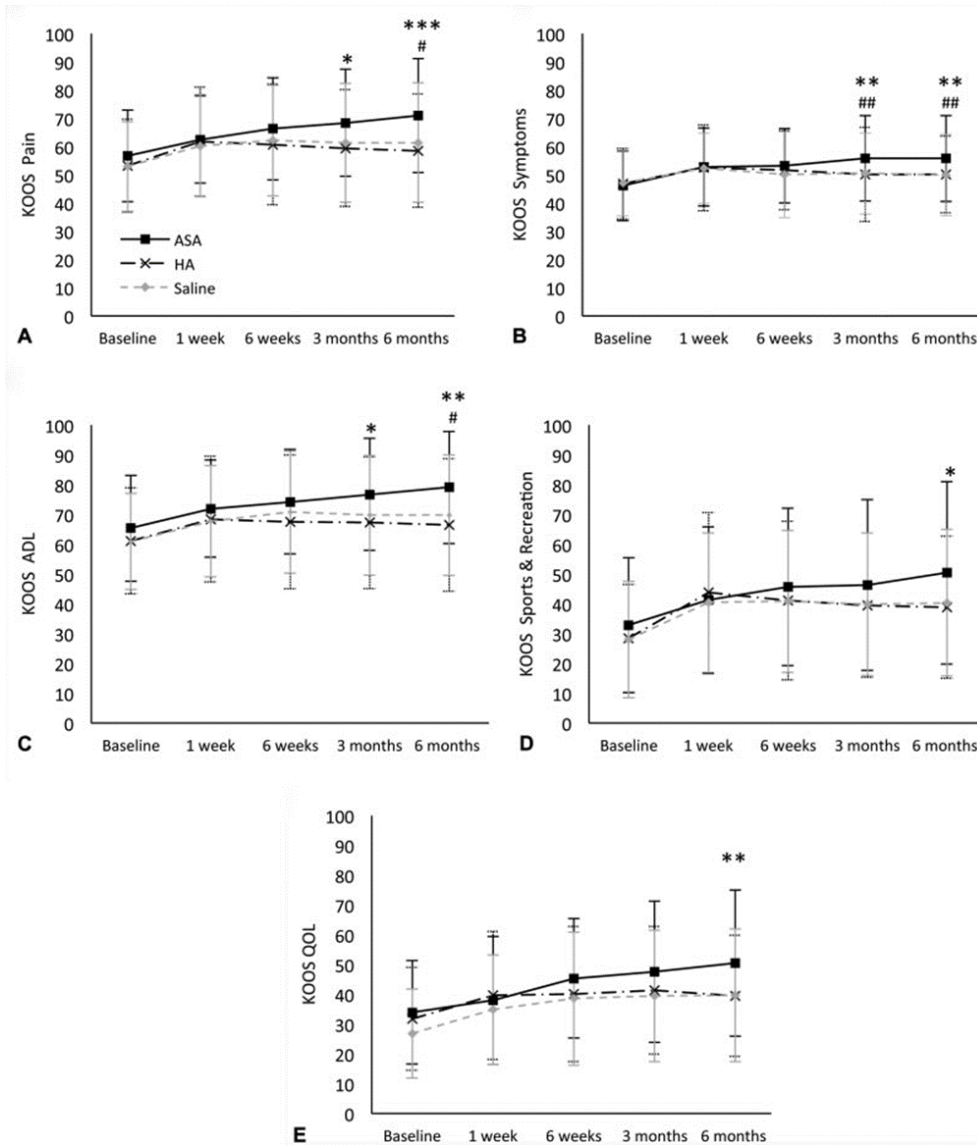


Figure 25. Amélioration des scores KOOS par rapport aux groupes contrôle AH et placebo dans l'étude Farr et al.

	Auteur	Indication	n	Contrôle	Produit injecté	Durée suivi	Suivi clinique	Suivi imagerie	Résultats
	Date				Volume – Dose		Fréquence	Fréquence	
	Journal				Fréquence		Fréquence		
	Type de publication				Fréquence		Fréquence		
	Niveau de preuve				Fréquence		Fréquence		
ACS	Baltzer et al.[109]	Arthr. du genou	376	Solution saline AH	ACS (Orthokine®)	26 sem.	WOMAC, EVA	-	Amélioration significative de la douleur et de la qualité de vie comparé aux grps contrôle
	2009				2ml				
	Osteoarthritis and Cartilage				1 inj/ semaine				
	Essai randomisé contrôlé				6 semaines				
	Niveau 2				7, 13 et 26 sem.				
APS	Kon et al.[114]	Arthr. du genou	46	Solution saline	APS	12 mois	WOMAC, EVA, KOOS	IRM (MOAKS)	Amélioration significative de la douleur à partir de 6 mois jusqu'à 12 mois
	2018				2ml				
	AJSM				1 injection				
	Essai randomisé contrôlé				1 sem., 1, 3, 6 et 12 mois				
	Niveau 2				3 et 12 mois				
ASA	Farr et al.[115]	Arthr. du genou	200	Solution saline AH	ASA (Renu®)	6 mois	EVA, KOOS, SANE	-	Amélioration significative des symptômes à 3 et 6 mois, et de la douleur après 6 mois
	2019				2ml				
	The Journal of Knee Surgery				1 injection				
	Essai randomisé contrôlé				1, 6 sem., 3 et 6 mois				
	Niveau 1				-				

Tableau 10 Revue de la littérature : résumé des publications sélectionnées pour chaque approche de thérapie cellulaire dans la prise en charge de la gonarthrose

■ Résultats avec amélioration clinique significative, et différence significative avec le groupe contrôle

	Auteur	Indication	n	Contrôle	Produit injecté	Durée suivi	Suivi clinique	Suivi imagerie	Résultats
	Date				Volume - Dose				
	Journal				Fréquence		Fréquence		
	Type de publication								
	Niveau de preuve								
BMAC	Shapiro et al.[110]	Arthr. du genou	25	Solution saline	BMAC	6 mois	EVA, ICOAP	-	Amélioration significative de la douleur après 1 sem. 3 et 6 mois, mais pas de différence significative entre les 2 genoux (BMAC-placebo)
	2017				15ml				
	AJSM				1 injection		1 semaine, 3 et 6 mois	-	
	Essai randomisé contrôlé								
	Niveau 2								
ADIPOA I	Pers et al.[112]	Arthr. du genou (KL 3-4)	18	-	AMSC	6 mois	WOMAC, EVA, KOOS, SAS	IRM (dGEMRIC, T _{1ρ})	Diminution significative de la douleur uniquement dans le groupe « low dose » Absence de corrélation entre chgmts cliniques et résultats IRM
	2016				2x10 ⁶ - 10x10 ⁶ 50 x10 ⁶ cell				
	Stem Cells Transl Med				1 injection		1 semaine 3 et 6 mois	0 et 4 mois	
	Essai randomisé								
	-								
AMSC	Lee et al.[113]	Arthr. du genou (KL 2-4)	24	Solution saline	AMSC	6 mois	WOMAC, EVA	IRM	Amélioration significative douleur et fonction à 6 mois, sans signes de dégradation à l'IRM
	2019				3ml				
	Stem Cells Transl Med				1x10 ⁸ cell		0, 3 et 6 mois	0, 3 et 6 mois	
	Essai clinique phase II randomisé contrôlé				1 injection				
	Niveau 2								

Tableau 11. Revue de la littérature : résumé des publications sélectionnées pour chaque approche de thérapie cellulaire dans la prise en charge de la gonarthrose

 Résultats avec amélioration clinique significative, et différence significative avec le groupe contrôle

	Auteur	Indication	n	Contrôle	Produit injecté	Durée suivi	Suivi clinique	Suivi imagerie	Résultats		
	Date				Volume - Dose		Fréquence	Fréquence			
	Journal				Fréquence						
	Type de publication										
	Niveau de preuve										
FVS	Garza et al.[106]	Arthr. du genou (KL 2-3)	24	Solution saline	FVS	6 mois	WOMAC	IRM	Amélioration significative dose dépendante du WOMAC à 6 et 12 mois sans signes de dégradation sur les résultats IRM après 6 mois		
	2020				3x10 ⁷ , 1.5x10 ⁷						
	AJSM				1 injection					6 et 12 mois	Après 6 mois
	2020										
	Niveau 1										
PRP Autologue	Dai et al.[103]	Arthr. du genou (KL 1-3)	1069	Solution saline AH	PRP autologue	3 à 12 mois	WOMAC	-	Diminution significative par rapport à l'AH de la fonction et de la douleur uniquement à partir de 12 mois Comparé au placebo amélioration significative à 6 et 12 mois		
	2017				-						
	Arthroscopy				1 à 3 injections					6 à 12 mois	-
	Méta-analyse 10 articles										
	Niveau 1										
PRP Allogénique	Jo et al.[108]	Déchirure de la coiffe des rotateurs	17	Corticoïdes (Triamcinolone) 40mg	PRP 1000 Allogénique	6 mois	WOMAC	-	Effet pléiotropique in vitro En clinique amélioration significative douleur et fonction comparable à celle obtenue avec corticoïdes après 6 mois		
	2018				4ml						
	AJSM				1 injection					1 sem., 1, 3, et 6 mois	-
	Essai contrôlé labo										
	Niveau 3										

Tableau 12. Revue de la littérature : résumé des publications sélectionnées pour chaque approche de thérapie cellulaire dans la prise en charge de la gonarthrose et de la déchirure de la coiffe des rotateurs

■ Résultats avec amélioration clinique significative, et différence significative avec le groupe contrôle

F. PRODUITS AVEC AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (AMM)

1. CHONDROCYTES-T-ORTHO-ACI®

Chondrocytes-T-Ortho-ACI® est indiqué dans le traitement des lésions du cartilage du genou et de la cheville. Il a reçu son AMM en Australie en Mars 2017. Le traitement consiste en une implantation de culture de chondrocytes autologues (ACI). Il se présente sous forme de flacon à usage unique contenant environs 2 à 5×10^6 cellules dans 1.0 ml de liquide d'assemblage (composé de DMEM-F12 + 0.02% gentamicine+0.3% acide ascorbique+ 10% de sérum autologue)[116]. Cette suspension cellulaire de chondrocytes est appliquée à un échafaudage de collagène type I/III d'origine porcine avant implantation dans le cartilage lésé (cf. Annexe 11). On trouve une publication parue en 2015 (Crowe et al.[117]) d'une étude ayant pour but d'évaluer le résultats cliniques d'Ortho-ACI® et de valider la procédure au laboratoire. Un total de 15 patients a reçu le traitement Ortho-ACI, cumulant 25 lésions de cartilage, qui ont été évalués par arthroscopie ou par IRM. Les résultats cliniques en termes de réparation de la lésion par le greffon ont été hiérarchisés comme suit : excellente, bonne, mauvaise et pas de réparation. Les résultats montrent une réparation notée excellente ou bonne dans 100% des lésions suivies par IRM sur 25 mois(n=5), et une réparation excellente ou bonne dans 83% des lésions à 17 mois en moyenne via arthroscopie (n=24). Cependant cette étude présente des limites en termes de clarté de la méthode, et des outils d'évaluation, ainsi que sur la quantification des résultats.

Une autre étude communiquée sur le site du fabricant publié en 2018 dans le Journal of Shoulder and Elbow Surgery Board of Trustees (Ebert et al.[118]) qui est un rapport de cas d'une implantation par arthroscopie de chondrocytes autologues au niveau de l'articulation gléno- humérale chez une patiente de 25 ans avec un suivi clinique et radiologique sur 24 mois. Les résultats cliniques sont évalués à l'aides des scores OSS (Oxford Shoulder Score), UEF (Upper Extremity Fonctionnal Scale), DASH (Disabilitites of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire), et l'EVA à 3, 6, 12 et 24 mois. Le suivie IRM est fait avant intervention et à 4, 12, et 24 mois à l'aide du score MOCART (Magnetic résonnance Observation of Cartilage Repair Tissue). Les résultats cliniques indiquent une amélioration significative de tous les scores avec un maximum atteint à 24 mois, avec une récupération complète de l'articulation après cette période. Les résultats IRM montrent une expansion progressive du tissu implanté jusqu' à 12 mois, et à 24 mois la greffe est comparable au cartilage adjacent avec une bordure

de zone d'intégration imperceptible. Cependant cette étude de cas, par la taille de l'échantillon, présente une limite de niveau pertinence.

2. CHONDROSPHERE® (SPHEROX)

Chondrosphere® (Spherox) est indiqué dans la réparation des lésions symptomatiques du cartilage du genou. Il a reçu son AMM en Europe en Juillet 2017. Le traitement consiste en une implantation de chondrocytes autologues (ACI). Il est composé de sphéroïdes de chondrocytes autologues associés à une matrice cellulaire. L'étude phase III [119] appelée COWISI (ID ClinicalTrials.gov NCT01222559), a été l'essai permettant l'obtention de l'AMM (niveau de preuve = 2). Cette étude publiée en 2019 est un essai clinique phase III, prospective, randomisée, et multicentrique, compare l'efficacité de Chondrosphere à la technique de micro-fracture (MF), ayant pour but de prouver la non-infériorité de Chondrosphere® par rapport à la MF. Sur un total de 102 patients présentant des lésions unilatérales de cartilage de taille comprise entre 1 et 4cm², on administre Chondrosphere® à un groupe de 52 patients, la dose administrée dépendant de la taille de la lésion, avec une dose recommandée de 10 à 70 sphéroïdes par cm². Le suivi clinique a été évalué à l'aide des scores KOOS et IKDC à 6 semaines, 3, 6, 12, et 24 mois. Le suivi IRM a été évalué grâce au score MOCART. Les résultats cliniques montrent une amélioration significative du KOOS pour les 2 groupes (Chondrosphere® et MF), prouvant ainsi la non-infériorité du traitement comparé à la MF. Le KOOS global à 12 mois étant néanmoins numériquement en faveur du Chondrosphere. Les résultats IRM montrent une amélioration significative du score MOCART pour les 2 groupes, avec aucun signe d'hypertrophie.

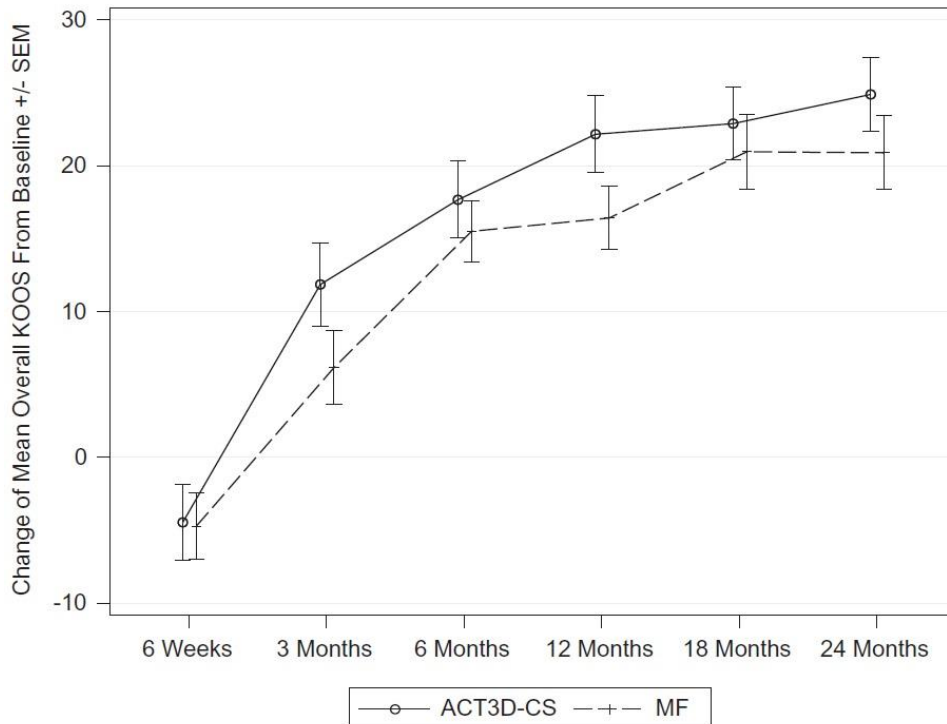


Figure 26. Changement de la moyenne du score KOOS sur la durée du suivi clinique de Chondrosphere (ACI) et MF (Niemeyer et al.)[119]

3. CARTISTEM®

Cartistem® est indiqué dans le traitement des lésions du cartilage du genou. Il a reçu l'AMM en 2012 en Corée du sud. Il est composé de cellules souches mésenchymateuses issues du cordon ombilical humain (hUCB-MSC pour human cord blood-derived MSC). C'est une suspension de hUCB-MSC dans de l'AH (gel matrix). Il se présente sous forme de flacon contenant 7.5×10^6 cellules pour injection sur la lésion du cartilage[116]. L'article sélectionné[120] (Song et al.) étudie l'efficacité clinique du traitement Cartistem® chez 128 patients atteints d'arthrose sévère du genou (KL stade 4) avec un suivi sur 24 mois. Les patients ont été répartis en 2 ou 3 groupes selon différents critères (taille de la lésion, localisation, nombre de lésions, IMC et âge). L'évaluation des résultats cliniques se fait grâce aux scores WOMAC, IKDC et EVA. Les résultats cliniques montrent une amélioration significative de l'ensemble des scores à 12 et 24 mois. Cependant les résultats sont hétérogènes selon la localisation de la lésion : les lésions localisées au niveau du condyle fémoral médial donnent des résultats moins importants que les autres localisations (condyle fémoral latéral et trochlée). Cartistem® est donc efficace dans le

traitement de la gonarthrose avec une amélioration de la fonction et de la douleur qui persiste jusqu'à 2 ans après traitement.

4. CHONDRON™

Chondron™ est indiqué dans les lésions du cartilage du genou, et peut être utilisé avec ou sans fibrine. Il a reçu son AMM en Janvier 2001 en Corée du sud. Le traitement consiste en une implantation de culture de chondrocytes autologues (ACI) associée à en matrice en colle de fibrine, appelée gel-type ACI (GACI). Il se présente sous forme de flacon contenant plus de 12×10^6 cellules[116]. L'article sélectionné publié en 2010 (Choi et al.[121]) est une étude qui explore l'innocuité et l'efficacité de la Gel-type ACI (Chondron™) dans le traitement des lésions du cartilage du genou. Un total de 98 patients atteints de lésions du cartilage du genou a reçu le traitement Chondron™, entre janvier 2005 et Novembre 2008, et a été répartis en deux groupes selon la durée du suivi : entre 13 et 24 mois (n=58), et plus de 25 mois (n=40). L'outil d'évaluation est le score TKSS (Telephone Knee Society Score) consistant en un questionnaire téléphonique. Les résultats valident l'innocuité du traitement, et montrent une amélioration significative du TKSS, indiquant une efficacité du Chondron™ dans l'amélioration de la fonction et de la douleur dans les deux groupes.

5. MACI®

MACI® est indiqué dans le traitement des lésions symptomatiques simples ou multiples du cartilage du genou chez l'adulte. Il a reçu son AMM en 2016 aux Etats Unis. Il était initialement commercialisé en Europe mais il a été suspendu en 2014 en raison de la fermeture du site de production en Europe[122]. Le traitement consiste en une implantation de culture de chondrocytes autologues (ACI) dans une membrane de collagène d'origine porcine. Le produit se présente sous forme de matrice implantable sur laquelle sont disposés des chondrocytes avec une densité entre 0.5×10^6 à 1×10^6 cellules/cm², fournie dans un récipient contenant 18ml de solution incolore. L'article sélectionné est un essai clinique prospectif randomisé, contrôlé versus MF, sur l'efficacité du traitement MACI comparé au traitement par MF dans le traitement des lésions du cartilage du genou chez 144 patients avec un suivi sur 24 mois. Les résultats cliniques sont évalués à l'aide du score KOOS, ainsi qu'un suivi IRM et une étude histologique à 12 et 24 mois. Les résultats montrent une supériorité cliniquement et statistiquement significative de

MACI par rapport à la MF pour les lésions $\geq 3\text{cm}^2$ dans l'amélioration de la fonction et de la douleur avec un profil d'innocuité comparable. Le suivi IRM et l'analyse histologique montrent une bonne qualité de réparation tissulaire, sans différence significative entre les 2 groupes.

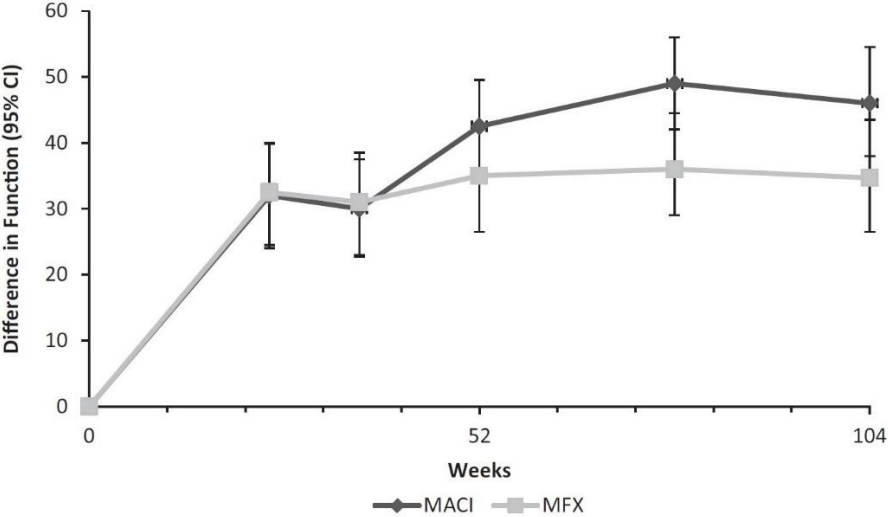


Figure 27. Evolution du score KOOS fonction (Saris et al.)[123]

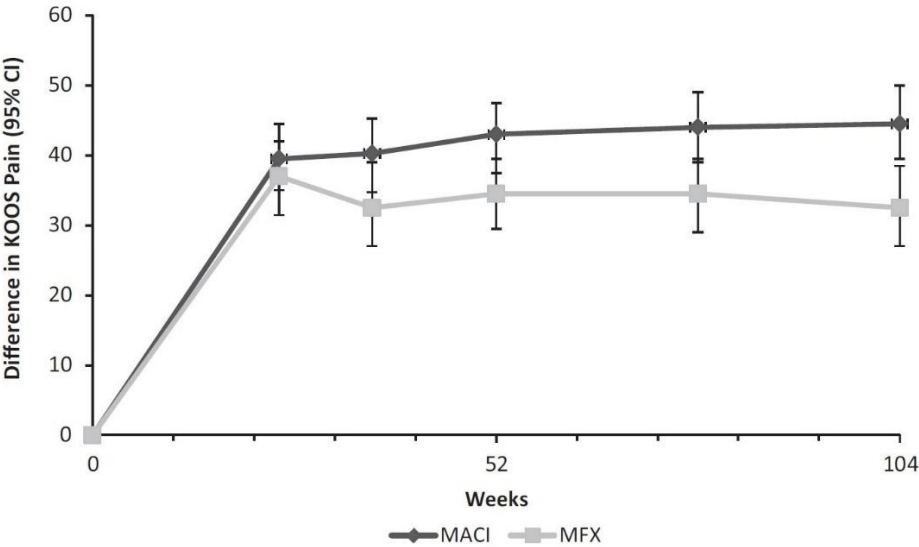


Figure 28. Evolution du score KOOS douleur (Saris et al.)

	Fabricant	Pays	AMM	Indication	Description
Ortho-ACI®	Orthocell	Australie	Mars 2017	Réparation des lésions cartilagineuses associées au genou, à la rotule et à la cheville	ACI associés à une matrice de collagène d'origine porcine
Chondrosphere® (Spherox)	Co.don AG	Europe	Juillet 2017	Réparation des lésions cartilagineuses du condyle fémoral et de la rotule	ACI sous forme de sphéroïdes associés à une matrice cellulaire
Cartistem®	Medipost	Corée du sud	Janvier 2012	Réparation des lésions traumatiques ou arthrosiques du cartilage du genou	hUCB-MSD dans de l'AH en gel (gel-matrix)
Chondron™	Sewon Cellontech	Corée du sud	Janvier 2001	Réparation des lésions cartilagineuses du genou	ACI associés à une matrice en gel de fibrine (GACI)
MACI®	Vericel	Etats-Unis	Déc. 2016	Réparation des lésions symptomatiques cartilagineuses du genou simples ou multiples avec ou sans atteinte osseuse chez l'adulte	ACI associés à une membrane de collagène d'origine porcine

Tableau 13. Résumé des informations relatives aux produits de thérapie cellulaire avec AMM indiqués dans le traitement de la gonarthrose

	Auteur	Objectif	n	Produit injecté	Durée suivi	Suivi clinique	Suivi image-rie	Résultats
	Date			Dose		Fréquence	Fréquence	
	Journal							
	Type de publication							
Ortho-ACI®	Ebert et al.[118]	Etude d'un cas d'ACI au niveau de l'articulation gléno-humérale	1	Ortho-ACI®	24 mois	OSS, UEF, DASH	MOCART (IRM)	Amélioration significative de tous les scores, guérison totale après 24 mois
	2018			2 x 4.9x10 ⁶ Cellules				
	J. Shoulder Elbow Surg.					3, 6, 12 et 24 mois	4, 12 et 24mois	
	Etude de cas							
Chondrosphere® (Spherox)	Niemeyer et al.	Comparaison Spherox® avec MFX	102	Spherox®	24 mois	KOOS, IKDC	MOCART (IRM)	Non infériorité de Spherox® comparé à la MF avec une amélioration du KOOS en faveur de Spherox®
	2019			10 à 70 sphéroïdes/cm2				
	AJSM					6 semaines, 3, 6, 12 et 24 mois	3, 12, 18 et 24 mois	
	Essai clinique phase III randomisé multicentrique							
Cartistem®	Song et al. [120]	Evaluation des résultats cliniques du traitement par Cartistem®	128	hUCB-MSC	24 mois	WOMAC, IKDC, EVA	MOCART IRM morphologie	Amélioration significative de l'ensemble des scores, mais hétérogénéité en fonction de la localisation de la lésion
	2020			5x10 ⁶ cellules/cm2				
	Régénérative Therapy					12 et 24 mois	3 et 6 mois	
	Essai clinique							

	Auteur	Objectif	n	Produit injecté	Durée suivi	Suivi clinique	Suivi imagerie	Résultats
	Date			Dose		Fréquence	Fréquence	
	Journal							
	Type de publication							
Chondron™	Choi et al. [121]	Evaluation clinique des résultats de traitement par Chondron™	98	GACI	13-24 mois et ≥25 mois	TKSS	-	Validation de l'innocuité et amélioration significative de la douleur et de la fonction
	2010							
	BMC Musculoskeletal Disorders							
	Etude clinique multicentrique							
MACI®	Saris et al.[123]	Comparer efficacité et innocuité de MACI® versus MFX	144	MACI®	24 mois	KOOS	WORMS (IRM)	Résultats cliniques significativement supérieur en faveur de MACI®
	2014							
	AJSM							
	Essai clinique randomisé contrôlé							
				20 cm ² 0.5 x10 ⁶ à 1 x10 ⁶ cellules/cm ²		12 et 24 mois	12 et 24 mois	

Tableau 14. Revue de la littérature : résumé des publications sélectionnées relatives aux produits de thérapie cellulaire avec AMM indiqués dans la réparation des lésions du cartilage du genou

G. CONCLUSION

L'arthrose du genou est l'arthrose la plus fréquente du membre inférieur, touchant le plus souvent le sujet âgé, elle est synonyme d'une dégradation de la qualité de vie et peut conduire à un état d'handicap physique et de détresse psychologique. Compte tenu de son incidence et de l'augmentation de l'espérance de vie, elle représente un enjeu de santé publique. On a pu voir que les stratégies actuelles de prise en charge médicale reposent sur des traitements non médicamenteux et médicamenteux dits conservateurs, ayant comme objectif d'améliorer la qualité de vie du patient et de ralentir la progression de la pathologie, et donc de reculer l'échéance d'une arthroplastie, vue comme le recours ultime dans la prise en charge du patient arthrosique.

Dans ce contexte, le développement de la thérapie cellulaire ouvre des perspectives prometteuses. Les propriétés des cellules souches, la variété des types de cellules et de leur origine, ont permis d'élaborer de nombreuses stratégies qui ont conduit à un essor important de la discipline ces dernières décennies. L'approche de ces thérapies innovantes vise non seulement l'amélioration de la douleur et de la fonction, mais aussi la régénération des lésions cartilagineuses. Ceci s'est traduit par de nombreuses publications traitant de l'efficacité et de l'innocuité de ces différentes stratégies, avec des résultats encourageants.

Dans notre recherche, on constate un manque d'uniformité dans le volume et la nature des publications en fonction de la technique étudiée. En effet les techniques à base de PRP autologue et d'AMSC sont les plus documentées. Seule la technique à base de PRP autologue est au stade de méta-analyse, ce qui peut s'expliquer d'une part par le fait que cette technique est plus ancienne (première utilisation dans les années 1980[124]) et donc mieux maîtrisée et plus éprouvée, et d'autre part par le faible coût et la relative simplicité de la mise en place de la technique.

On note aussi que les résultats en faveur d'une efficacité significative du traitement concernent une majorité des techniques explorées, ce qui nous amène à nous interroger sur le rapport coût efficacité. A l'heure actuelle la littérature manque de données concernant le coût de ces techniques en France, et des outils statistiques permettant de rapporter leur bénéfice thérapeutique à ce coût. En France le coût annuel total de la prise en charge d'un patient diagnostiqué avec une gonarthrose et non hospitalisé en 2010 est estimé à €763 (consultations + traitement médicamenteux), et celui de la prise en charge d'un patient hospitalisé pour une gonarthrose (selon le programme médicalisé des systèmes d'information, incluant le coût de la chirurgie et de la rééducation) en 2010 est estimé à €11640[125]. A titre de comparaison en France le prix de base moyen d'un cycle thérapeutique de PRP autologue en 2018 (3 injections intra-articulaires

RegenKit BCT-1) dans la même indication est estimé à €307[126]. Il est donc pertinent dans un environnement où la dépense de soins est prise en charge par le système de santé de poser la question de savoir quelle est la stratégie thérapeutique la plus optimale en termes de d'efficacité et de coût au regard de la littérature disponible. L'intégration en France de ces techniques dans une pratique clinique courante dépendra également du cadre réglementaire qui accompagne leur utilisation. On a pu voir que pour si pour certaines techniques, comme le PRP autologue, l'efficacité thérapeutique est bien documentée, le cadre réglementaire quant à lui reste à clarifier et est en pleine évolution. Notamment la révision de la loi de bioéthique qui a été adoptée en Février 2020 et a permis d'alléger les procédures en permettant que le prélèvement la préparation et l'administration du produit fini puisse se faire en un seul temps opératoire sans passer par un établissement ou organisme dédié à la préparation, sous certaines conditions.

Ainsi on peut affirmer avec un niveau de preuve scientifique élevé qu'il existe un réel bénéfice thérapeutique à utiliser des stratégies de thérapie cellulaire dans la prise en charge de l'arthrose du genou, et que le développement de ces techniques doit s'accompagner par le développement d'outils de comparaison en termes de rapport bénéfice coût, ainsi que d'un environnement réglementaire adapté aux enjeux de la pratique clinique.

Chapitre 4 : ANNEXES

ANNEXE 1 : CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA GONARTHROSE SELON L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY	102
ANNEXE 2 : RECAPITULATIF DES SYSTEMES DE SCORING SEMI-QUANTITATIFS IRM POUR L'ARTHROSE DU GENOU	103
ANNEXE 3 : ARBRE DECISIONNEL ET PRISE EN CHARGE DE LA GONARTHROSE	104
ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRE WOMAC : INDEX DE SEVERITE SYMPTOMATIQUE DE L'ARTHROSE DES MEMBRES INFERIEURS	105
ANNEXE 5 : KNEE INJURY AND OSTEOARTHRITIS OUTCOME SCORE (KOOS) ...	106
ANNEXE 6: QUESTIONNAIRE KOOS-PS VERSION FRANÇAISE	110
ANNEXE 7: QUESTIONNAIRE IKDC	111
ANNEXE 8 : CAS PARTICULIERS DE PRISE EN CHARGE A 100% DES FRAIS D'HOSPITALISATION PAR L'ASSURANCE MALADIE	113
ANNEXE 9 ARTICLE L1221-8 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE	114
ANNEXE 10: COMPARAISON DES CRITERES DE DOULEUR ET DES SCORES CLINIQUES ENTRE LE GROUPE PRP ET LE GROUP CONTROLE (JO ET AL.)[112]	115
ANNEXE 11. CHONDROCYTES-T-ORTHO-ACI (ORTHOCELL PTY LTD).....	116

Annexe 1 : Critères de classification de la gonarthrose selon l'American College of Rheumatology

<i>Critères</i>	<i>Critères cliniques et biologiques</i>	<i>Critères cliniques et radiologiques</i>	<i>Critères cliniques</i>
	Douleur au genou et au moins 5 des 9 critères suivants	Douleur du genou et au moins 1 des 3 critères suivants	Douleur au genou et au moins 3 des 6 critères suivants
	<ul style="list-style-type: none"> • Age > 50 ans • Raideur matinale < 30 minutes • Crépitements • Douleur osseuse périarticulaire à l'examen • Hypertrophie osseuse articulaire • Absence de chaleur locale à la palpation • VS < 40mm à la première heure • Facteur rhumatoïde < 1 :40 • Liquide synovial mécanique 	<ul style="list-style-type: none"> • Age > 50 ans • Raideur matinale < 30 minutes • Crépitements et présence d'ostéophytes à la radiographie du genou 	<ul style="list-style-type: none"> • Age > 50 ans • Raideur matinale < 30 minutes • Crépitements • Douleur osseuse périarticulaire à l'examen • Hypertrophie osseuse périarticulaire • Absence de chaleur locale à la palpation
<i>Performance</i>			
<i>Sensibilité</i>	92%	91%	95%
<i>Spécificité</i>	75%	86%	69%
<i>Rapport de vraisemblance</i>	3.7	6.5	3.1

Annexe 2 : Récapitulatif des systèmes de scoring semi-quantitatifs IRM pour l'arthrose du genou

Scoring system (Year of publication)	Scored features (grades)
WORMS; <i>Peterfly et al.</i> (2004)	Cartilage (0-6) ; BMLs (0-3) ; subchondral cysts (0-3) ; bone attrition (0-3) ; effusion and synovitis (0-3) ; periarticular cysts (0-3) ; bursitides (0-3) ; loose bodies (0-3) ; osteophytes (0-7) ; meniscal tear (0-4) ; cruciate and collateral ligaments (0-1)
KOSS; <i>Komaat et al.</i> (2005)	Cartilage size and depth (0-3) ; BMLs (0-3) ; subchondral cysts (0-3) ; osteophytes (0-3) ; effusion (0-3) ; meniscal tear (0-3) ; meniscal extrusion (0-3) ; popliteal cysts (0-3) ; synovial thickening (0-1)
BLOKS; <i>Hunter et al.</i> (2008)	Cartilage size and depth (0-3, plus extent of any cartilage loss at specified point) ; BMLs (0-3, for each lesion) ; osteophytes (0-3) ; effusion (0-3) ; meniscal extrusion (0-3) ; synovitis (in Hoffa's fat pad 0-3 and at 5 additional sites* 0-1) ; meniscal status (0-1 for intrameniscal signal, tears, maceration, meniscal cyst, each scored individually) ; ligaments (0-1) ; periarticular cysts/bursitis (0-1) ; loose bodies (0-1)
MOAKS; <i>Hunter et al.</i> (2011)	Cartilage size and depth (0-3) ; BMLs (0-3, for each lesion) ; osteophytes (0-3) ; effusion-synovitis (0-3) ; Hoffa synovitis (0-3) ; meniscal extrusion (0-3) ; meniscal status (0-1, for intrameniscal signal, tears, maceration, meniscal cyst, hypertrophy ; scored individually) ; ligaments (0-1) ; periarticular cysts/bursitides (0-1, scored individually) ; loose bodies (0-1)

Annexe 3 : Arbre décisionnel et prise en charge de la gonarthrose



Annexe 4 : Questionnaire WOMAC : index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs

Le WOMAC est l'index validé dans l'évaluation d'une arthrose des membres inférieurs. Il existe 2 systèmes de cotation des réponses aux questions : soit l'échelle de Lickert avec 5 réponses possibles (nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4), soit une échelle visuelle analogique de 100 mm. Il est possible de calculer les scores dans chaque domaine ou pour l'ensemble du WOMAC

1. WOMAC Domaine douleur : quelle est l'importance de la douleur ?

1. Lorsque vous marchez sur une surface plane ?
2. Lorsque vous montez ou descendez les escaliers ?
3. La nuit, lorsque vous êtes au lit ?
4. Lorsque vous vous levez d'une chaise ou vous asseyez ?
5. Lorsque vous vous tenez debout ?

2. WOMAC Domaine raideur

1. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous vous levez le matin ?
2. Quelle est l'importance de la raideur de votre articulation lorsque vous bougez après vous être assis, couché ou reposé durant la journée ?

3. WOMAC Domaine fonction : quelle est l'importance de la difficulté que vous éprouvez à :

4. Descendre les escaliers ?
5. Monter les escaliers ?
6. Vous relever de la position assise ?
7. Vous tenir debout ?
8. Vous pencher en avant ?
9. Marcher en terrain plat ?
10. Entrer et sortir d'une voiture ?
11. Faire vos courses ?
12. Enfiler collants ou chaussettes ?
13. Sortir du lit ?
14. Enlever vos collants ou vos chaussettes ?
15. Vous étendre sur le lit ?
16. Entrer ou sortir d'une baignoire ?
17. Vous asseoir ?
18. Vous asseoir et vous relever des toilettes ?
19. Faire le ménage " à fond " de votre domicile ?
20. Faire l'entretien quotidien de votre domicile ?

Annexe 5 : Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), version française LK 1.0

1

QUESTIONNAIRE DE GENOU KOOS

DATE: _____ DATE DE NAISSANCE: _____

NOM: _____

INSTRUCTIONS

Ce questionnaire vous demande votre opinion sur votre genou. Il nous permettra de mieux connaître ce que vous ressentez et ce que vous êtes capable de faire dans votre activité de tous les jours.

Répondez à chaque question. Veuillez cocher une seule case par question. En cas de doute, cochez la case qui vous semble la plus adaptée à votre cas.

Symptômes

Ces questions concernent vos symptômes au cours des **huit derniers jours**.

S1. Est-ce que votre genou gonfle?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Tout le temps
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S2. Ressentez-vous des ou entendez-vous des craquements ou n'importe quel autre type de bruit en bougeant le genou?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S3. Est-ce que votre genou accroche ou se bloque en bougeant?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S4. Pouvez-vous étendre votre genou complètement?

Toujours	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S5. Pouvez-vous plier votre genou complètement?

Toujours	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Raideur

Ces questions concernent la raideur de votre genou au cours des **huit derniers jours**.

La raideur est la sensation d'avoir du mal à bouger le genou.

S6. Le matin au réveil, la raideur de votre genou est:

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

S7. Après être resté(e) assis(e), couché(e), ou au repos pendant la journée, la raideur de votre genou est:

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Douleur

P1. Avez-vous souvent mal au genou?

Jamais	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours	Tout le temps
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été l'importance de votre douleur du genou en faisant les activités suivantes?

P2. En tournant, pivotant sur votre jambe

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P3. En étendant complètement le genou

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P4. En pliant complètement le genou

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P5. En marchant sur un terrain plat

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P6. En montant ou en descendant les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P7. Au lit la nuit

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P8. En restant assis(e) ou couché(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

P9. En restant debout

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fonction, vie quotidienne

Les questions suivantes concernant ce que vous êtes capable de faire. Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été votre difficulté pour chacune des activités suivantes?

A1. Descendre les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A2. Monter les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- A3. Vous relever d'une position assise
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A4. Rester debout
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A5. Vous pencher en avant pour ramasser un objet
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A6. Marcher sur un terrain plat
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A7. Monter ou descendre de voiture
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A8. Faire vos courses
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A9. Mettre vos chaussettes ou vos collants
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A10. Sortir du lit
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A11. Enlever vos chaussettes ou vos collants
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A12. Vous retourner ou garder le genou dans la même position en étant couché(e)
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A13. Entrer ou sortir d'une baignoire
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A14. Rester assis(e)
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- A15. Vous asseoir ou vous relever des toilettes
- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Absente | Légère | Modérée | Forte | Extrême |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

A16. Faire de gros travaux ménagers (déplacer des objets lourds, récurer les sols,...)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A17. Faire des petits travaux ménagers (faire la cuisine, faire la poussière,...).

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Activités, sport et loisirs

Les questions suivantes concernent ce que vous êtes capable de faire au cours d'autres activités. Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été votre difficulté pour les activités suivantes?

SP1. Rester accroupi(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP2. Courir

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP3. Sauter

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP4. Tourner, pivoter sur votre jambe

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SP5. Rester à genoux

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Qualité de vie

Q1. Pensez-vous souvent à votre problème de genou?

Jamais	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours	Tout le temps
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q2. Avez-vous modifié votre façon de vivre pour éviter les activités qui pourraient aggraver votre problème de genou?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q3. Est-ce qu'un manque de confiance dans votre genou vous gêne?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Q4. Finalement, êtes-vous gêné(e) par votre genou?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*****Merci beaucoup d'avoir répondu à ce questionnaire*****

Annexe 6: Questionnaire KOOS-PS version française

Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score - Physical Function Short Form (KOOS-PS) French version LK 1.0

1

QUESTIONNAIRE (KOOS-PS)

DATE: _____ DATE DE NAISSANCE: _____

NOM: _____

Ce questionnaire vous demande votre opinion sur votre genou. Il nous permettra de mieux connaître ce que vous ressentez et ce que vous êtes capable de faire dans votre activité de tous les jours.
Répondez à chaque question. Veuillez cocher une seule case par question. En cas de doute, cochez la case qui vous semble la plus adaptée à votre cas.

Les questions suivantes concernent ce que vous êtes capable de faire. Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été votre difficulté pour chacune des activités suivantes?

1. Sortir du lit

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Mettre vos chaussettes ou vos collants

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Vous relever d'une position assise

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Vous pencher en avant pour ramasser un objet

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Tourner, pivoter sur votre jambe

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Rester à genoux

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Rester accroupi(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 7: Questionnaire IKDC

For the Office of **Seth C. Gamratt, MD**
Orthopedic Surgery and Sports Medicine



IKDC KNEE FORM

Your Full Name _____

Today's Date: ____/____/____

Date of Injury: ____/____/____

SYMPTOMS*:

*Grade symptoms at the highest activity level at which you think you could function without significant symptoms, even if you are not actually performing activities at this level.

1. What is the highest level of activity that you can perform without significant knee pain?

- Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
- Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
- Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
- Light activities like walking, housework or yard work
- Unable to perform any of the above activities due to knee pain

2. During the past 4 weeks, or since your injury, how often have you had pain?

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Never	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Constant

3. If you have pain, how severe is it?

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
No pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Worst pain imaginable

4. During the past 4 weeks, or since your injury, how stiff or swollen was your knee?

- Not at all
- Mildly
- Moderately
- Very
- Extremely

5. What is the highest level of activity you can perform without significant swelling in your knee?

- Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
- Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
- Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
- Light activities like walking, housework, or yard work
- Unable to perform any of the above activities due to knee swelling

6. During the past 4 weeks, or since your injury, did your knee lock or catch?

- Yes
- No

7. What is the highest level of activity you can perform without significant giving way in your knee?

- Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
- Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
- Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
- Light activities like walking, housework or yard work
- Unable to perform any of the above activities due to giving way of the knee



IKDC KNEE FORM (page 2)

SPORTS ACTIVITIES:

8. What is the highest level of activity you can participate in on a regular basis?
- Very strenuous activities like jumping or pivoting as in basketball or soccer
 - Strenuous activities like heavy physical work, skiing or tennis
 - Moderate activities like moderate physical work, running or jogging
 - Light activities like walking, housework or yard work
 - Unable to perform any of the above activities due to knee

9. How does your knee affect your ability to:

		Not difficult at all	Minimally difficult	Moderately Difficult	Extremely difficult	Unable to do
a.	Go up stairs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b.	Go down stairs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c.	Kneel on the front of your knee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d.	Squat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e.	Sit with your knee bent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f.	Rise from a chair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g.	Run straight ahead	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h.	Jump and land on your involved leg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i.	Stop and start quickly	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FUNCTION:

10. How would you rate the function of your knee on a scale of 0 to 10 with 10 being normal, excellent function and 0 being the inability to perform any of your usual daily activities which may include sports?

FUNCTION PRIOR TO YOUR KNEE INJURY:

Cannot perform daily activities 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 No limitation in daily activities

CURRENT FUNCTION OF YOUR KNEE:

Cannot perform daily activities 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 No limitation in daily activities

Annexe 8 : Cas particuliers de prise en charge à 100% des frais d'hospitalisation par l'assurance maladie

- Être hospitalisé depuis plus d'un mois
- Être victime d'un accident de travail ou d'une maladie professionnelle
- Être hospitalisé dans le cadre d'une affection longue durée (ALD) telle que la PAR évolutive par ex.
- Être bénéficiaire d'une rente pour un accident du travail ou d'une pension d'invalidité
- Dépendre du régime d'Alsace-Moselle
- Être titulaire d'une pension militaire
- Bénéficiaire de la Complémentaire Santé Solidaire (anciennement CMU-C) ou de l'aide médicale d'état

Annexe 9 Article L1221-8 du code de la santé publique

Article L1221-8

Modifié par Ordonnance n° 2016-1406 du 20 octobre 2016 - art. 1

Peuvent être préparés à partir du sang ou de ses composants :

1° Des produits sanguins labiles, comprenant notamment le sang total, le plasma dans la production duquel n'intervient pas un processus industriel, quelle que soit sa finalité, et les cellules sanguines d'origine humaine. A l'exception des produits sanguins labiles destinés à des recherches impliquant la personne humaine, seuls peuvent être distribués ou délivrés à des fins thérapeutiques, les produits sanguins labiles dont la liste et les caractéristiques sont fixées par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, après avis du président de l'Etablissement français du sang et du directeur du centre de transfusion sanguine des armées, et publiée au Journal officiel de la République française.

2° Des pâtes plasmatiques ;

2° bis Du plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel, régi par le livre Ier de la cinquième partie ;

3° Des médicaments issus du fractionnement du plasma régis par le même livre Ier ;

4° Des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro dont les conditions de mise sur le marché sont fixées par le titre II du livre II de la cinquième partie ;

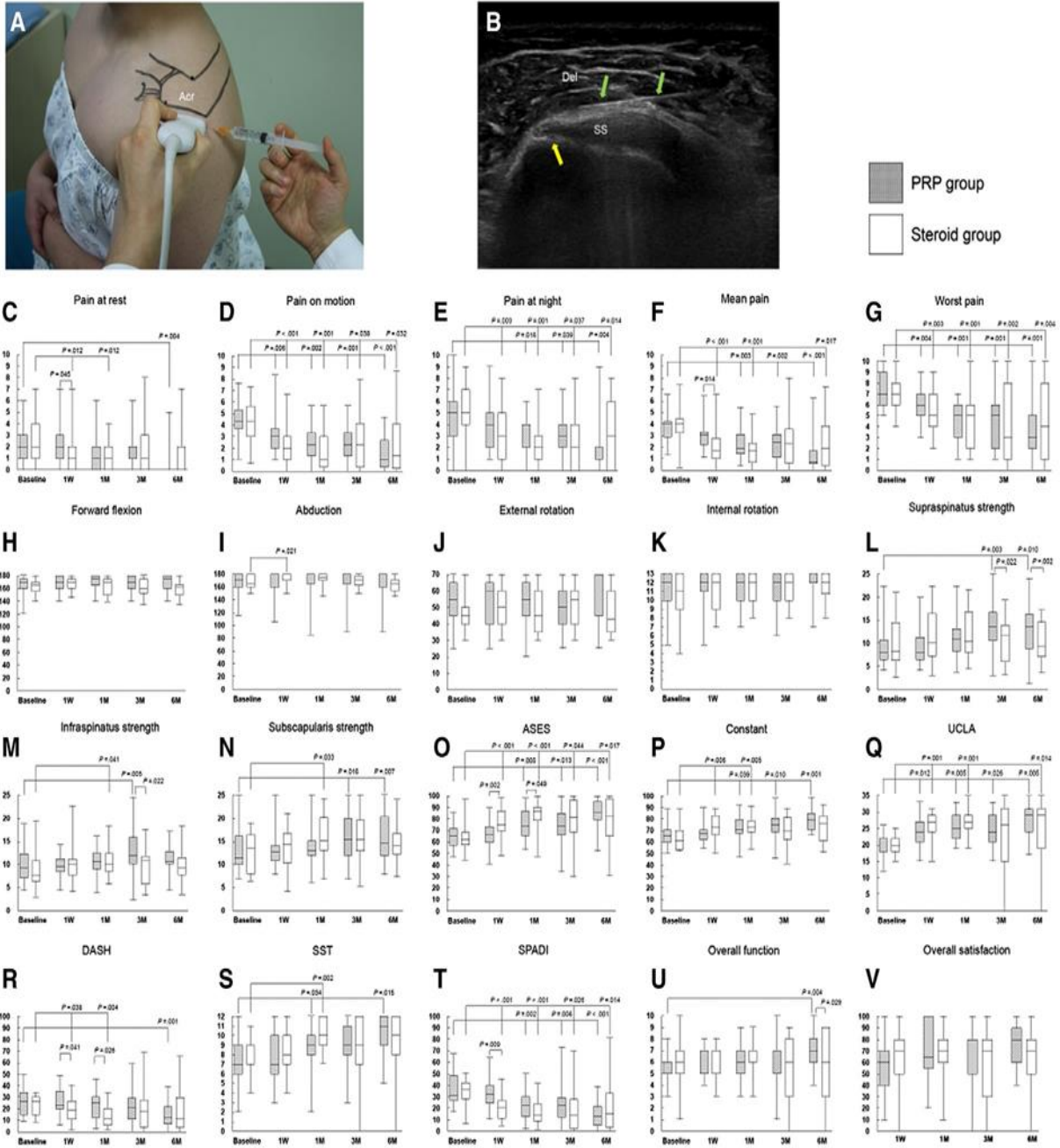
5° Des produits cellulaires à finalité thérapeutique mentionnés à l'article L. 1243-1 ;

6° (Abrogé) ;

7° Des excipients à usage pharmaceutique et des substances utilisées lors de la fabrication d'un médicament mais n'entrant pas dans sa composition.

Le sang et ses composants, qu'ils aient ou non été prélevés au sein de l'Etablissement français du sang, peuvent également être utilisés pour effectuer les contrôles de qualité des examens de biologie médicale ainsi que pour la réalisation et le contrôle des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, ou pour effectuer sur les produits préparés à partir du sang ou de ses composants les expertises et les contrôles techniques réalisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application du 1° de l'article L. 5311-2. Les principes mentionnés aux articles L. 1221-3, L. 1221-4 et L. 1221-6 sont également applicables dans ce cas.

Annexe 10: Comparaison des critères de douleur et des scores cliniques entre le groupe PRP et le group contrôle (Jo et al.)[108]



Annexe 11. Chondrocytes-T-Ortho-ACI (OrthoCell Pty Ltd)

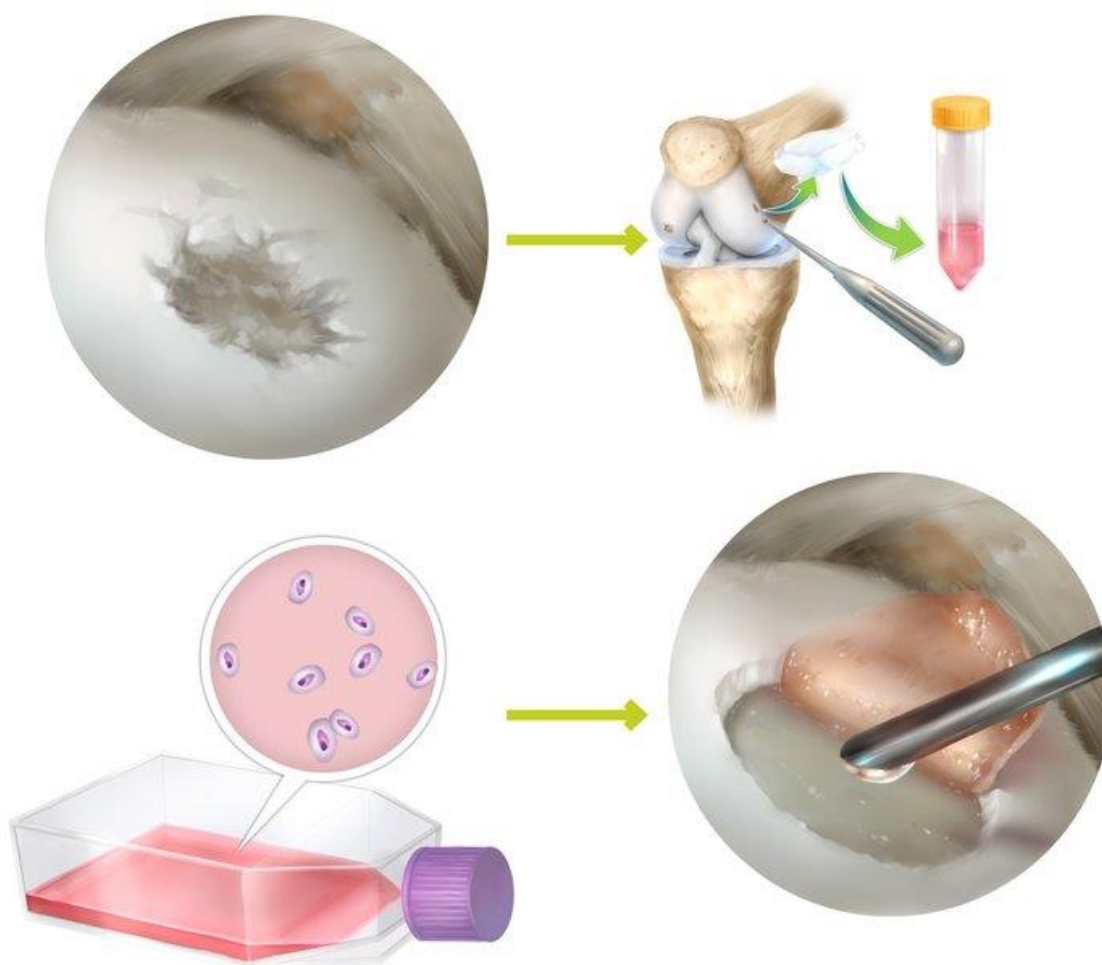


Figure 29. En haut à gauche : lésion du cartilage. En haut à droite : Cartilage sain biopsié et envoyé au laboratoire OrthoCell. En bas à gauche : Cellules cultivées en atmosphère contrôlée 5 semaines. En bas à droite: cellules réimplantées sur le site à traiter[127].

Chapitre 5 : BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Cooper *et al.*, « Mechanical and constitutional risk factors for symptomatic knee osteoarthritis: differences between medial tibiofemoral and patellofemoral disease », *J. Rheumatol.*, vol. 21, n° 2, p. 307-313, févr. 1994.
- [2] « Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/arthrose> (consulté le janv. 20, 2019).
- [3] T. Lagorce, J. Buxeraud, et X. Guillot, « Comprendre l'arthrose », *Actual. Pharm.*, vol. 55, n° 555, p. 18-22, avr. 2016, doi: 10.1016/j.actpha.2016.02.005.
- [4] F. Guillemin *et al.*, « Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey 1 », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 19, n° 11, p. 1314-1322, nov. 2011, doi: 10.1016/j.joca.2011.08.004.
- [5] D. Pereira, B. Peleteiro, J. Araújo, J. Branco, R. A. Santos, et E. Ramos, « The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 19, n° 11, p. 1270-1285, nov. 2011, doi: 10.1016/j.joca.2011.08.009.
- [6] L. Murphy *et al.*, « Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis », *Arthritis Rheum.*, vol. 59, n° 9, p. 1207-1213, sept. 2008, doi: 10.1002/art.24021.
- [7] « Collège Français des Enseignants en Rhumatologie(COFER) ». http://www.lecofer.org/item-cours-1-10.php#ch_3 (consulté le janv. 21, 2019).
- [8] J. Sellam et F. Berenbaum, « The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis », *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 6, n° 11, p. 625-635, nov. 2010, doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
- [9] X. Ayral, E. H. Pickering, T. G. Woodworth, N. Mackillop, et M. Dougados, « Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 13, n° 5, p. 361-367, mai 2005, doi: 10.1016/j.joca.2005.01.005.
- [10] C. Sanchez, O. Gabay, C. Salvat, Y. E. Henrotin, et F. Berenbaum, « Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 17, n° 4, p. 473-481, avr. 2009, doi: 10.1016/j.joca.2008.09.007.
- [11] R. Altman *et al.*, « Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee », *Arthritis Rheum.*, vol. 29, n° 8, p. 1039-1049, août 1986, doi: 10.1002/art.1780290816.
- [12] P. Ravaud et M. Dougados, « Définition et Épidémiologie de la gonarthrose », p. 8.
- [13] C. G. Peterfy *et al.*, « Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 12, n° 3, p. 177-190, mars 2004, doi: 10.1016/j.joca.2003.11.003.
- [14] P. R. Kornaat *et al.*, « MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)--inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system », *Skeletal Radiol.*, vol. 34, n° 2, p. 95-102, févr. 2005, doi: 10.1007/s00256-004-0828-0.
- [15] D. J. Hunter, G. H. Lo, D. Gale, A. J. Grainger, A. Guermazi, et P. G. Conaghan, « The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston–Leeds Osteoarthritis Knee Score) », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, n° 2, p. 206-211, févr. 2008, doi: 10.1136/ard.2006.066183.
- [16] D. J. Hunter *et al.*, « Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score) », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 19, n° 8, p. 990-1002, août 2011, doi: 10.1016/j.joca.2011.05.004.
- [17] N. Bellamy *et al.*, « Recommendations for a Core Set of Outcome Measures for Future Phase III Clinical Trials in Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis. Consensus Development at OMERACT III », *J. Rheumatol.*, p. 5.
- [18] F. Tubach, « Using patients' and rheumatologists' opinions to specify a short form of the WOMAC function subscale », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 64, n° 1, p. 75-79, janv. 2005, doi: 10.1136/ard.2003.019539.
- [19] « KOOSFrench.pdf » .

- [20] A. V. Perruccio *et al.*, « The development of a short measure of physical function for knee OA KOOS-Physical Function Shortform (KOOS-PS) – an OARSI/OMERACT initiative », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 16, n° 5, p. 542-550, mai 2008, doi: 10.1016/j.joca.2007.12.014.
- [21] R. D. Crosby, R. L. Kolotkin, et G. R. Williams, « Defining clinically meaningful change in health-related quality of life », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 56, n° 5, p. 395-407, mai 2003, doi: 10.1016/S0895-4356(03)00044-1.
- [22] J. Lin, W. Zhang, A. Jones, et M. Doherty, « Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials », *BMJ*, vol. 329, n° 7461, p. 324, août 2004, doi: 10.1136/bmj.38159.639028.7C.
- [23] « VIDAL - Gonarthrose, coxarthrose - Prise en charge ». https://www.vidal.fr/recommandations/1586/gonarthrose_coxarthrose/prise_en_charge/#com1-c06 (consulté le févr. 02, 2019).
- [24] D. Baron et P. Le Goff, « Place des corticoïdes en intra-articulaire chez l'adulte », *EMC - Traité Médecine AKOS*, vol. 1, n° 2, p. 1-12, janv. 2006, doi: 10.1016/S1634-6939(06)39673-1.
- [25] C. Chapelle, « Les injections intra-articulaires », *Rev Med Brux*, p. 7, 2015.
- [26] « Thériault - 2006 - de substances corticoïdes.pdf ». .
- [27] « Bellamy et al. - 2006 - Intraarticular corticosteroid for treatment of ost.pdf ». .
- [28] « Bannuru et al. - 2009 - Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus c.pdf ». .
- [29] « Jüni et al. - 2015 - Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthr.pdf ». .
- [30] « Nguyen et al. - 2016 - Evidence and recommendations for use of intra-arti.pdf ». .
- [31] W. Zhang *et al.*, « OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 18, n° 4, p. 476-499, avr. 2010, doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013.
- [32] T. E. McAlindon *et al.*, « OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 22, n° 3, p. 363-388, mars 2014, doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- [33] M. C. Hochberg *et al.*, « American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee », *Arthritis Care Res.*, vol. 64, n° 4, p. 465-474, avr. 2012, doi: 10.1002/acr.21596.
- [34] « Arthrose », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/arthrose> (consulté le févr. 04, 2019).
- [35] A. J. Koppel, F. W. Roemer, A. M. Murakami, L. E. Diaz, M. D. Crema, et A. Guermazi, « Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? », *Radiology*, vol. 293, n° 3, p. 656-663, déc. 2019, doi: 10.1148/radiol.2019190341.
- [36] C. Nguyen, M.-M. Lefèvre-Colau, S. Poiraudreau, et F. Rannou, « Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis », *Ann. Phys. Rehabil. Med.*, vol. 59, n° 3, p. 184-189, juin 2016, doi: 10.1016/j.rehab.2016.02.008.
- [37] P. Richette *et al.*, « Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias », *RMD Open*, vol. 1, n° 1, p. e000071-e000071, mai 2015, doi: 10.1136/rmdopen-2015-000071.
- [38] « traitement médical arthrose ». <http://www.genou.com/arthrose/ttmedical.htm> (consulté le févr. 04, 2019).
- [39] « Arthrose du genou : déremboursement effectif d'OSTENIL et d'ARTHRUM à partir du 1er décembre 2017 », *VIDAL*. https://www.vidal.fr/actualites/22415/arthrose_du_genou_deremboursement_effectif_d_ostenil_et_d_arthrum_a_partir_du_1er_decembre_2017/ (consulté le févr. 04, 2019).
- [40] « Question n°99179 - Assemblée nationale ». <http://questions.assemblee-nationale.fr/q14/14-99179QE.htm> (consulté le mars 12, 2020).
- [41] « Knee Arthroscopy Surgeon Doctor Hospital Ahmedabad, Gujarat, Ellis bridge, Paldi, Ambawadi, Vasna, Satellite, Rajasthan ». <http://www.sarthakorthohospital.com/knee-arthroscopic-surgery.php> (consulté le mars 12, 2020).
- [42] V. Nair, C. Desouza, A. Chaudhary, H. Hurkat, et S. George, « Management of knee osteoarthritis: Knee lavage combined with intra articular injections of methyl prednisolone », *Int. J. Orthop. Sci.*, vol. 4, n° 3.2, p. 169-174, juill. 2018, doi: 10.22271/ortho.2018.v4.i3d.31.
- [43] « Haute Autorité de Santé - Hanche et genou ». https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1773337/fr/hanche-et-genou (consulté le mars 21, 2019).

- [44] J. T. Evans, J. P. Evans, R. W. Walker, A. W. Blom, M. R. Whitehouse, et A. Sayers, « 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*, vol. 393, n° 10172, p. 647-654, févr. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31665-9.
- [45] *Code de la sécurité sociale - Article L161-37*, vol. L161-37. .
- [46] S. Moussaoui, S. Lucas, P. Zorzi, C. L. Saulnier, et J.-H. Trouvin, « Cadre réglementaire de la thérapie cellulaire », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 90, n° 8, p. 779-788, août 2003, Consulté le: mars 31, 2019. [En ligne]. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/bdc/docs/cadre_reglementaire_de_la_therapie_cellulaire__261116/article.phtml?tab=texte.
- [47] « Le contexte réglementaire des médicaments de thérapie innovante - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-contexte-reglementaire-des-medicaments-de-therapie-innovante/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-contexte-reglementaire-des-medicaments-de-therapie-innovante/(offset)/0) (consulté le mars 31, 2019).
- [48] « L'EFS et les médicaments de thérapie innovante | MTI ». <https://mti.efs.sante.fr/lefs-et-les-medicaments-de-therapie-innovante> (consulté le mars 31, 2019).
- [49] *articles 1242-1 et 1243-6 de la loi bioéthique du 7/8/2004, article L211-8 de l'ordonnance 2007-613 du 26/4/2007*. .
- [50] « Code de la santé publique - Article L1221-8 | Legifrance ». Consulté le: févr. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000033282002&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20161022>.
- [51] « Conseil d'État, 1ère / 6ème SSR, 04/11/2015, 375056, Inédit au recueil Lebon | Legifrance ». Consulté le: févr. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?jsessionid=56DABEE5474429D35B433944A87556D8.tpdila10v_3?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000031427872&fastReqId=81989557&fastPos=78.
- [52] *Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)*, vol. 324. 2007.
- [53] « presentation-advanced-therapy-medicinal-products-atmps-atmp-regulation-patrick-celis_en.pdf ». Consulté le: avr. 02, 2019. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-advanced-therapy-medicinal-products-atmps-atmp-regulation-patrick-celis_en.pdf.
- [54] T. C.-04/04/2018 5 mins-Features, « Why Are There Only 10 Cell and Gene Therapies in Europe? », *Labiotech.eu*, avr. 04, 2018. <https://labiotech.eu/features/atmp-cell-gene-therapy-ema/> (consulté le avr. 02, 2019).
- [55] *LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques*. 2011.
- [56] *Code de la santé publique - Article L5121-1*, vol. L5121-1. .
- [57] N. Ferry, « Qu'est-ce qu'un MTI, un MTI-PP, un PTC? », p. 24, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr>.
- [58] *Code de la santé publique - Article L1245-2*, vol. L1245-2. .
- [59] D. M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, et T. Albrektsson, « Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) », *Trends Biotechnol.*, vol. 27, n° 3, p. 158-167, mars 2009, doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
- [60] G. M. van Buul *et al.*, « Platelet-Rich Plasma Releasate Inhibits Inflammatory Processes in Osteoarthritic Chondrocytes », *Am. J. Sports Med.*, août 2011, doi: 10.1177/0363546511419278.
- [61] A. Fotouhi, A. Maleki, S. Dolati, A. Aghebati-Maleki, et L. Aghebati-Maleki, « Platelet rich plasma, stromal vascular fraction and autologous conditioned serum in treatment of knee osteoarthritis », *Biomed. Pharmacother.*, vol. 104, p. 652-660, août 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.019.
- [62] « Allogeneic Platelet-Rich Plasma: At the Dawn of an Off-the-Shelf Therapy? - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908451> (consulté le févr. 10, 2020).

- [63] H. Meijer, J. Reinecke, C. Becker, G. Tholen, et P. Wehling, « The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction », *Inflamm. Res.*, vol. 52, n° 10, p. 404-407, sept. 2003, doi: 10.1007/s00011-003-1197-1.
- [64] M. M. Richards, J. S. Maxwell, L. Weng, M. G. Angelos, et J. Golzarian, « Intra-articular Treatment of Knee Osteoarthritis: from Anti-inflammatories to Products of Regenerative Medicine », *Phys. Sportsmed.*, vol. 44, n° 2, p. 101-108, mai 2016, doi: 10.1080/00913847.2016.1168272.
- [65] A. Frizziero, E. Giannotti, F. Oliva, S. Masiero, et N. Maffulli, « Autologous conditioned serum for the treatment of osteoarthritis and other possible applications in musculoskeletal disorders », *Br. Med. Bull.*, vol. 105, p. 169-184, 2013, doi: 10.1093/bmb/lds016.
- [66] D. B. Carter *et al.*, « Purification, cloning, expression and biological characterization of an interleukin-1 receptor antagonist protein », *Nature*, vol. 344, n° 6267, p. 633-638, avr. 1990, doi: 10.1038/344633a0.
- [67] C. H. Hannum *et al.*, « Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor », *Nature*, vol. 343, n° 6256, p. 336-340, janv. 1990, doi: 10.1038/343336a0.
- [68] J. M. Cassano, J. G. Kennedy, K. A. Ross, E. J. Fraser, M. B. Goodale, et L. A. Fortier, « Bone marrow concentrate and platelet-rich plasma differ in cell distribution and interleukin 1 receptor antagonist protein concentration », *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA*, vol. 26, n° 1, p. 333-342, janv. 2018, doi: 10.1007/s00167-016-3981-9.
- [69] J. Holton, M. Imam, J. Ward, et M. Snow, « The Basic Science of Bone Marrow Aspirate Concentrate in Chondral Injuries », *Orthop. Rev.*, vol. 8, n° 3, p. 6659, sept. 2016, doi: 10.4081/or.2016.6659.
- [70] L. A. Fortier, J. U. Barker, E. J. Strauss, T. M. McCarrel, et B. J. Cole, « The role of growth factors in cartilage repair », *Clin. Orthop.*, vol. 469, n° 10, p. 2706-2715, oct. 2011, doi: 10.1007/s11999-011-1857-3.
- [71] K. Miyazawa, M. Shinozaki, T. Hara, T. Furuya, et K. Miyazono, « Two major Smad pathways in TGF-beta superfamily signalling », *Genes Cells Devoted Mol. Cell. Mech.*, vol. 7, n° 12, p. 1191-1204, déc. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2443.2002.00599.x.
- [72] T. Squillaro, G. Peluso, et U. Galderisi, « Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells: An Update », *Cell Transplant.*, vol. 25, n° 5, p. 829-848, 2016, doi: 10.3727/096368915X689622.
- [73] « Micro Fractured and Purified Adipose Tissue Graft (Lipogems®) Can Improve the Orthognathic Surgery Outcomes Both Aesthetically and in Postoperative Healing - CellR4 ». <https://www.cellr4.org/article/1118> (consulté le mars 15, 2020).
- [74] Z. Alharbi, C. Opländer, S. Almakadi, A. Fritz, M. Vogt, et N. Pallua, « Conventional vs. micro-fat harvesting: How fat harvesting technique affects tissue-engineering approaches using adipose tissue-derived stem/stromal cells », *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, vol. 66, n° 9, p. 1271-1278, sept. 2013, doi: 10.1016/j.bjps.2013.04.015.
- [75] F. Bembo *et al.*, « Combined use of platelet rich plasma & micro-fat in sport and race horses with degenerative joint disease: preliminary clinical study in eight horses », p. 7.
- [76] A. Mayoly *et al.*, « Development of Autologous Platelet-Rich Plasma Mixed-Microfat as an Advanced Therapy Medicinal Product for Intra-Articular Injection of Radio-Carpal Osteoarthritis: From Validation Data to Preliminary Clinical Results », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, n° 5, p. 1111, mars 2019, doi: 10.3390/ijms20051111.
- [77] F. Bembo *et al.*, « Combined use of platelet rich plasma & micro-fat in sport and race horses with degenerative joint disease: preliminary clinical study in eight horses », *Muscles Ligaments Tendons J.*, vol. 6, n° 2, p. 198-204, sept. 2016, doi: 10.11138/mltj/2016.6.2.198.
- [78] M. Rodbell et A. B. Jones, « Metabolism of isolated fat cells. 3. The similar inhibitory action of phospholipase C (*Clostridium perfringens* alpha toxin) and of insulin on lipolysis stimulated by lipolytic hormones and theophylline », *J. Biol. Chem.*, vol. 241, n° 1, p. 140-142, janv. 1966.
- [79] J. M. Gimble, A. J. Katz, et B. A. Bunnell, « Adipose-derived stem cells for regenerative medicine », *Circ. Res.*, vol. 100, n° 9, p. 1249-1260, mai 2007, doi: 10.1161/01.RES.0000265074.83288.09.
- [80] J. Rehman *et al.*, « Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells », *Circulation*, vol. 109, n° 10, p. 1292-1298, mars 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1.

- [81] S. Gronthos, D. M. Franklin, H. A. Leddy, P. G. Robey, R. W. Storms, et J. M. Gimble, « Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells », *J. Cell. Physiol.*, vol. 189, n° 1, p. 54-63, oct. 2001, doi: 10.1002/jcp.1138.
- [82] M. Dominici *et al.*, « Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement », *Cytotherapy*, vol. 8, n° 4, p. 315-317, 2006, doi: 10.1080/14653240600855905.
- [83] Y. A. Romanov, V. A. Svintsitskaya, et V. N. Smirnov, « Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord », *Stem Cells Dayt. Ohio*, vol. 21, n° 1, p. 105-110, 2003, doi: 10.1634/stemcells.21-1-105.
- [84] Y. Fukuchi, H. Nakajima, D. Sugiyama, I. Hirose, T. Kitamura, et K. Tsuji, « Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential », *Stem Cells Dayt. Ohio*, vol. 22, n° 5, p. 649-658, 2004, doi: 10.1634/stemcells.22-5-649.
- [85] C. De Bari, F. Dell'Accio, P. Tylzanowski, et F. P. Luyten, « Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane », *Arthritis Rheum.*, vol. 44, n° 8, p. 1928-1942, août 2001, doi: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1928::AID-ART331>3.0.CO;2-P.
- [86] D. Noël *et al.*, « Cell specific differences between human adipose-derived and mesenchymal-stromal cells despite similar differentiation potentials », *Exp. Cell Res.*, vol. 314, n° 7, p. 1575-1584, avr. 2008, doi: 10.1016/j.yexcr.2007.12.022.
- [87] M. Maumus, Y.-M. Pers, M. Ruiz, C. Jorgensen, et D. Noël, « Cellules souches mésenchymateuses et médecine régénératrice - Quel avenir pour l'arthrose ? », *médecine/sciences*, vol. 34, n° 12, p. 1092-1099, déc. 2018, doi: 10.1051/medsci/2018294.
- [88] B. A. Tompkins *et al.*, « Preclinical Studies of Stem Cell Therapy for Heart Disease », *Circ. Res.*, vol. 122, n° 7, p. 1006-1020, mars 2018, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312486.
- [89] P. A. Zuk *et al.*, « Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies », *Tissue Eng.*, vol. 7, n° 2, p. 211-228, avr. 2001, doi: 10.1089/107632701300062859.
- [90] P. Palumbo, F. Lombardi, G. Siragusa, M. Cifone, B. Cinque, et M. Giuliani, « Methods of Isolation, Characterization and Expansion of Human Adipose-Derived Stem Cells (ASCs): An Overview », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, n° 7, p. 1897, juin 2018, doi: 10.3390/ijms19071897.
- [91] C. Dosquet et M. Moreau, « Cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation : intérêt en thérapie cellulaire et risques potentiels », vol. 14, p. 5, 2008.
- [92] J. A. Ankrum, J. F. Ong, et J. M. Karp, « Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged », *Nat. Biotechnol.*, vol. 32, n° 3, p. 252, mars 2014, doi: 10.1038/nbt.2816.
- [93] S. Aggarwal, « Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses », *Blood*, vol. 105, n° 4, p. 1815-1822, févr. 2005, doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
- [94] M. D. Griffin, A. E. Ryan, S. Alagesan, P. Lohan, O. Treacy, et T. Ritter, « Anti-donor immune responses elicited by allogeneic mesenchymal stem cells: what have we learned so far? », *Immunol. Cell Biol.*, vol. 91, n° 1, p. 40-51, janv. 2013, doi: 10.1038/icb.2012.67.
- [95] N. D. Vitale *et al.*, « Innovative regenerative medicine in the management of knee OA: The role of Autologous Protein Solution », *J. Clin. Orthop. Trauma*, vol. 10, n° 1, p. 49-52, janv. 2019, doi: 10.1016/j.jcot.2018.08.019.
- [96] K. M. O'Shaughnessey, A. Panitch, et J. E. Woodell-May, « Blood-derived anti-inflammatory protein solution blocks the effect of IL-1 β on human macrophages in vitro », *Inflamm. Res.*, vol. 60, n° 10, p. 929, juin 2011, doi: 10.1007/s00011-011-0353-2.
- [97] A. Matuska, K. O'shaughnessey, W. King, et J. Woodell-May, « Autologous solution protects bovine cartilage explants from IL-1 α - and TNF α -induced cartilage degradation », *J. Orthop. Res.*, vol. 31, n° 12, p. 1929-1935, 2013, doi: 10.1002/jor.22464.
- [98] A. L. Bertone *et al.*, « Evaluation of a single intra-articular injection of autologous protein solution for treatment of osteoarthritis in horses », *Am. J. Vet. Res.*, vol. 75, n° 2, p. 141-151, janv. 2014, doi: 10.2460/ajvr.75.2.141.
- [99] W. King, W. van der Weegen, R. Van Drumpt, H. Soons, K. Toler, et J. Woodell-May, « White blood cell concentration correlates with increased concentrations of IL-1ra and improvement in WOMAC pain scores in an open-label safety study of autologous protein solution », *J. Exp. Orthop.*, vol. 3, n° 1, p. 9, déc. 2016, doi: 10.1186/s40634-016-0043-7.

- [100] K. A. Kimmerling, A. H. Gomoll, J. Farr, et K. C. Mowry, « Amniotic Suspension Allograft Modulates Inflammation in a Rat Pain Model of Osteoarthritis », *J. Orthop. Res.*, vol. n/a, n° n/a, doi: 10.1002/jor.24559.
- [101] C. Hannon, A. Yanke, et J. Farr, « Amniotic Tissue Modulation of Knee Pain—A Focus on Osteoarthritis », *J. Knee Surg.*, vol. 32, n° 01, p. 026-036, janv. 2019, doi: 10.1055/s-0038-1676370.
- [102] « Organogenesis: ReNu - Product Information ». <https://organogenesis.com/surgical-sports-medicine/renu/product-information.html> (consulté le mars 15, 2020).
- [103] W.-L. Dai, A.-G. Zhou, H. Zhang, et J. Zhang, « Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials », *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.*, vol. 33, n° 3, p. 659-670.e1, mars 2017, doi: 10.1016/j.arthro.2016.09.024.
- [104] E. Vinod, D. Vinod Francis, S. Manickam Amirtham, S. Sathishkumar, et P. R. J. V. C. Boopalan, « Allogeneic platelet rich plasma serves as a scaffold for articular cartilage derived chondroprogenitors », *Tissue Cell*, vol. 56, p. 107-113, févr. 2019, doi: 10.1016/j.tice.2018.12.006.
- [105] L. Camargo Garbin, C. W. McIlwraith, et D. D. Frisbie, « Evaluation of allogeneic freeze-dried platelet lysate in cartilage exposed to interleukin 1- β in vitro », *BMC Vet. Res.*, vol. 15, n° 1, p. 386, nov. 2019, doi: 10.1186/s12917-019-2118-z.
- [106] C. Beerts *et al.*, « Tenogenically Induced Allogeneic Peripheral Blood Mesenchymal Stem Cells in Allogeneic Platelet-Rich Plasma: 2-Year Follow-up after Tendon or Ligament Treatment in Horses », *Front. Vet. Sci.*, vol. 4, p. 158, 2017, doi: 10.3389/fvets.2017.00158.
- [107] X. Liao *et al.*, « Allogeneic Platelet-Rich Plasma Therapy as an Effective and Safe Adjuvant Method for Chronic Wounds », *J. Surg. Res.*, vol. 246, p. 284-291, 2020, doi: 10.1016/j.jss.2019.09.019.
- [108] C. H. Jo, S. Y. Lee, K. S. Yoon, S. Oh, et S. Shin, « Allogenic Pure Platelet-Rich Plasma Therapy for Rotator Cuff Disease: A Bench and Bed Study », *Am. J. Sports Med.*, vol. 46, n° 13, p. 3142-3154, nov. 2018, doi: 10.1177/0363546518800268.
- [109] A. W. A. Baltzer, C. Moser, S. A. Jansen, et R. Krauspe, « Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 17, n° 2, p. 152-160, févr. 2009, doi: 10.1016/j.joca.2008.06.014.
- [110] S. A. Shapiro, S. E. Kazmerchak, M. G. Heckman, A. C. Zubair, et M. I. O'Connor, « A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis », *Am. J. Sports Med.*, vol. 45, n° 1, p. 82-90, janv. 2017, doi: 10.1177/0363546516662455.
- [111] J. R. Garza *et al.*, « Clinical Efficacy of Intra-articular Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blinded Prospective Randomized Controlled Clinical Trial », *Am. J. Sports Med.*, vol. 48, n° 3, p. 588-598, mars 2020, doi: 10.1177/0363546519899923.
- [112] Y.-M. Pers *et al.*, « Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial: ASCs for Severe OA of the Knee », *STEM CELLS Transl. Med.*, vol. 5, n° 7, p. 847-856, juill. 2016, doi: 10.5966/sctm.2015-0245.
- [113] W. Lee, H. J. Kim, K. Kim, G. B. Kim, et W. Jin, « Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial », *Stem Cells Transl. Med.*, vol. 8, n° 6, p. 504-511, mars 2019, doi: 10.1002/sctm.18-0122.
- [114] E. Kon, L. Engebretsen, P. Verdonk, S. Nehler, et G. Filardo, « Clinical Outcomes of Knee Osteoarthritis Treated With an Autologous Protein Solution Injection: A 1-Year Pilot Double-Blinded Randomized Controlled Trial », *Am. J. Sports Med.*, vol. 46, n° 1, p. 171-180, janv. 2018, doi: 10.1177/0363546517732734.
- [115] J. Farr, A. H. Gomoll, A. B. Yanke, E. J. Strauss, K. C. Mowry, et ASA Study Group, « A Randomized Controlled Single-Blind Study Demonstrating Superiority of Amniotic Suspension Allograft Injection Over Hyaluronic Acid and Saline Control for Modification of Knee Osteoarthritis Symptoms », *J. Knee Surg.*, vol. 32, n° 11, p. 1143-1154, nov. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1696672.

- [116] A. Golchin, F. Shams, P. Kangari, A. Azari, et S. Hosseinzadeh, « Regenerative Medicine: Injectable Cell-Based Therapeutics and Approved Products », in *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 7*, vol. 1237, K. Turksen, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2019, p. 75-95.
- [117] R. Crowe, C. Willers, T. Cheng, L. Wang, et M.-H. Zheng, « Evaluation of Intraoperative Retention of Autologous Chondrocytes on Type I/III Collagen Scaffold (Ortho-ACI™) for Cartilage Repair », *J. Foot Ankle Res.*, vol. 8, n° S2, p. P10, 1757-1146-8-S2-P10, déc. 2015, doi: 10.1186/1757-1146-8-S2-P10.
- [118] J. R. Ebert, M. Fallon, M. H. Zheng, et A. Tay, « Arthroscopic autologous chondrocyte implantation in the glenohumeral joint: a case report », *J. Shoulder Elbow Surg.*, vol. 27, n° 10, p. e300-e307, oct. 2018, doi: 10.1016/j.jse.2018.06.013.
- [119] P. Niemeyer *et al.*, « A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee », *Orthop. J. Sports Med.*, vol. 7, n° 7, p. 232596711985444, juill. 2019, doi: 10.1177/2325967119854442.
- [120] J.-S. Song *et al.*, « Implantation of allogenic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improves knee osteoarthritis outcomes: Two-year follow-up », *Regen. Ther.*, vol. 14, p. 32-39, juin 2020, doi: 10.1016/j.reth.2019.10.003.
- [121] N.-Y. Choi *et al.*, « Gel-type autologous chondrocyte (Chondron™) implantation for treatment of articular cartilage defects of the knee », *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 11, n° 1, p. 103, déc. 2010, doi: 10.1186/1471-2474-11-103.
- [122] T. Negoro, Y. Takagaki, H. Okura, et A. Matsuyama, « Trends in clinical trials for articular cartilage repair by cell therapy », *NPJ Regen. Med.*, vol. 3, oct. 2018, doi: 10.1038/s41536-018-0055-2.
- [123] D. Saris *et al.*, « Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial », *Am. J. Sports Med.*, vol. 42, n° 6, p. 1384-1394, juin 2014, doi: 10.1177/0363546514528093.
- [124] G. F. Giordano *et al.*, « Autologous platelet-rich plasma in cardiac surgery: effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 46, n° 4, p. 416-419, oct. 1988, doi: 10.1016/s0003-4975(10)64655-3.
- [125] P. Bertin *et al.*, « Annual Cost of Patients with Osteoarthritis of the Hip and Knee in France », *J. Musculoskelet. Pain*, vol. 22, n° 4, p. 356-364, déc. 2014, doi: 10.3109/10582452.2014.937550.
- [126] S. Landi, P. Landa, et S. Russo, « Knee OA management: A cost-effectiveness analysis of platelet-rich-plasma versus hyaluronic acid for the intra-articular treatment of knee OA in France », *Int. J. Clin. Rheumatol.*, 2018, doi: 10.4172/1758-4272.1000202.
- [127] « Ortho-ACI™ », *Orthocell*. <https://www.orthocell.com.au/cartilage-regeneration> (consulté le mars 20, 2020).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

