

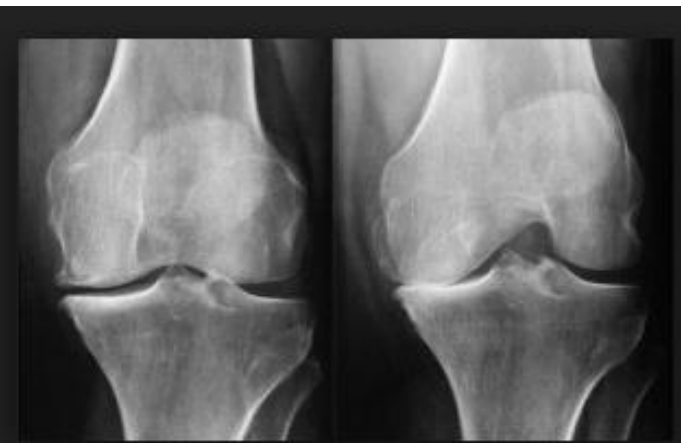
Physiopathologie et avancées – traitements médicamenteux

Alice Courties

Rhumatologue – CCA Hôpital Saint-Antoine

Service du Pr BERENBAUM

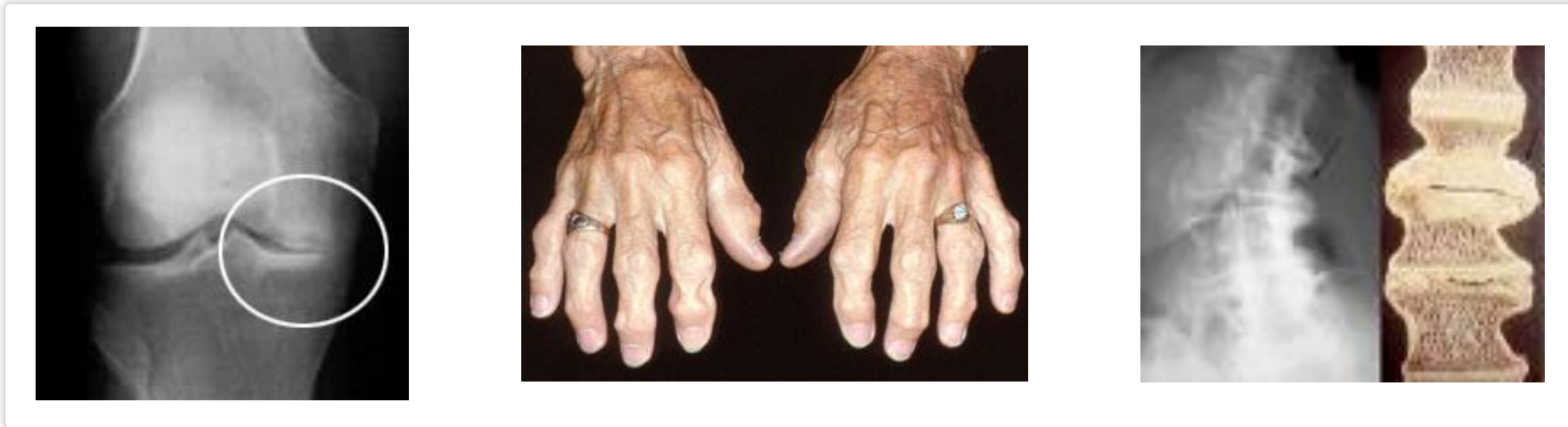
INSERM UMRS 938



Déclaration d'intérêt

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : aucun
- Intérêts indirects : aucun
- Invitation en congrès: Pfizer, Expanscience, Novartis

Arthrose : un enjeu majeur de santé publique



**10% de la
population**

**Parmi les 1^{ères}
causes de
handicap et
d'invalidité**

**Augmentation
de la mortalité
cardiovasculaire**

Sakalauskienė, Medicina, 2010

Nüesch, BMJ, 2011

Global Burden of Disease Study 2013 Coll, Lancet, 2015

Classement des maladies par niveau d'incapacité fonctionnelle en 1990 et en 2013

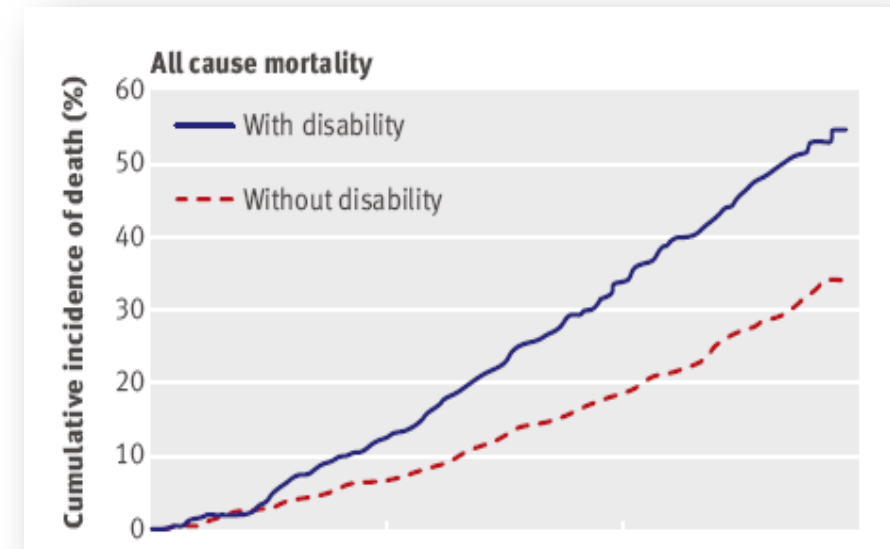
Mean YLDs x1000	Mean rank (95% UI)	1990 leading causes	2013 leading causes	Mean rank (95% UI)	Mean YLDs (x1000)	Median percentage change
46 068	1.3 (1-2)	1 Low back pain	1 Low back pain	1.0 (1-1)	72 318	57% (53 to 61)
40 079	2.0 (1-3)	2 Iron-deficiency anaemia	2 Major depression	2.1 (2-4)	51 784	53% (49 to 59)
33 711	2.8 (1-4)	3 Major depression	3 Iron-deficiency anaemia	3.6 (2-6)	36 663	-9% (-10 to -7)
22 294	4.7 (4-6)	4 Neck pain	4 Neck pain	4.3 (3-6)	34 348	54% (49 to 60)
21 633	5.1 (3-7)	5 Other hearing loss	5 Other hearing loss	5.3 (3-9)	32 580	51% (45 to 55)
19 805	5.8 (4-8)	6 Migraine	6 Migraine	6.6 (3-10)	28 898	46% (41 to 50)
17 180	6.9 (4-9)	7 Anxiety disorders	7 Diabetes	6.7 (5-9)	29 518	136% (127 to 144)
15 151	7.9 (6-10)	8 COPD	8 COPD	7.8 (4-10)	26 131	72% (67 to 79)
12 672	9.5 (7-12)	9 Other musculoskeletal	9 Anxiety disorders	8.5 (5-10)	24 356	42% (36 to 47)
12 533	9.5 (8-11)	10 Diabetes	10 Other musculoskeletal	9.2 (7-10)	22 644	79% (75 to 83)
10 337	11.6 (10-13)	11 Falls	11 Schizophrenia	11.5 (11-15)	15 204	52% (50 to 54)
9 995	12.0 (9-16)	12 Schizophrenia	12 Falls	12.7 (12-14)	12 818	23% (14 to 35)
8 048	14.7 (12-19)	13 Asthma	13 Osteoarthritis	12.8 (11-15)	12 811	75% (73 to 78)
7 831	15.5 (10-23)	14 Refraction and accommodation	14 Refraction and accommodation	15.5 (11-22)	11 257	44% (40 to 47)
7 362	16.2 (13-20)	15 Diarrhoeal diseases	15 Asthma	16.1 (12-21)	10 596	32% (29 to 35)
7 307	16.4 (14-19)	16 Osteoarthritis	16 Dysthymia	17.4 (14-21)	9 849	55% (52 to 57)

L'arthrose, ça tue!

- Cohorte non sélectionnée anglaise, n=1163, >35 ans avec gonarthrose ou coxarthrose clinique et radiologique, suivi médian de 14 ans
- Comparaison à la population générale appariée pour l'âge et le sexe (SMR: *standardized mortality ratios*)

Cause of death	All patients (n=1163)		
	No of deaths		SMR (95% CI)
	Observed	Expected	
All causes	438	283	1.55 (1.41 to 1.70)
Cardiovascular disease	188	110	1.71 (1.49 to 1.98)
Cancer related	123	93	1.32 (1.10 to 1.57)
Respiratory disease	43	33	1.29 (0.96 to 1.74)
Gastrointestinal disease	19	13	1.47 (0.94 to 2.30)
Dementia associated	16	8	1.99 (1.22 to 3.25)

SMR=standardised mortality ratio.

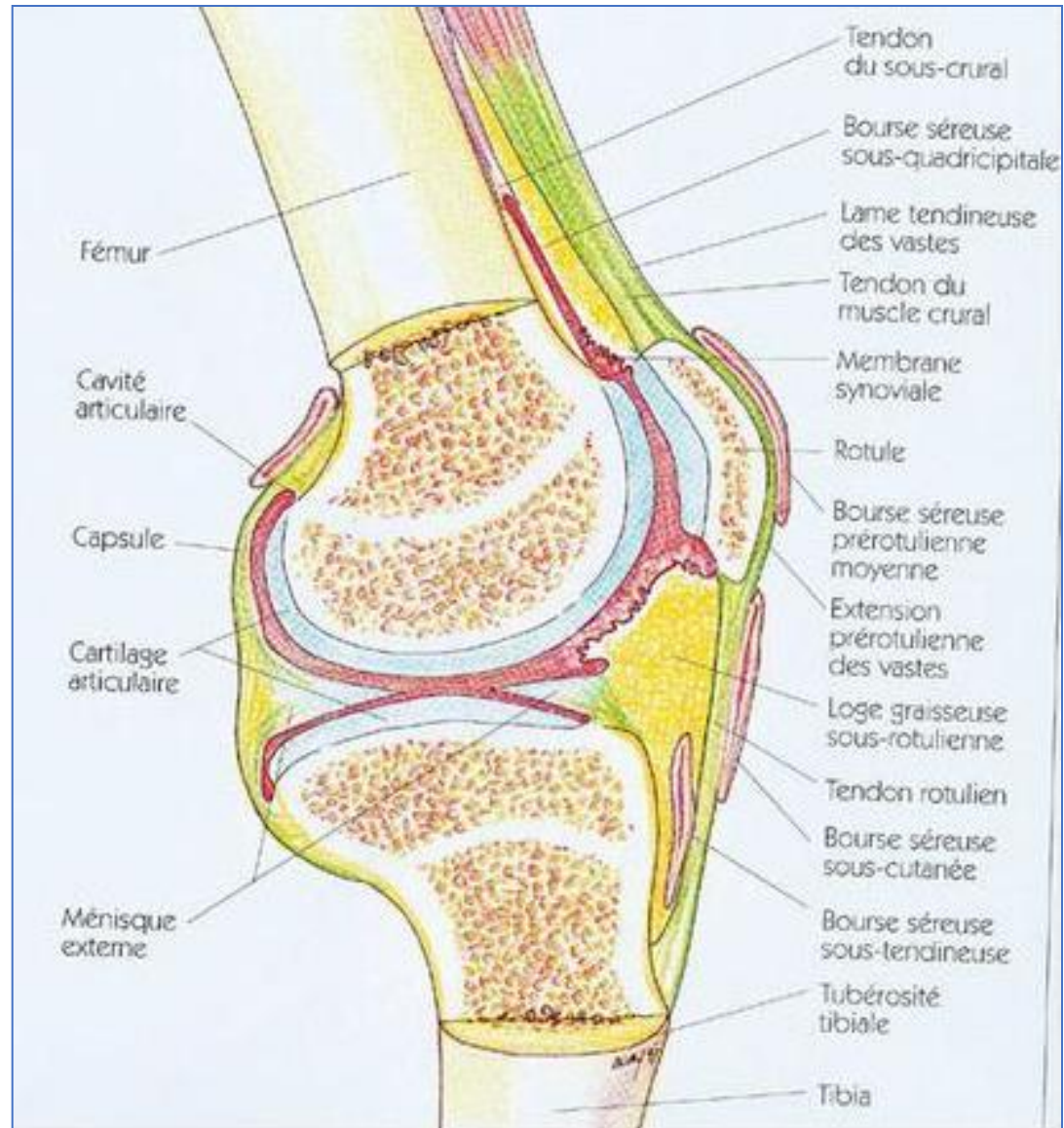


Excès de mortalité chez les patients arthrosiques
comparativement à la population générale

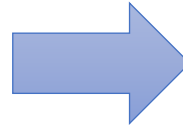
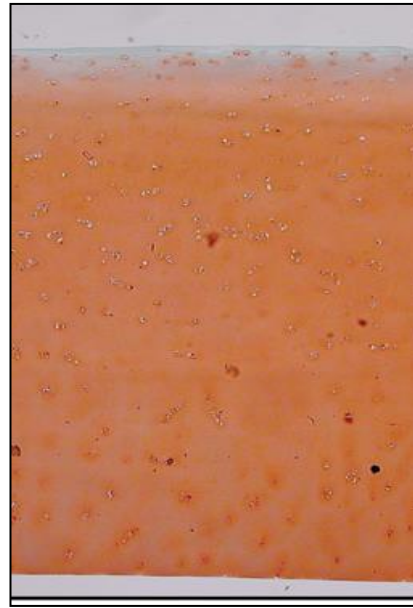
Partie I: Physiopathologie et avancées

Maladie de l'articulation synoviale

1. **Cartilage articulaire**
2. **Membrane synoviale**
3. **Os sous chondral**
4. **Tissu adipeux intra-articulaire**
5. **Capsule articulaire**



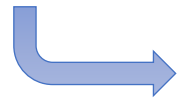
Le cartilage articulaire : un tissu atypique



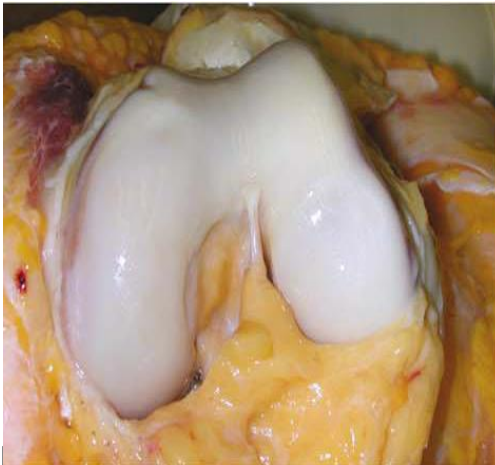
Absence de vascularisation (hypoxie) et d'innervation

- **Tissu conjonctif**
- **Eau (70%)**
- **Macromolécules (30%)**
 - ✓ **Collagène type II**
 - ✓ **Protéoglycanes haut PM (agrécan)**
- **Unique type cellulaire : chondrocyte**
- **Cellules différenciées : pas de prolifération**
- **Rôle : Absorption des contraintes mécaniques entre 2 surfaces osseuses**

MESSAGE 1 : L'ARTHROSE N'EST PAS UNE MALADIE ISOLÉE DU CARTILAGE



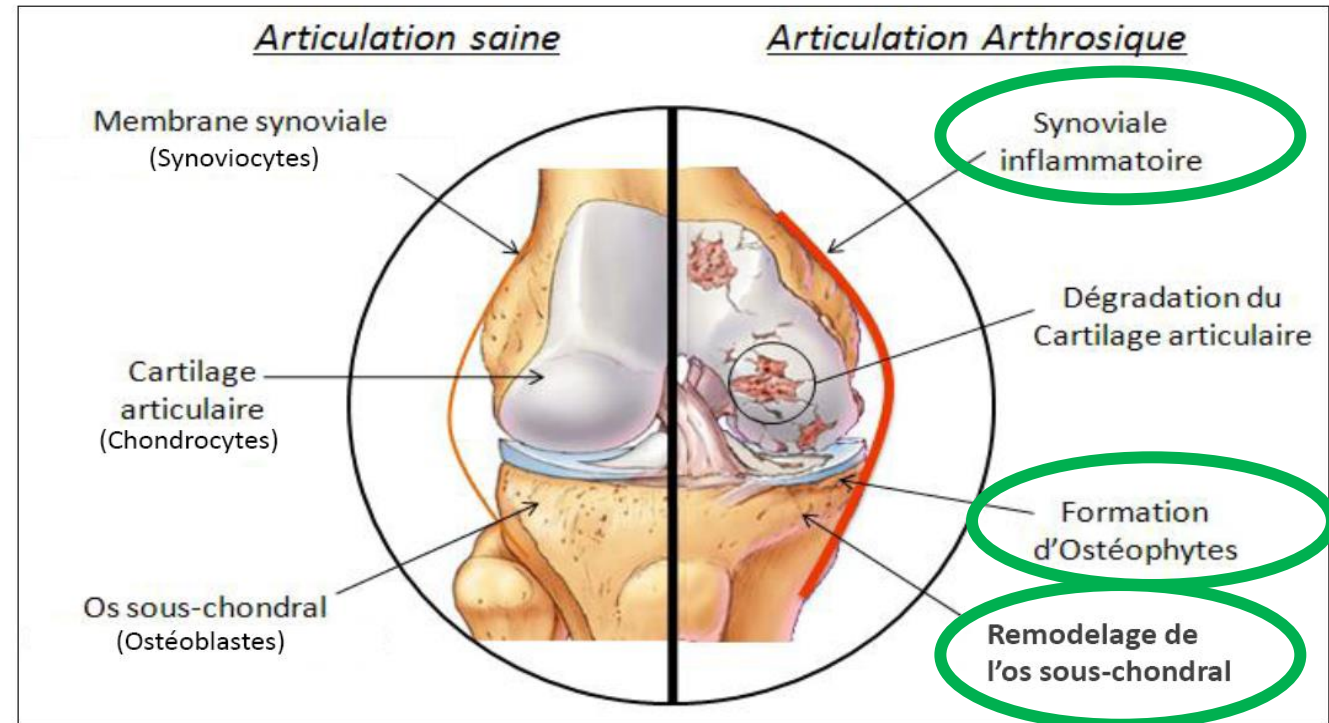
Maladie de l'ensemble des tissus articulaires



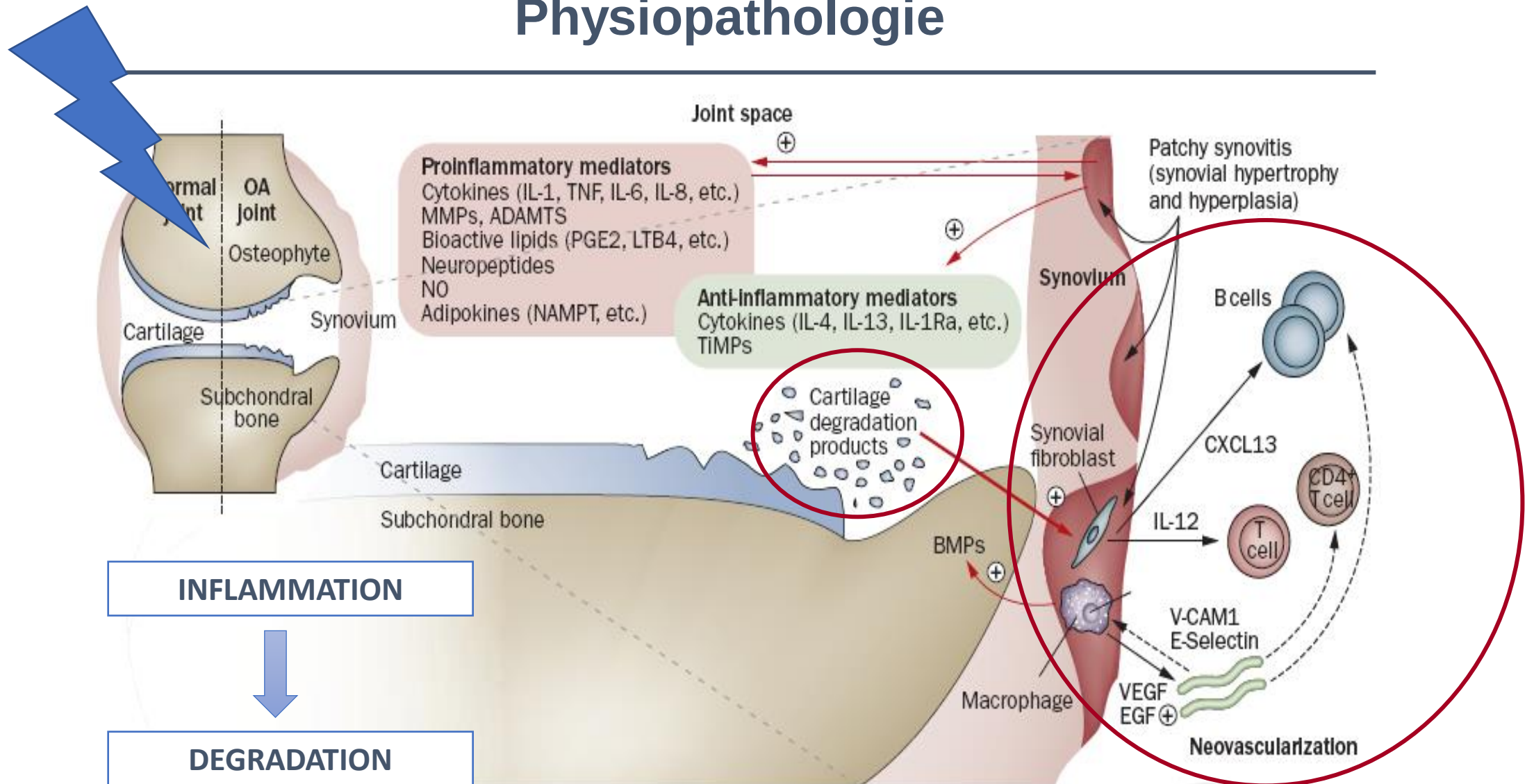
Sain



Arthrose



Physiopathologie



Anomalies de l'os sous-chondral Précoces et Prédictives

Idée reçue : « anomalie osseuse secondaire à l'atteinte du cartilage »



Pre-radiographic MRI findings are associated with onset of knee symptoms: the most study

[Osteoarthritis Cartilage. 2010](#)

M. K. Javaid††*, J. A. Lynch†, I. Tolstykh†, A. Guermazi§, F. Roemer§||, P. Aliabadi§, C. McCulloch†, J. Curtis¶, D. Felson#, N. E. Lane†††, J. Torner|| and M. Nevitt†



Inclusion des patients sans gonarthrose Rx et asymptomatiques aux genoux (n=164)

Lésion médullaire osseuse prédictive de la survenue de douleur du genou

Annals of Internal medicine, 2003

Bone Marrow Edema and Its Relation to Progression of Knee Osteoarthritis

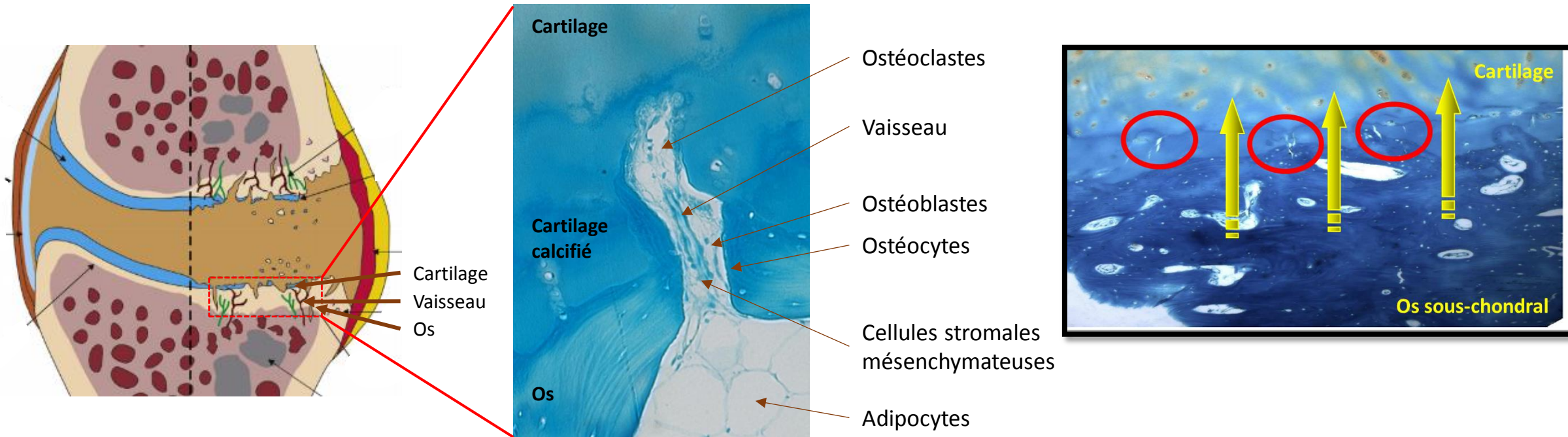
David T. Felson, MD, MPH; Sara McLaughlin, MPH; Joyce Goggins, MPH; Michael P. LaValley, PhD; M. Elon Gale, MD; Sara Totterman, MD; Wei Li, MRA; Catherine Hill, MD, MSc; and Daniel Gale, MD

Table 3. Bone Marrow Edema Lesions and Their Relation to Ipsilateral Radiographic Progression

Variable	Knees with Progression on Side of Lesion, n/n (%)	Adjusted Odds Ratio for All Patients in the Longitudinal Analysis (95% CI)*
Medial progression		
Medial lesion	27/75 (36.0)	6.5 (3.0–14.0)
No medial lesion	12/148 (8.1)	1
Lateral progression		
Lateral lesion	10/40 (25.0)	6.1 (2.2–16.5)
No lateral lesion	10/183 (5.5)	1

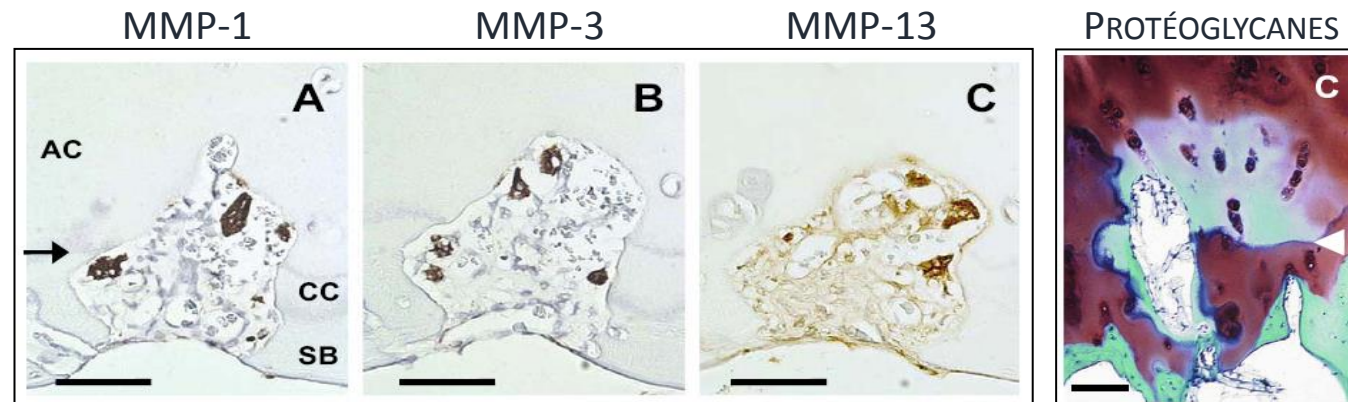
Lésion médullaire osseuse prédictive de la progression structurale

Modifications tissulaires : apparition de microcracks et angiogénèse



Collection personnelle

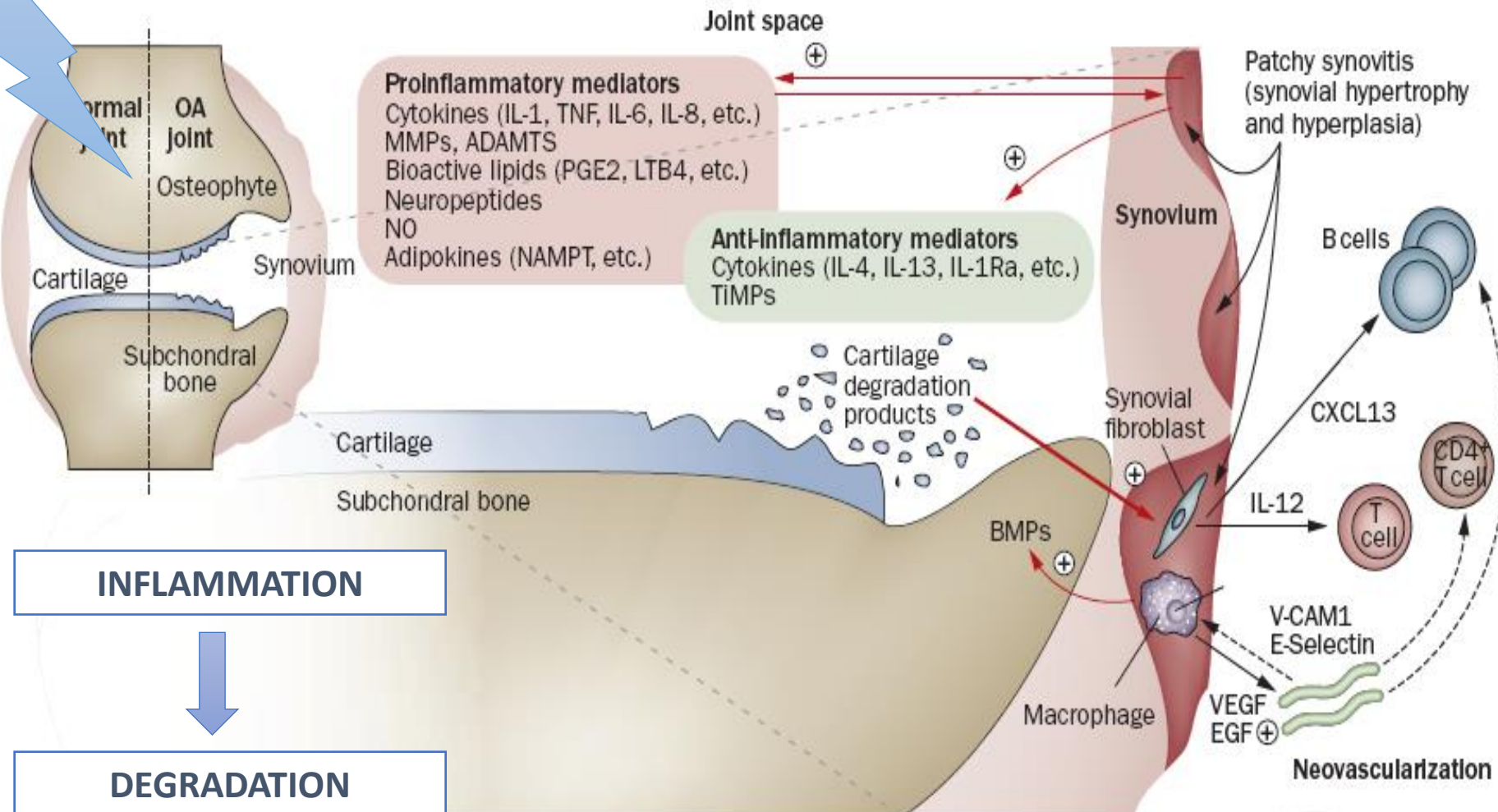
**Passage facilité de
métalloprotéases**



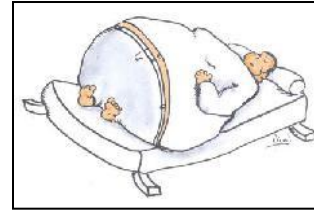
Shibakawa, Osteoarthritis Cartilage. 2005

Quel est le stress initiateur ?

?



Message 2 : Pas une arthrose mais ...des arthroses

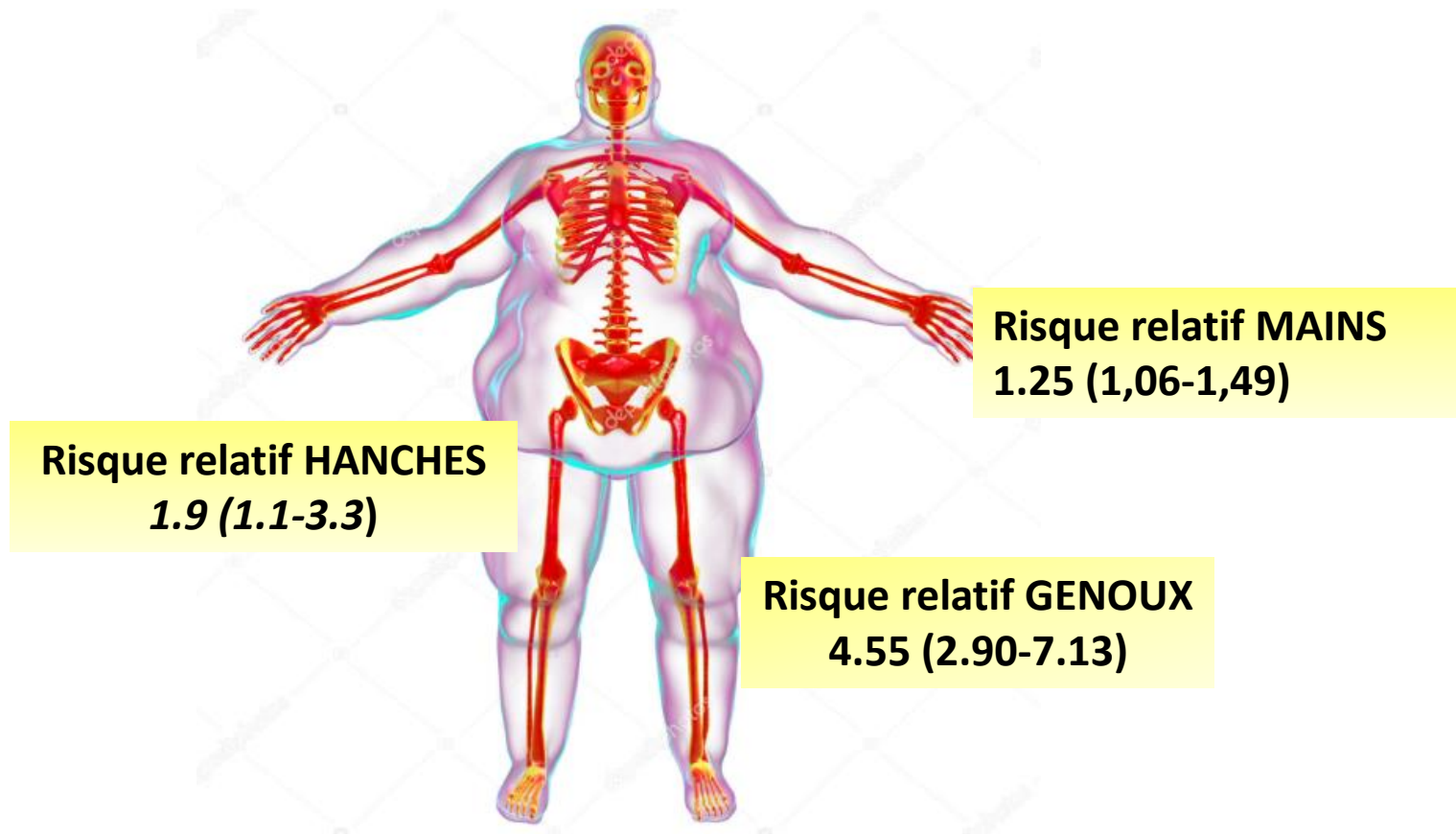


Phénotype clinique d'arthrose	Post-traumatique	Métabolique	Liée au vieillissement
Âge Mécanismes physiopathologiques	Jeune (<45 ans) Stress mécanique	Âge moyen (45–65 ans) Stress mécanique, adipokines, hyperglycémie/AGEs, balance estrogène/progestérone	> 65 ans AGE, sénescence chondrocytaire
Localisations principales	Genou, pouce, cheville, épaule	Genou, main, forme généralisée	Hanche, genou, main
Perspectives thérapeutiques	Protection articulaire, stabilisation articulaire, prévention des chutes, intervention chirurgicale	Perte de poids, contrôle glycémique, contrôle lipidique, traitement hormonal substitutif, blocage des AGEs	Pas d'intervention thérapeutique spécifique
			Blocage des AGEs

AGEs : produits avancés de glycation.

La physiopathologie de l'arthrose peut dépendre des différents phénotypes

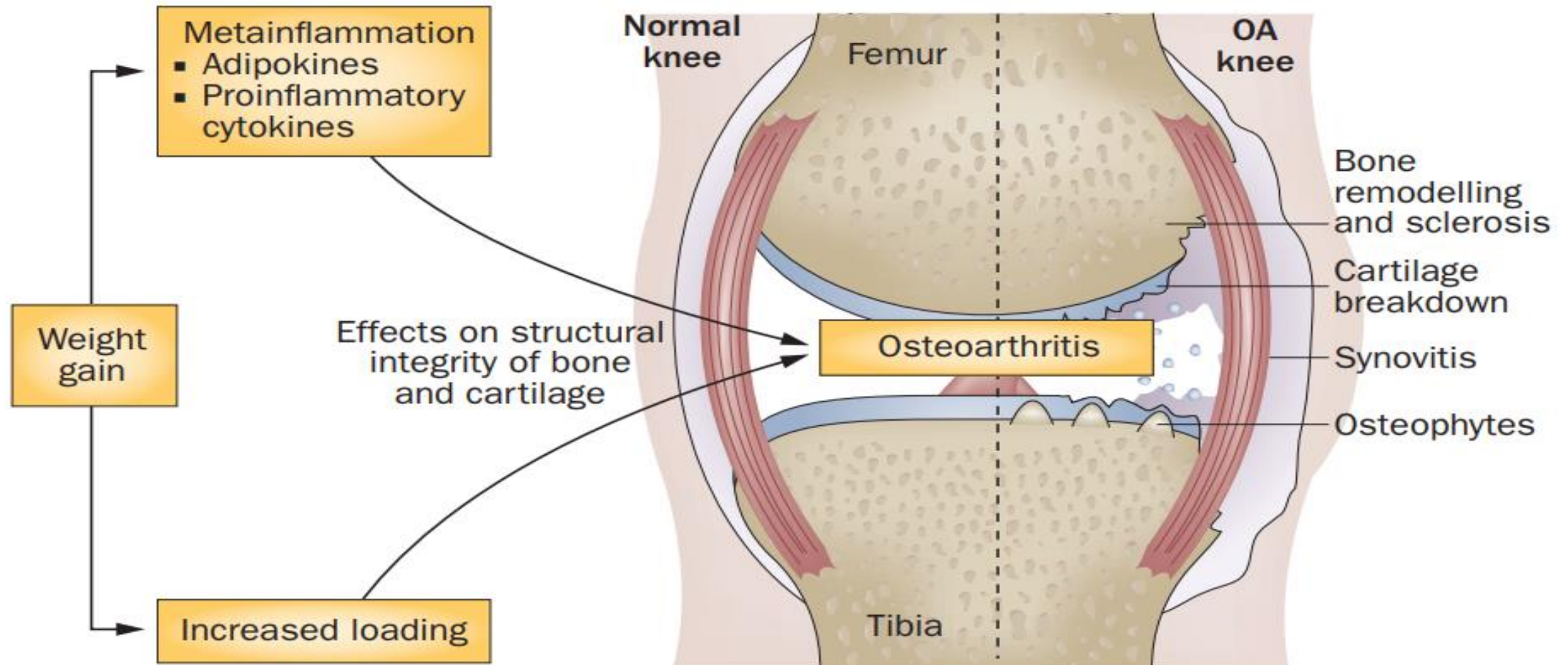
Exemple de l'arthrose associée à l'obésité et au syndrome métabolique



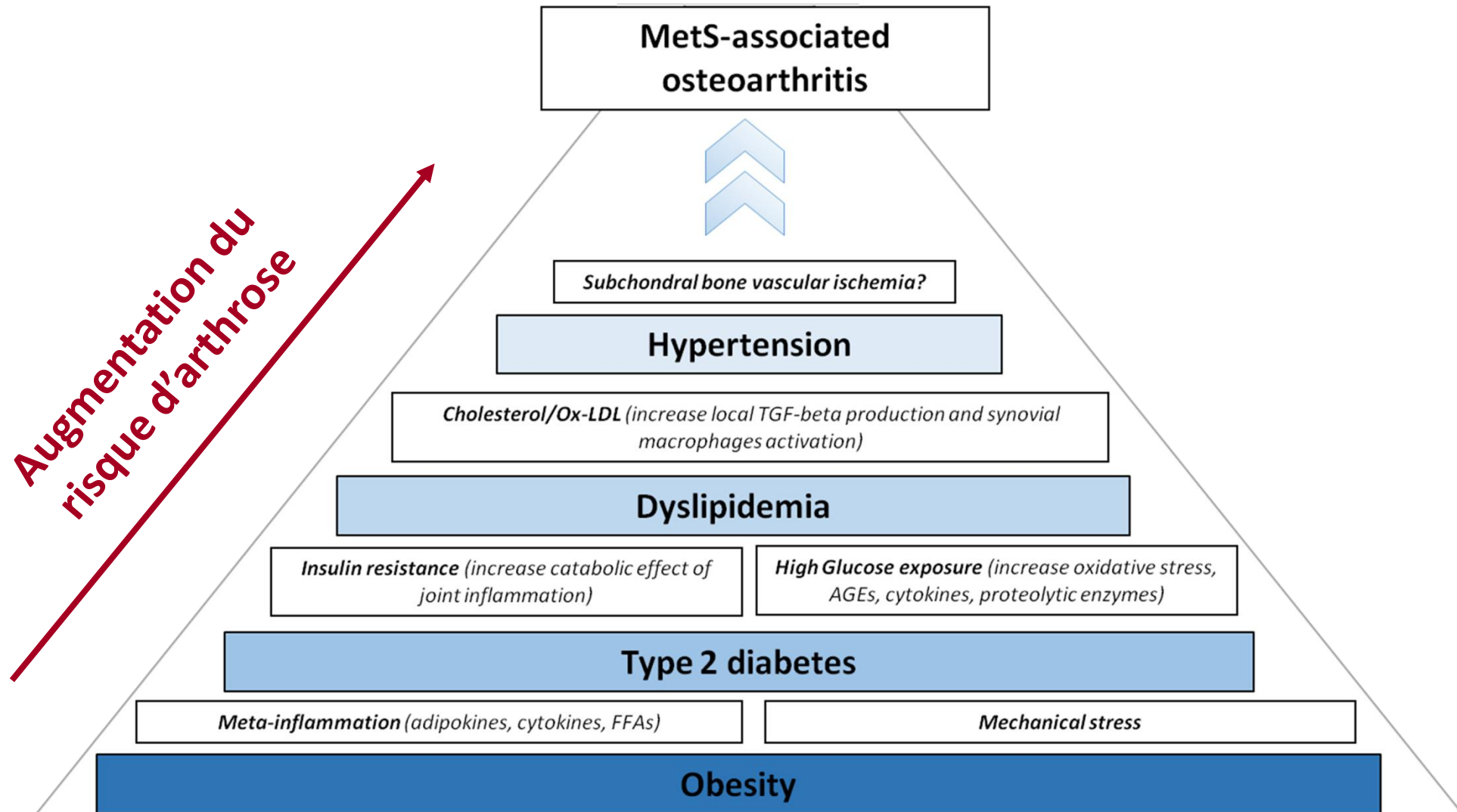
L'arthrose: une maladie mécanique...
Mais aussi une maladie systémique

Yusuf E et al. Ann Rheum Dis 2009
Jiang L et al Int J Rheum Dis. 2016
Zheng H, Chen C, BMJ Open 2015
Niu Arthritis care Res 2009

Mécanismes reliant obésité et arthrose

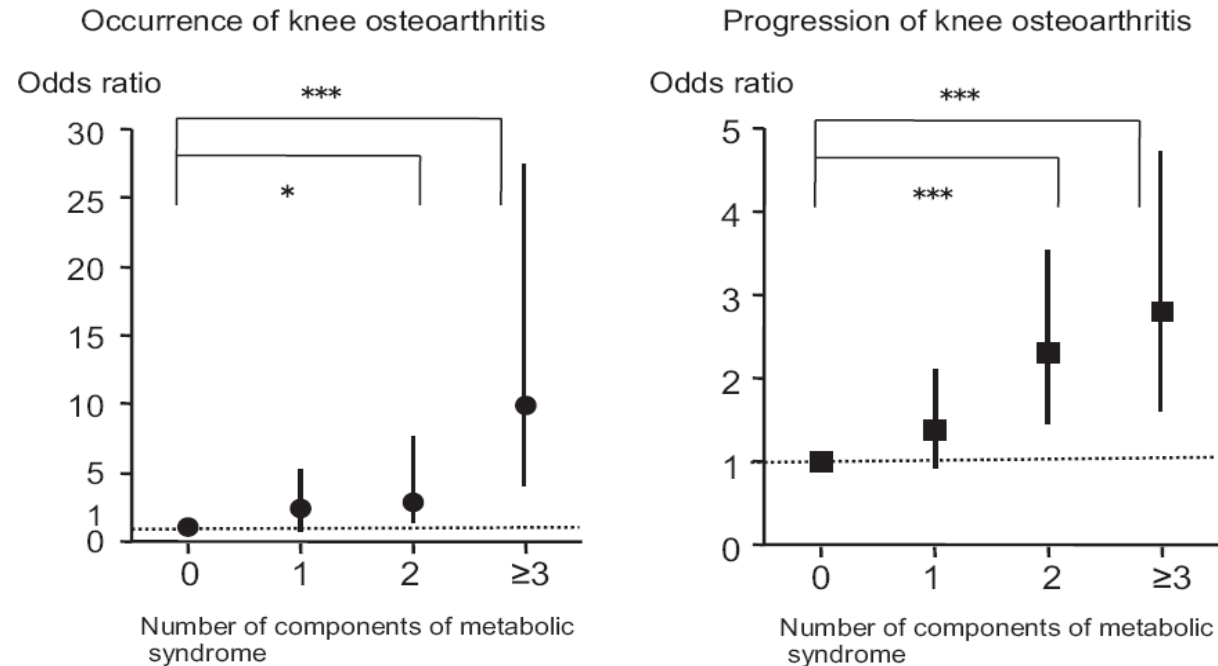


Au-delà de l'arthrose liée à l'obésité: l'arthrose associée aux maladies métaboliques



L'accumulation de paramètres du syndrome métabolique est associé à la gonarthrose

- ROAD study (Research on Osteoarthritis Against Disability)
- N=1384; 3 ans de suivi
- Paramètres du MetS: IMC $\geq$ 25, HTA systolique $\geq$ 13 et/ou diastolique $\geq$ 8,5 cm Hg, dyslipidémie: HDL < 40 mg/dL; intolérance au glucose: HbA1c $\geq$ 5.5%



Ajustement sur âge, sexe, région, tabac, alcool, vélo, ex physique, ATCD trauma genou

Effet cumulatif des paramètres métaboliques (arthrose digitale)

Etude transversale sur la cohorte de Rotterdam
n=3585, 66 ans, 58.4% de femmes

Table 4 Association between concurrent presence of metabolic factors and osteoarthritis of the hand

	Hand OA	
	Mean BMI	Prevalence of hand OA, % OR (95% CI)*
BMI ≤ 27.4 kg/m ² (reference group)	24.4	24.6
BMI > 27.4 kg/m ²	30.2	33.2 1.4 (1.2 to 1.7)
BMI ≤ 27.4 kg/m ² , no diabetes (reference group)	24.3	24.4
BMI > 27.4 kg/m ² +diabetes	30.8	38.2 1.6 (1.0 to 2.4)
BMI ≤ 27.4 kg/m ² , no hypertension (reference group)	24.2	23.2
BMI > 27.4 kg/m ² +hypertension	30.5	35.7 1.5 (1.2 to 2.0)
BMI ≤ 27.4 kg/m ² , no hypertension, no diabetes (reference group)	24.2	22.7
BMI > 27.4 kg/m ² +diabetes+hypertension	31.2	45 2.3 (1.3 to 3.9)

BMI, body mass index; OA, osteoarthritis.

*Adjusted for age, gender and smoking.

Absolute prevalence of hand OA in our study population: 27.5%.

Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis

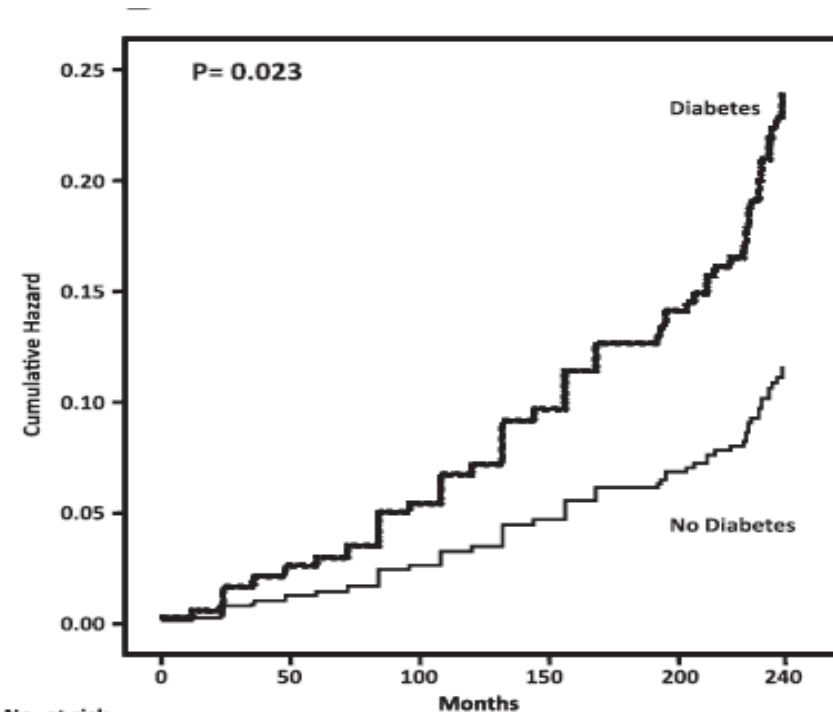
Results from a longitudinal cohort study

GEORG SCHETT, MD¹
ARNDT KLEYER, MD¹
CARLO PERRICONE, MD²
ENIJAD SAHINBEGOVIC, MD¹
ANNAMARIA IAGNOCIO^{1, 2}
JOCHEN ZWERINA, MD¹

ROLANDO LORENZINI, MD^{3,4}
FRANZ ASCHENBRENNER, MD^{3,4}
FRANCIS BERENBAUM, MD⁵
MARIA-ANTONIETTA D'AGOSTINO, MD⁶
JOHANN WILLEIT, MD⁷
STEFAN KIECHL, MD⁷

L'arthrose est plus sévère chez les diabétiques de type 2

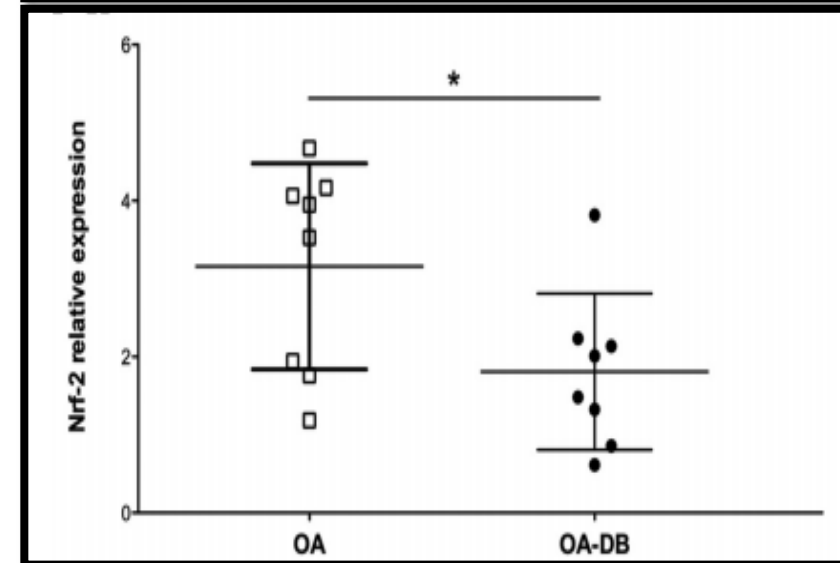
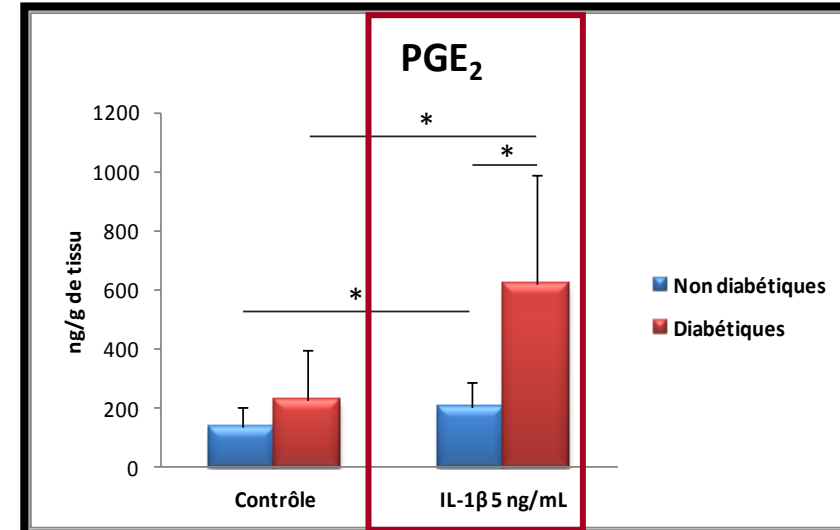
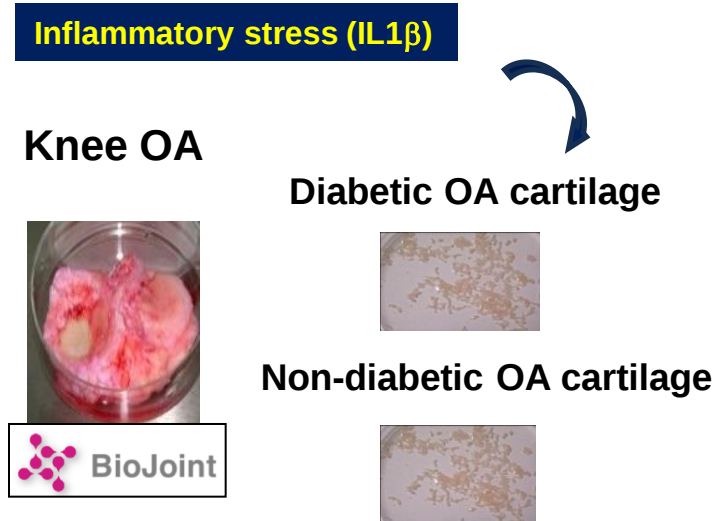
- Cohorte de 927 patients suivis 20 ans 1990-2010
- Risque cumulatif de PTG ou PTH entre 1990 et 2010 en fonction du statut diabétique/non diabétique ($p = 0.023$)



Risque relatif de recours à l'arthroplastie chez les diabétiques = 2.08 (1.09-3.95)

Ajustement sur: âge, sexe, ATCD arthroplastie, IMC, VCAM, statut social, tabac, alcool, activité physique, uricémie, créatininémie, LDL cholestérol, CRPus, ferritinémie

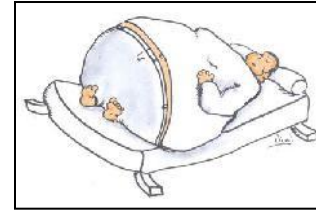
Les cartilages arthrosiques de patients diabétiques réagissent plus au stress inflammatoire que les cartilages arthrosiques des non diabétiques



Laiguillon, Courties et al, Osteoarthritis Cartilage 2015

Vaamonde-Garcia, Courties et al, J Biol Chem 2017

Message 2 : Pas une arthrose mais ...des arthroses



Phénotype clinique d'arthrose	Post-traumatique	Métabolique	Liée au vieillissement
Âge Mécanismes physiopathologiques	Jeune (<45 ans) Stress mécanique	Âge moyen (45–65 ans) Stress mécanique, adipokines, hyperglycémie/AGEs, balance estrogène/progestérone	> 65 ans AGE, sénescence chondrocytaire
Localisations principales	Genou, pouce, cheville, épaule	Genou, main, forme généralisée	Hanche, genou, main
Perspectives thérapeutiques	Protection articulaire, stabilisation articulaire, prévention des chutes, intervention chirurgicale	Perte de poids, contrôle glycémique, contrôle lipidique, traitement hormonal substitutif, blocage des AGEs	Pas d'intervention thérapeutique spécifique Blocage des AGEs

AGEs : produits avancés de glycation.

Autres facteurs de risque ??

Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century

Ian J. Wallace^a, Steven Worthington^b, David T. Felson^c, Robert D. Jurmain^d, Kimberly T. Wren^e, Heli Maijanen^f, Robert J. Woods^g, and Daniel E. Lieberman^{a,1}

^aDepartment of Human Evolutionary Biology, Harvard University, Cambridge, MA 02138; ^bInstitute for Quantitative Social Science, Harvard University, Cambridge, MA 02138; ^cClinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118; ^dDepartment of Anthropology, San Jose State University, San Jose, CA 95192; ^eDepartment of Anthropology, University of Tennessee, Knoxville, TN 37996; ^fLaboratory of Archeology, University of Oulu, Oulu 90014, Finland; and ^gBattelle Memorial Institute, Natick, MA 01760

U.S. EDITION ▼ Wed, Aug 30, 2017

Newsweek

U.S.

World

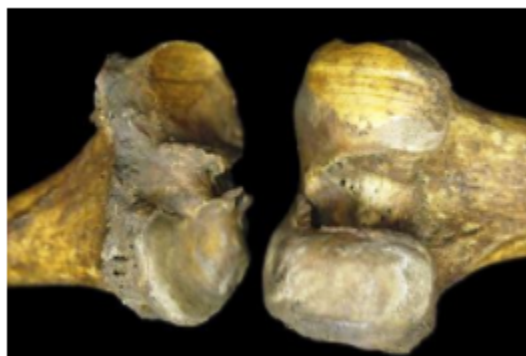
Business

Tech & Science

Culture

Sports

Opinion



TECH & SCIENCE

Aging and Weight Cannot Explain Drastic Rise in Knee Arthritis Since 1950, Study Shows

New research shows that knee **osteoarthritis**, a painful and disabling condition in which cartilage ... analyzed the wear and tear on the knee joint. Those with knee **osteoarthritis** were relatively easy to spot, ... studied the bones of ancient people to arrive at their findings that knee **osteoarthritis** has doubled in ...

MOST READ

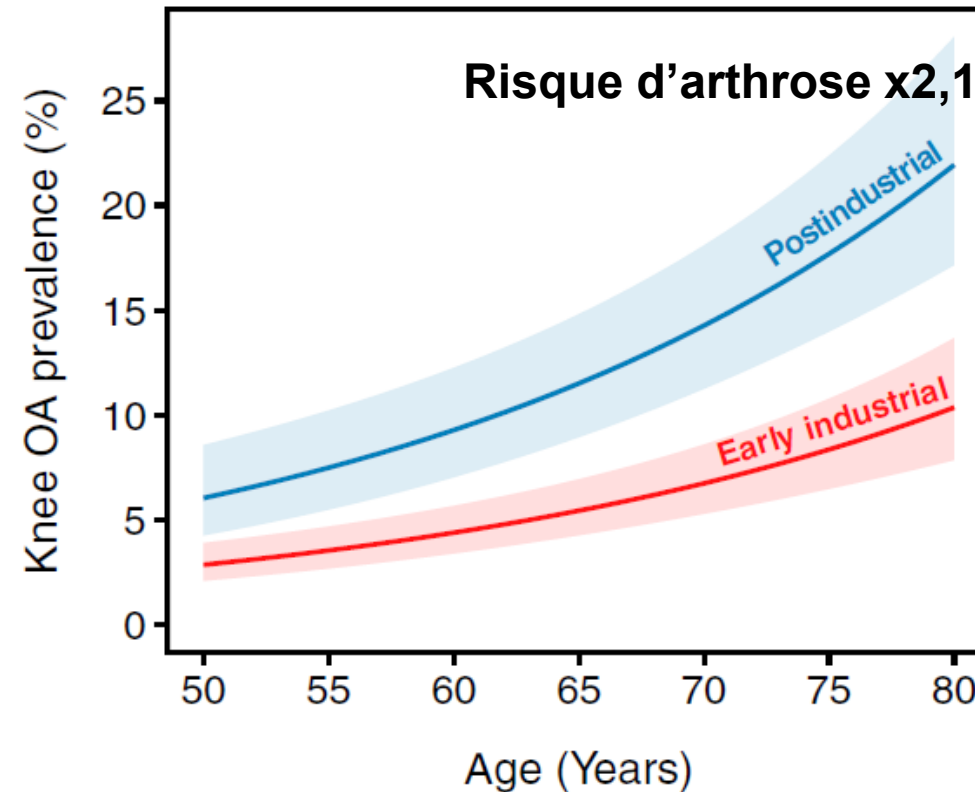
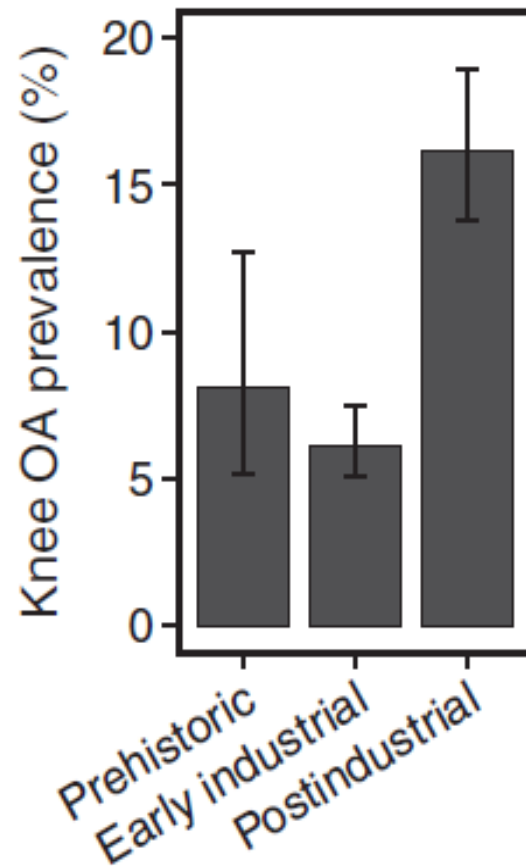
Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century

Ian J. Wallace^a, Steven Worthington^b, David T. Felson^c, Robert D. Jurmain^d, Kimberly T. Wren^e, Heli Maijanen^f, Robert J. Woods^g, and Daniel E. Lieberman^{a,1}

^aDepartment of Human Evolutionary Biology, Harvard University, Cambridge, MA 02138; ^bInstitute for Quantitative Social Science, Harvard University, Cambridge, MA 02138; ^cClinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118; ^dDepartment of Anthropology, San Jose State University, San Jose, CA 95192; ^eDepartment of Anthropology, University of Tennessee, Knoxville, TN 37996; ^fLaboratory of Archeology, University of Oulu, Oulu 90014, Finland; and ^gBattelle Memorial Institute, Natick, MA 01760

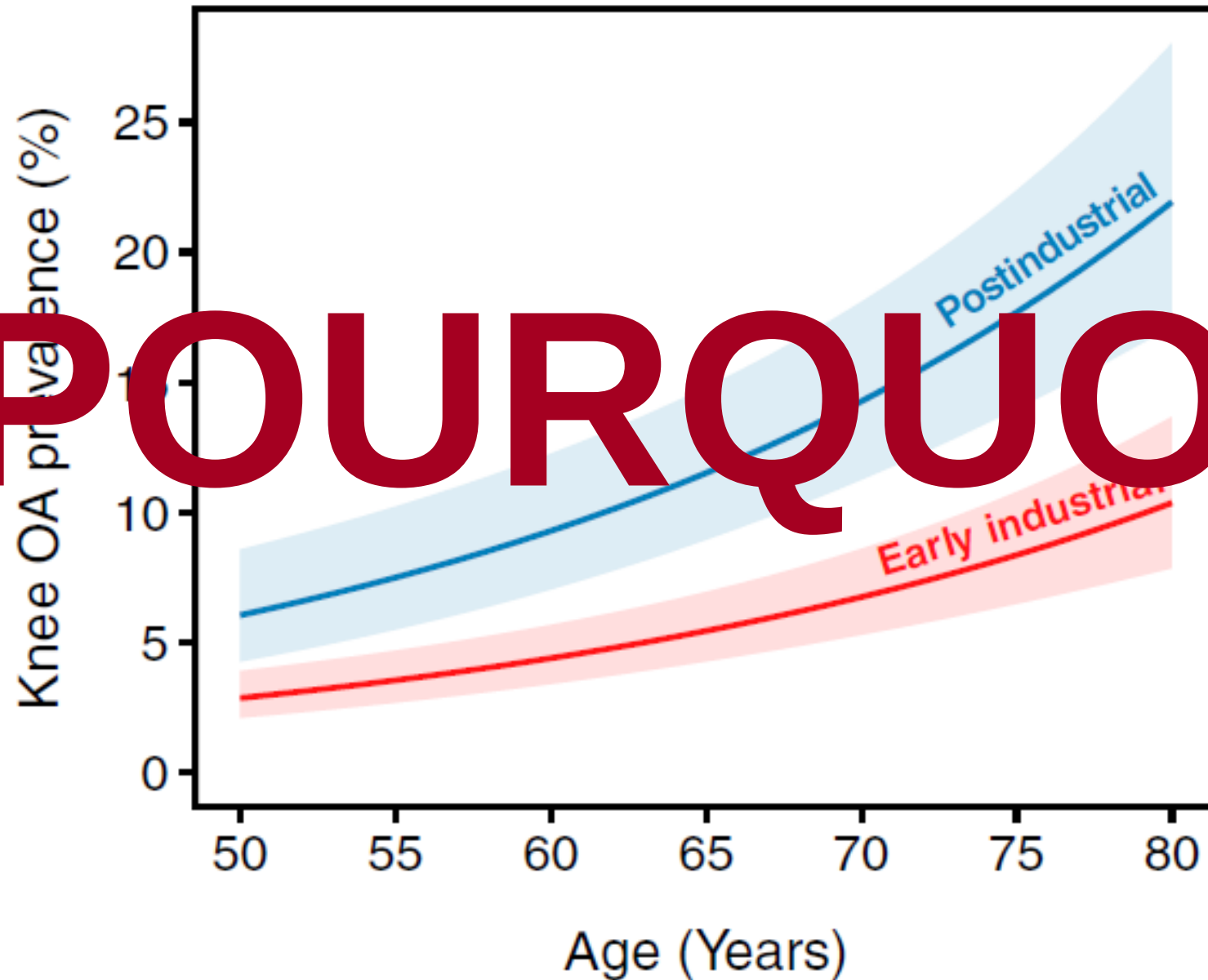
- **Squelettes de cadavres âgés de plus de 50 ans avec IMC disponible au moment du décès : n=1584**
 - Ère pré-industrielle: décès entre 1905 et 1940 (n=1334)
 - Ère post-industrielle: décès entre 1976 et 2015 (n=544)
- **Étude de squelettes de l'ère préhistorique chasseurs-cueilleurs (6000-300 BP) et premiers fermiers (900-300 BP) > 50 ans, n=176**
- **Arthrose des genoux: diagnostic macroscopique sur mise à nu de l'os sous-chondral**

Prévalence de la gonarthrose depuis les temps préhistoriques

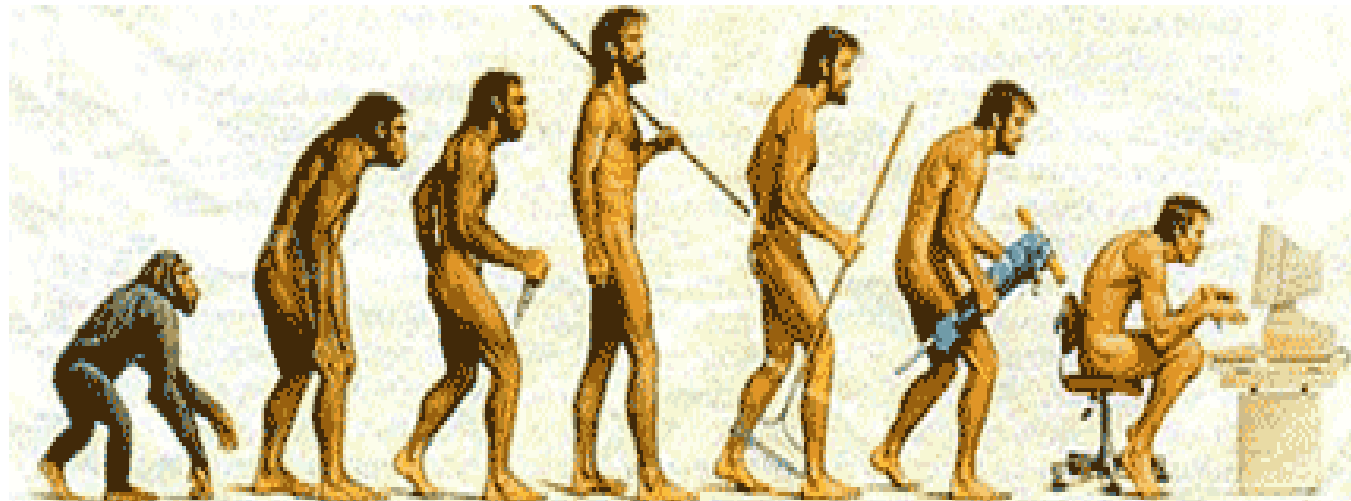
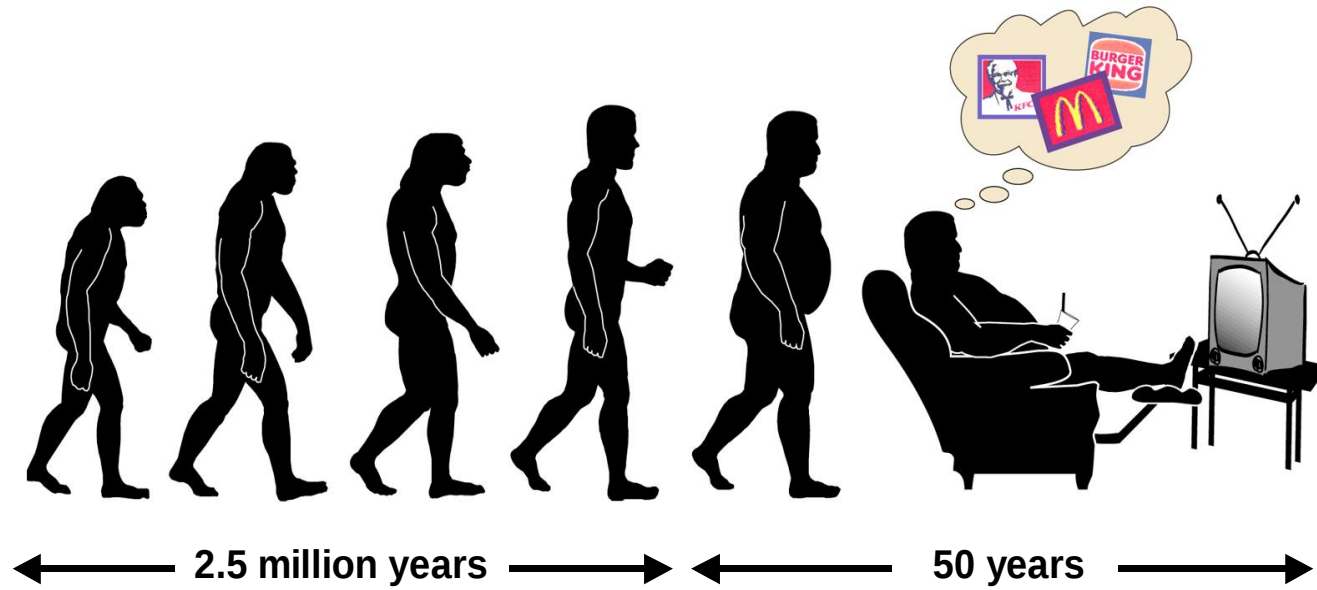


contrôlée sur l'IMC, le sexe et l'ethnie

POURQUOI?



SEDENTARITE: LA « SITTING DISEASE »



L'immobilisation est nocive pour nos articulations

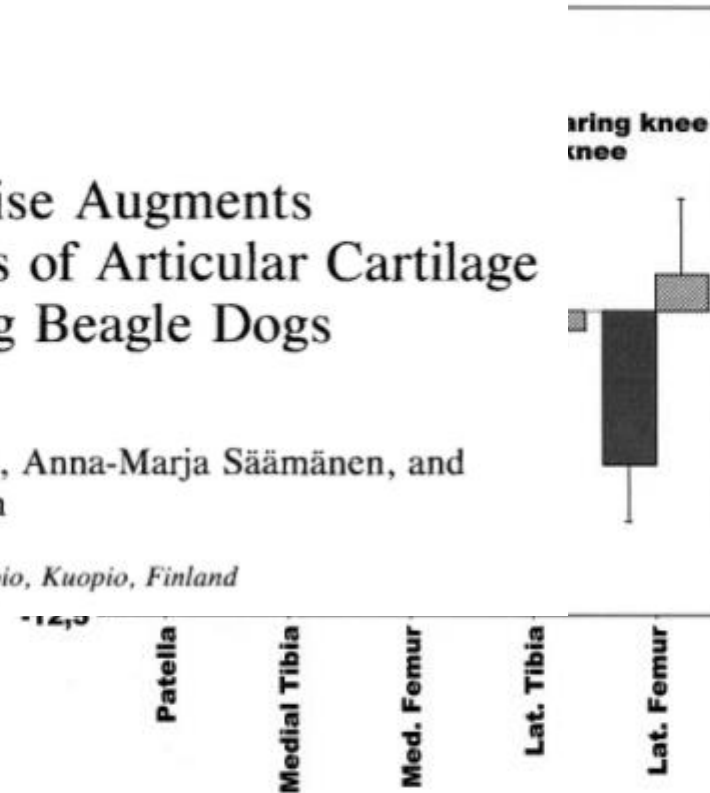
- 20 |
che
pat
- IRM
- 7 se
(ma
- IRM
- Per
imr
quadricipitale IRM)

Journal of Orthopaedic Research
6:188–195, Raven Press, Ltd., New York
© 1988 Orthopaedic Research Society

Moderate Running Exercise Augments Glycosaminoglycans and Thickness of Articular Cartilage in the Knee Joint of Young Beagle Dogs

Ilkka Kiviranta, Markku Tammi, Jukka Jurvelin, Anna-Marja Säämänen, and
Heikki J. Helminen

Department of Anatomy, University of Kuopio, Kuopio, Finland



Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity

Eric M. Schott,^{1,2} Christopher W. Farnsworth,^{1,2} Alex Grier,³ Jacquelyn A. Lillis,³ Sarah Soniwala,^{1,4} Gregory H. Dadourian,⁵ Richard D. Bell,^{1,2} Madison L. Doolittle,^{1,2} David A. Villani,^{1,2} Hani Awad,^{1,5} John P. Ketz,^{1,6} Fadia Kamal,^{1,6} Cheryl Ackert-Bicknell,^{1,6} John M. Ashton,³ Steven R. Gill,⁷ Robert A. Mooney,^{1,2} and Michael J. Zuscik^{1,6}

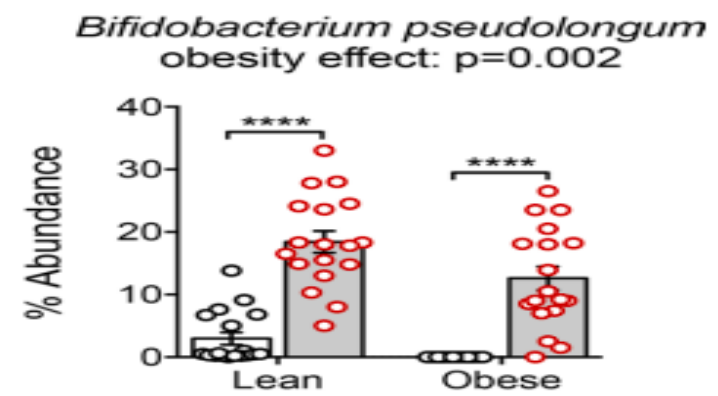
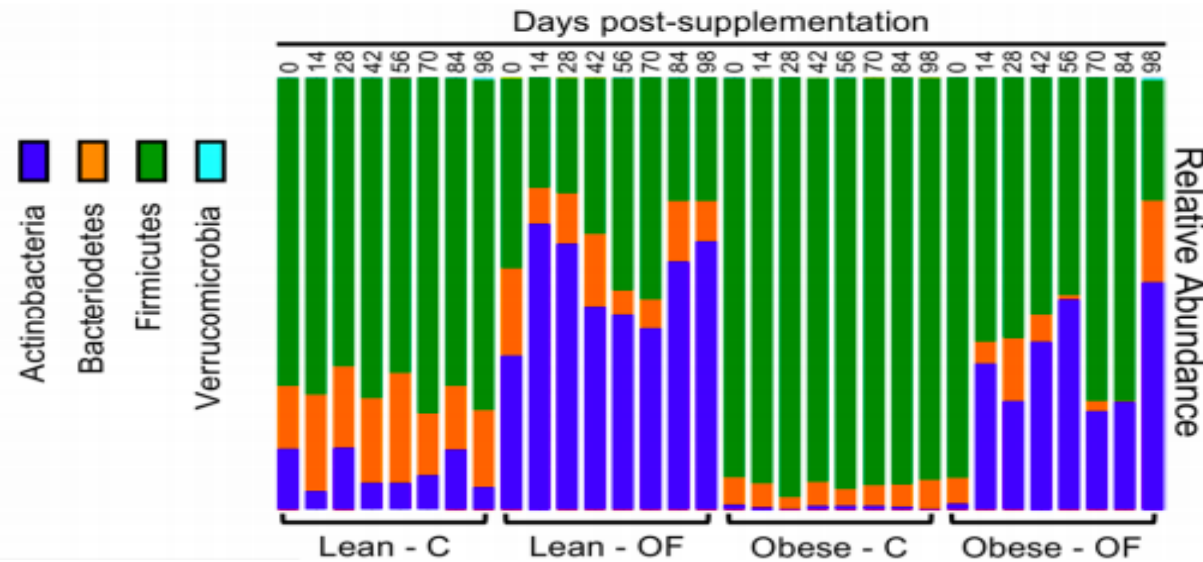
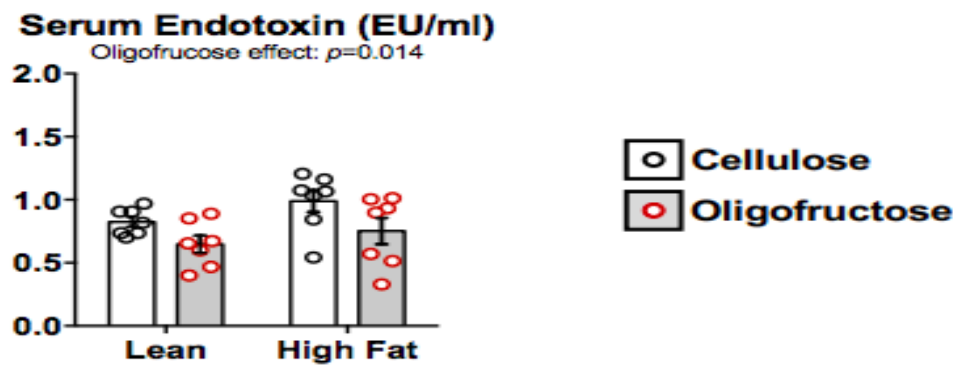
¹Center for Musculoskeletal Research, ²Department of Pathology & Laboratory Medicine, and ³Genomics Research Center, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA. ⁴Department of Biology and ⁵Department of Biomedical Engineering, University of Rochester, Rochester, New York, USA. ⁶Department of Orthopaedics & Rehabilitation and ⁷Department of Microbiology & Immunology, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA.

Fibres alimentaires et dysbiose: de nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'arthrose liée à l'obésité?

Souris soumises à régime pauvre (Lean) et riche en graisse (rendues obèses) traitées 17 Semaines à une fibre probiotique indigérable oligofructose (OF) ou à de la cellulose (contrôle)

1. OF tend à réprimer la dysbiose induite par l'obésité:
- OF diminue Firmicutes
 - OF augmente les Actinobacteries, perdue chez les souris obèses et notamment , *B. pseudolongum* (anti-inflammatoire)

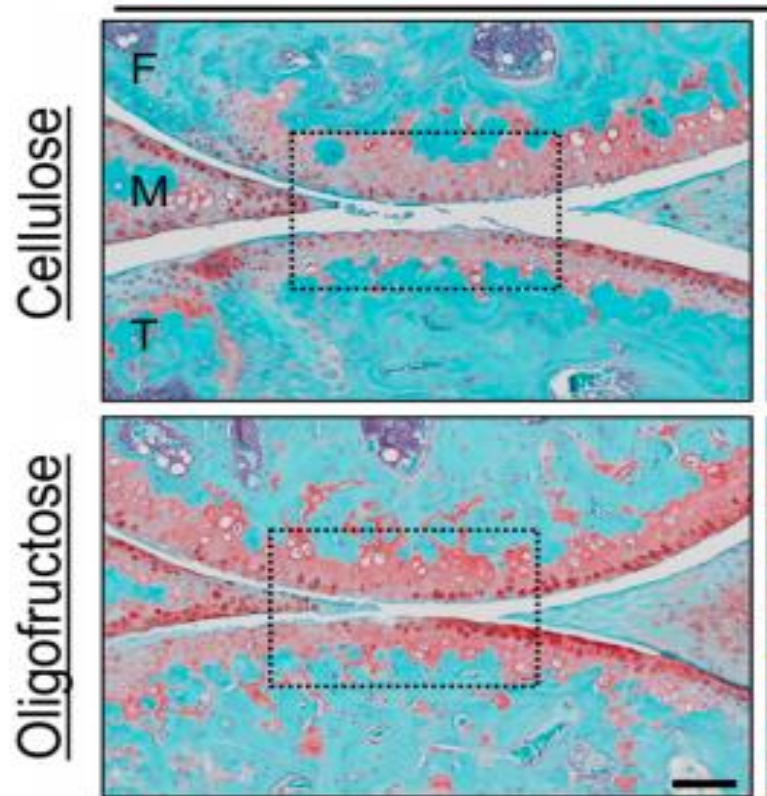
2. OF améliore l'intégrité de la barrière intestinale et diminue le taux d'endotoxine sérique



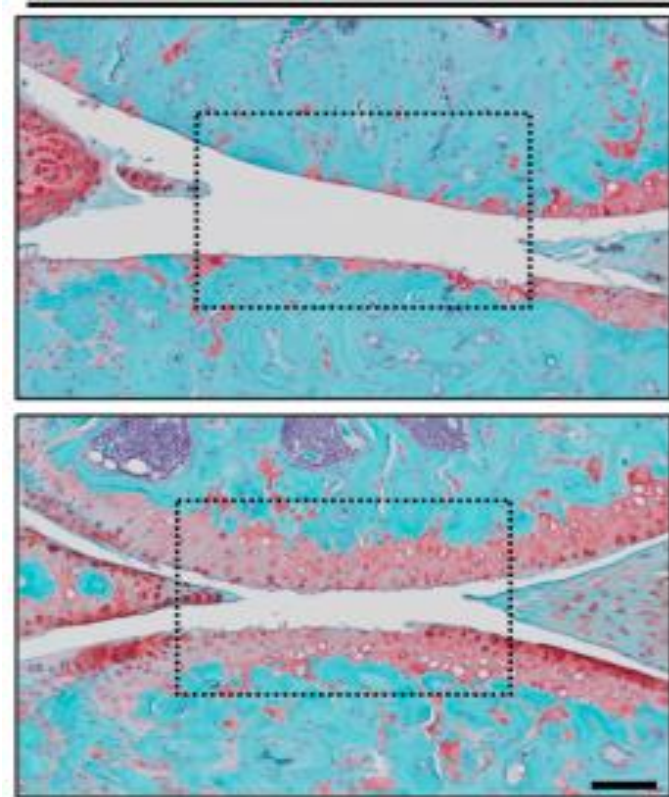
Fibres alimentaires et dysbiose: de nouvelles perspectives thérapeutiques dans l'arthrose liée à l'obésité?

Souris Normales DMM

Souris obèses DMM

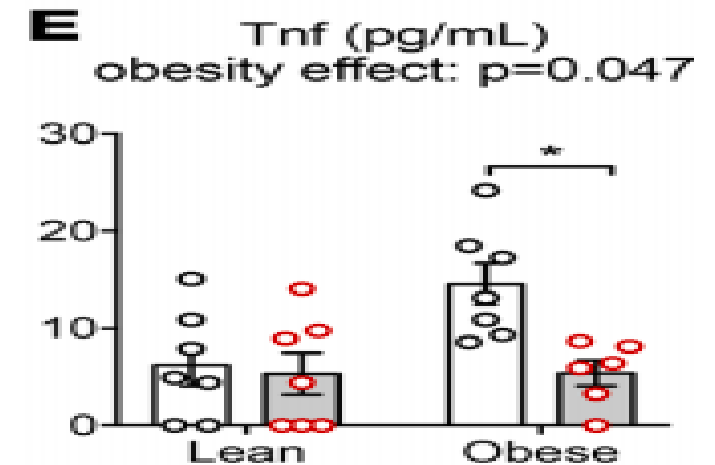


Peu d'effet de l'oligofructose sur l'arthrose chez les souris normales opérées



Effet protecteur de l'OF chez les souris obèses opérées

Effet de l'oligofructose Sur « l'inflammation métabolique »



Partie I:

Physiopathologie et avancées

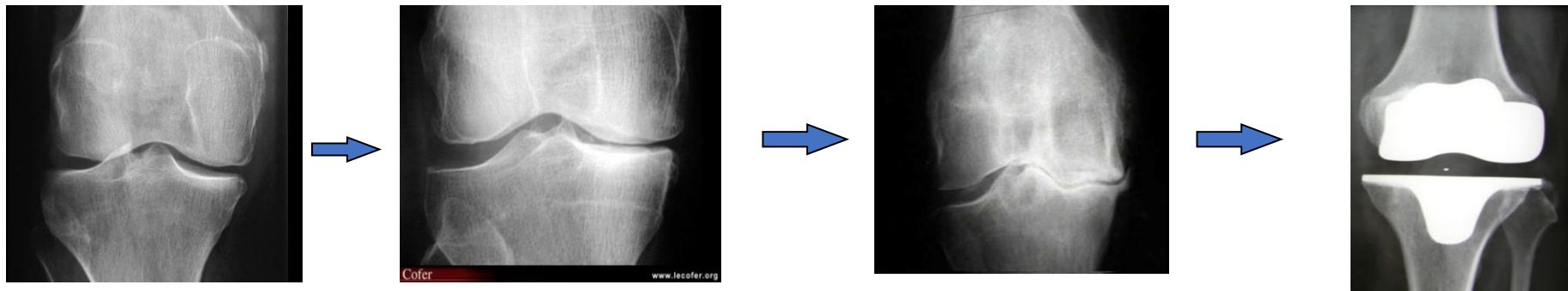
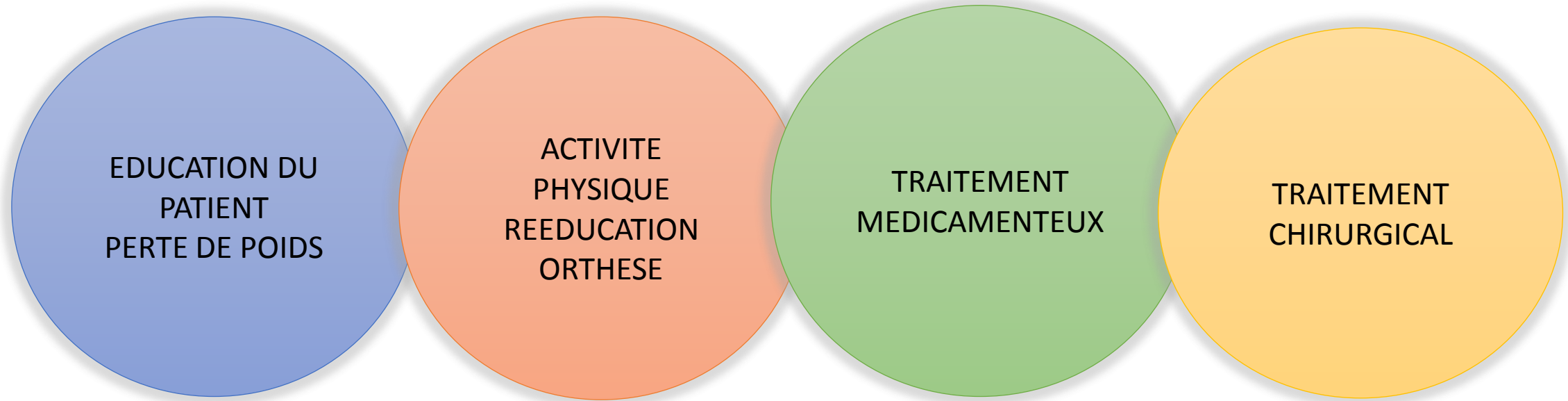
3 MESSAGES

1. **L'arthrose n'est pas une maladie isolée du cartilage mais implique l'ensemble des tissus articulaires même précocement**
2. **La physiopathologie dépend des facteurs de risque impliqués**
3. **Le surpoids/ l'obésité et le vieillissement n'explique pas l'ensemble des cas d'arthrose: autres FDR à découvrir (microbiote, environnement ?)**

Partie II:

Traitements médicamenteux

Prise en charge globale et multidisciplinaire



Traitements médicamenteux dans la gonarthrose



2000: Recommandations EULAR (*A Pendleton, Ann Rheum Dis, 2000*)

2008 : Recommandations NICE (*Conaghan PG, BMJ, 2008*), revues en 2017

2012 : Recommandations ACR (Hochberg MC, Arthritis Care res, 2012)

2013: Recommandations AAOS (*Jevsevar DS, J Am Acad Orthop Surg, 2013*)

2014 : Recommandations OARSI (McAlindon TE, Osteoarthritis Cartilage, 2014)

**2018 : Recommandations Société Française de Rhumatologie A VENIR >>
congrès 12/2018 , publication 2019 (coordonnées par Pr Jérémie Sellam)**

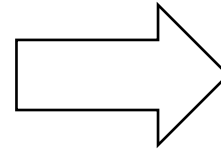
Traitements médicamenteux dans la gonarthrose

OBJECTIF : Traiter le symptôme douleur et raideur afin d'améliorer la fonction

A ce jour : pas d'objectif structural

TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

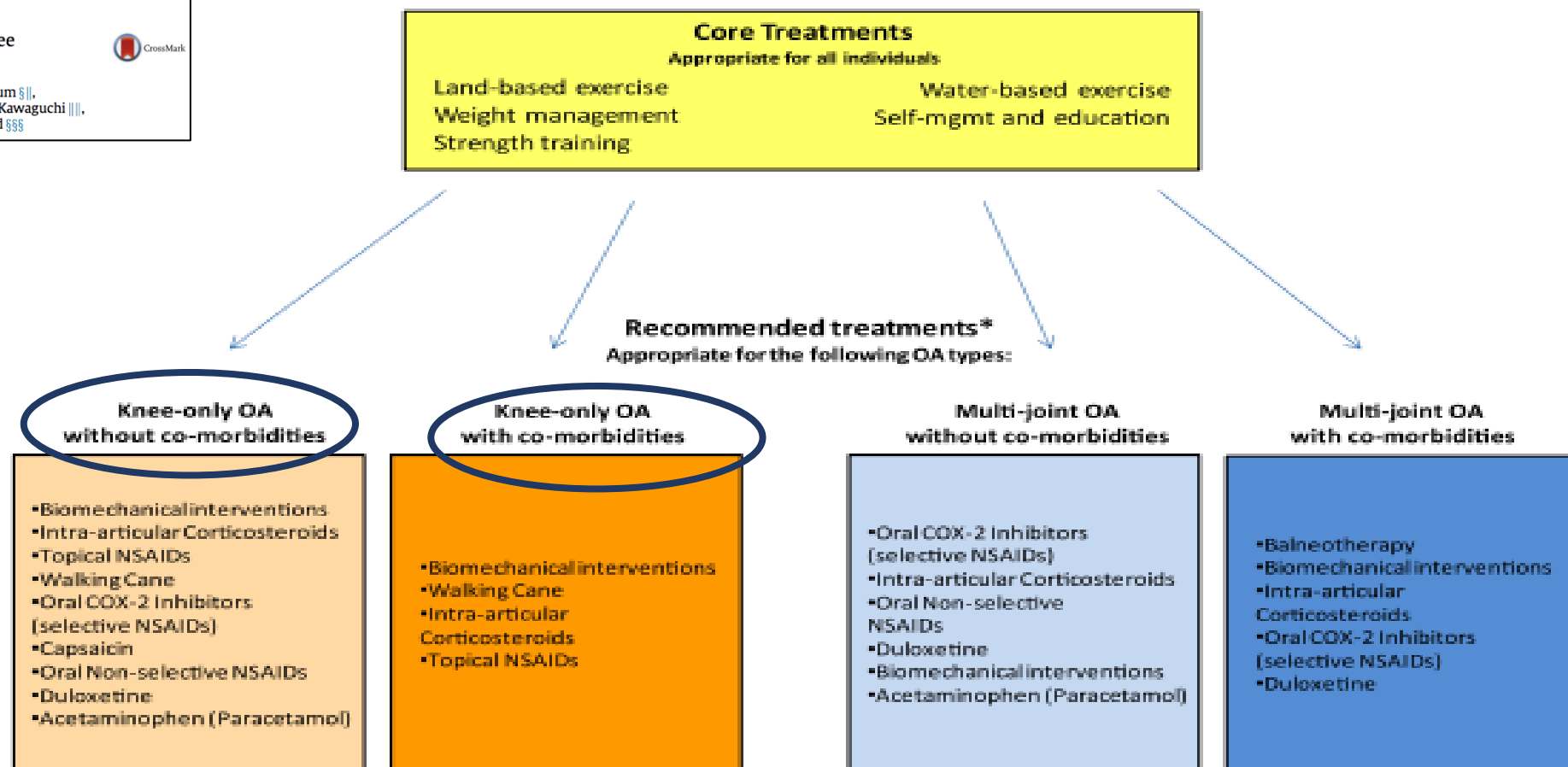
1. Antalgiques (I, II, III)
2. AINS per os et topiques
3. Anti arthrosiques d'action lente
4. TTT locaux intraarticulaires (stéroïdes, acide hyaluronique)



1. Comorbidités des patients arthrosiques (profil dysmétabolique)
2. Déremboursement AH
3. Manque d'efficacité – Fort effet placebo (environ 30%)



OARSI Guidelines for the Non-surgical Management of Knee OA



* OARSI also recommends referral for consideration of open orthopedic surgery if more conservative treatment modalities are found

Effet-taille	Effet traitement
<0,2	Infime
0,2 à 0,5	petit
0,5 à 0,8	modéré

Traitements médicamenteux dans la gonarthrose

Paracétamol : faible effet taille

Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies

Emmert Roberts,¹ Vanessa Delgado Nunes,² Sara Buckner,² Susan Latchem,² Margaret Constanti,² Paul Miller,² Michael Doherty,³ Weiya Zhang,³ Fraser Birrell,⁴ Mark Porcheret,⁵ Krysia Dziedzic,⁶ Ian Bernstein,^{7,8} Elspeth Wise,⁹ Philip G Conaghan¹⁰

Study name	Study site	Study design	n	Duration of follow-up (maximum) (years)	Participants	Measure of effect	Outcomes	Exposure (no-use versus:)	Results
Outcomes								Exposure (no-use versus:)	Results
Cardiovascular AEs (confirmed or probable non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, fatal coronary heart disease or fatal stroke)								1–4 days/month use	0.98 (0.84 to 1.14)
								5–14 days/month use	1.09 (0.91 to 1.30)
								15–21 days/month use	1.22 (0.95 to 1.56)
								>22 days/month use	1.35 (1.14 to 1.59)
Incidence of hypertension								1–4 days/month use	1.19 (1.04 to 1.36)
								5–14 days/month use	1.37 (1.15 to 1.64)
								15–21 days/month use	1.62 (1.22 to 2.16)
								>22 days/month use	2.00 (1.52 to 2.62)

Estimated Effect Size for Pain (SMD): 0.18 (0.11-0.25)

Roberts et al Ann Rheum Dis. 2016 Mar;75(3):552-9

Effet-taille	Effet traitement
<0,2	Infime
0,2 à 0,5	petit
0,5 à 0,8	modéré
0,8 à 1,2	important
>1,2	très important

Traitements médicamenteux dans la gonarthrose

AINS: efficacité

Inhibiteurs sélectifs de cyclo-oxygénase 2 (COX2)

Moindre risque DIGESTIF

Celecoxib 100 mg*2 par jour

Etoricoxib 30mg*2 mg par jour

Estimated Effect Size for Pain (SMD): 0.44 (0.33-0.55)

Inhibiteurs de COX non sélectifs (COX 1 et 2)

Naproxen : 550mg par jour (ou 250*2/jour) *moindre risque cardiovasculaire*

Diclofenac : 100 à 150 mg/jour

Ketoprofène : 100 mg *2 par jour

Ibuprofène 200 mg *3 par jour

Piroxicam 10 mg *2 par jour

Estimated Effect Size for Pain (SMD): 0.37 (0.26-0.49)

(Inhibiteurs de COX1 : aspirine à dose faible)

Règles de bon usage des AINS (ANSM)

Tous les AINS sont **contre-indiqués** en particulier en cas de :

- ulcère gastro-duodéal évolutif,
- antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectifs),
- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
- insuffisance cardiaque sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- grossesse (voir ci-dessous).

Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier :

Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

- **cardiopathie ischémique avérée,**
- **artériopathie périphérique,**
- **antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire).**

L'étoricoxib est également contre-indiqué en cas d'**hypertension artérielle non contrôlée.**

AINS : comment choisir ?

Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials

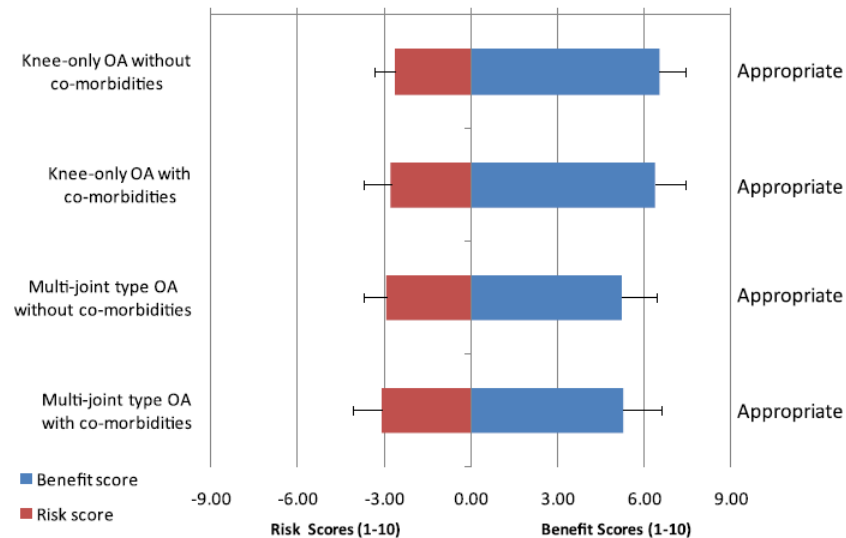
*Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration**

1. DOSE LA PLUS FAIBLE
2. DUREE LA PLUS COURTE
3. AINS TOPIQUES MOINS DE TOXICITE GI et RENALE
4. BALANCE ENTRE RISQUE CVD ET RISQUE GI

Intra-articulaire : Corticoïdes



Corticoïdes



- **CT intra-articulaire > placebo à 1 semaine : NNT = 3**
- **Efficacité maintenue à 2 et 3 semaines mais pas à 24 semaines**

- Betaméthasone (Diprostène®) : PEU ATROPHIANT
- Triamcinolone (hexacétonide Hexatrione® ou acétonide Kenacort®) : RISQUE ATROPHIE – INTRA-ARTICULAIRE
- Prednisolone acétate (Hydrocortancyl®) : PLUTÔT RACHIS
- ~~Cortivazol (Altim®)~~

Répétition :

- Délai de 4 à 6 semaines
- Si échec avec repères cliniques, préférez sous repérage écho / scopie
- Pas plus de 3 par an par site si possible

SURTOUT SI EPANCHEMENT



Traitements médicamenteux dans la gonarthrose

Intra-articulaire : Acide hyaluronique

- ✓ « Résultats considérés comme inconsistants » dans les dernières recommandations au vu notamment d'une des dernières méta-analyses
- ✓ DEREMBOURSES DEPUIS DECEMBRE 2017 EN France (minimum 60 euros)

Estimated Effect Size for

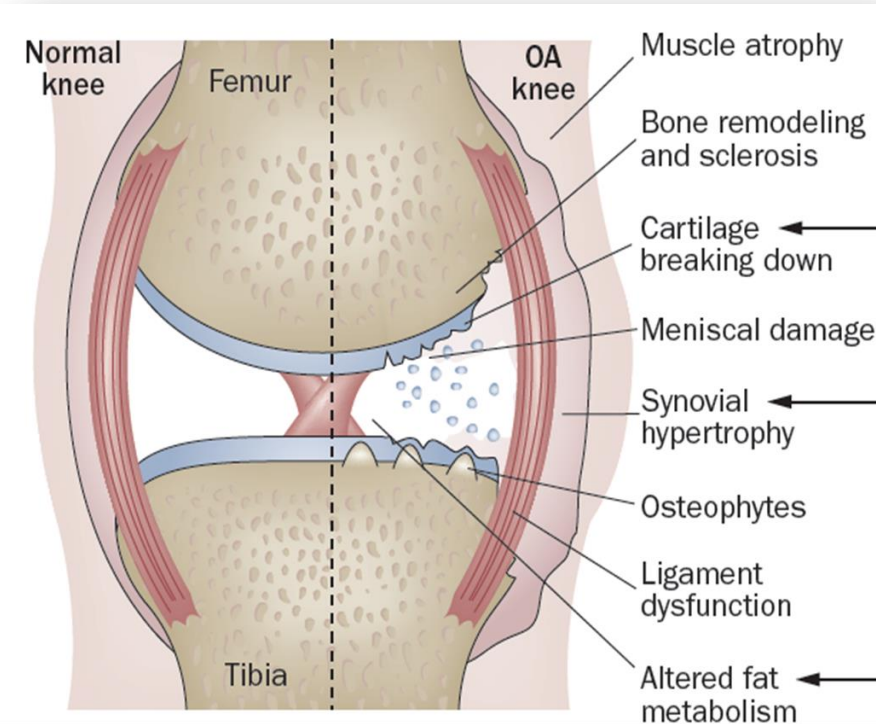
Pain (SMD): Ranges from 0.37 (0.28–0.46)⁵⁶ to 0.46 (0.28–0.65)⁵⁵.

Physical function: 0.33 (0.22–0.43)⁵⁶ to 0.31 (0.11–0.51)⁵⁵.

[Adant](#), [arthrum](#), [durolane](#), [euflexxa](#), [go-on](#), [sinovial](#), [structovial](#),
[synocrom](#), [synvisc-one](#)

SI COMORBIDITE
MOINS EFFICACE SI ATTEINTE EVOLUEE ET SI OBESITE

Futurs traitements dans la gonarthrose



Les échecs...

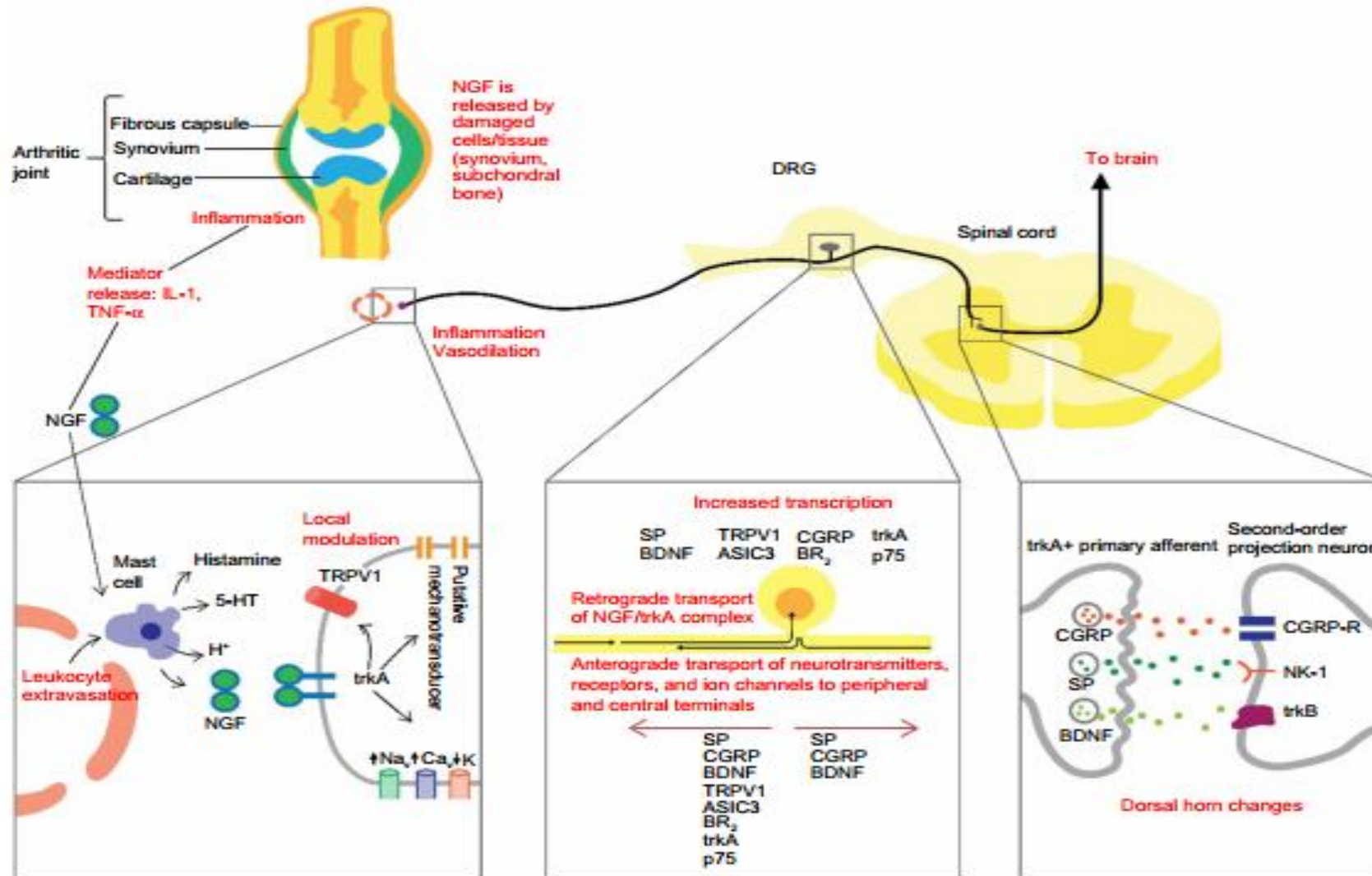
- Méthotrexate
- Colchicine
- Anti-IL1
- Anti-TNF
- Bisphosphonates
- Plaquénil

Kingsbury SR ACR 2018, abs 428
Y.Y. Leung et al Osteoarthritis Cartilage 2018
Chevalier X, Ann Rheum Dis. 2015
Chevalier X, Arthritis Rheum. 2009
Aitken D, BMC Musculoskelet Disord. 2018
Kingsbury SR Ann Int Med 2018

Les espoirs!!

- Anti-NGF
- FGF-18
- PRP
- Cellules souches

Le Nerve Growth Factor: un rôle clé dans l'initiation et le maintien du signal douloureux



ORIGINAL ARTICLE

Effet taille jusqu'à 0,73 !

Tanezumab for the Treatment of Pain from Osteoarthritis of the Knee

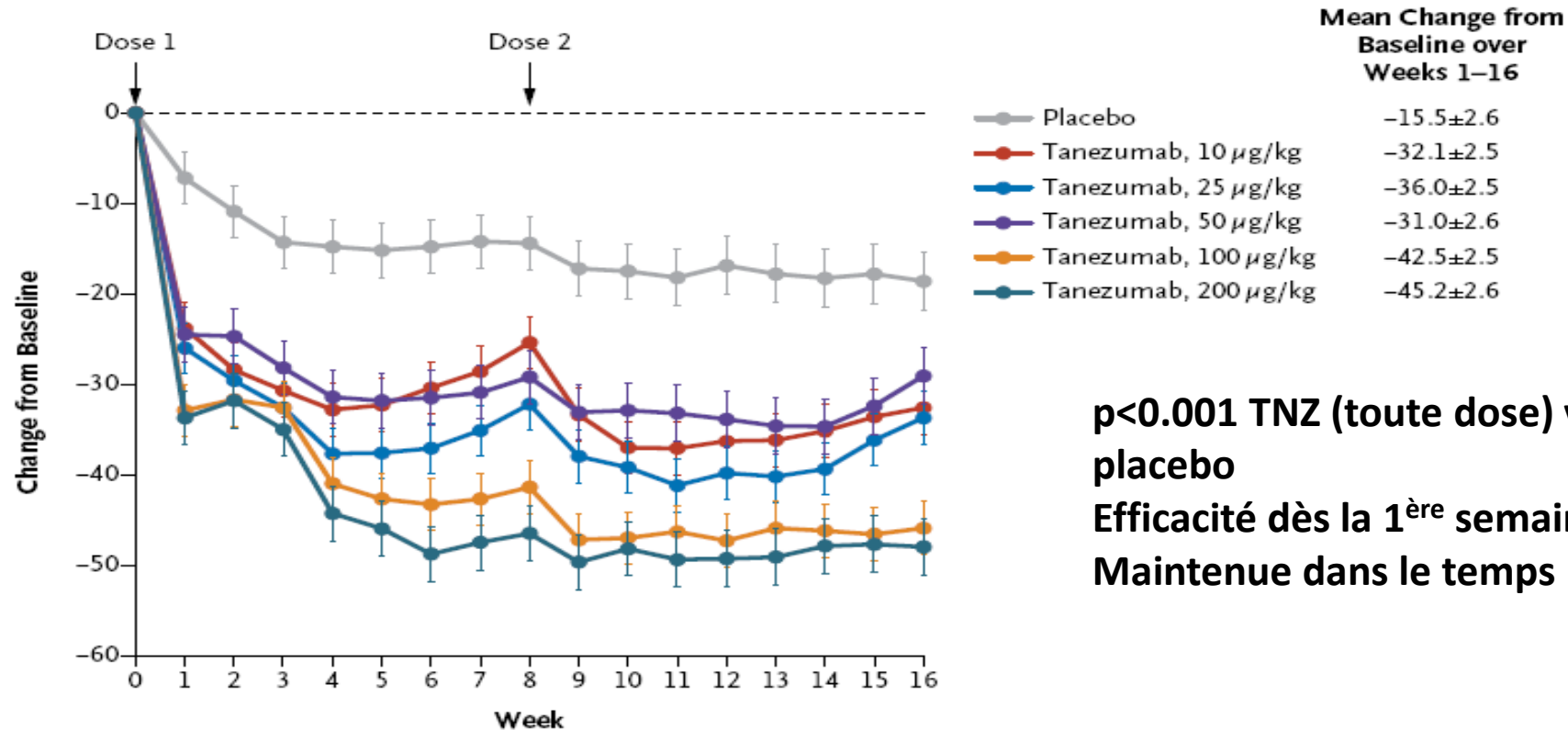
Nancy E. Lane, M.D., Thomas J. Schnitzer, M.D., Ph.D., Charles A. Birbara, M.D.,
Masoud Mokhtarani, M.D., David L. Shelton, Ph.D., Mike D. Smith, Ph.D.,
and Mark T. Brown, M.D.

- Gonarthrose (critères ACR) symptomatique (WOMAC>50) Kellgren Lawrence $\geq$ Grade 2, réfractaire ou CI opioïdes ou candidat PTG

N=450

Perfusion IV J1 et J56

Patient's Assessment of Knee Pain while Walking

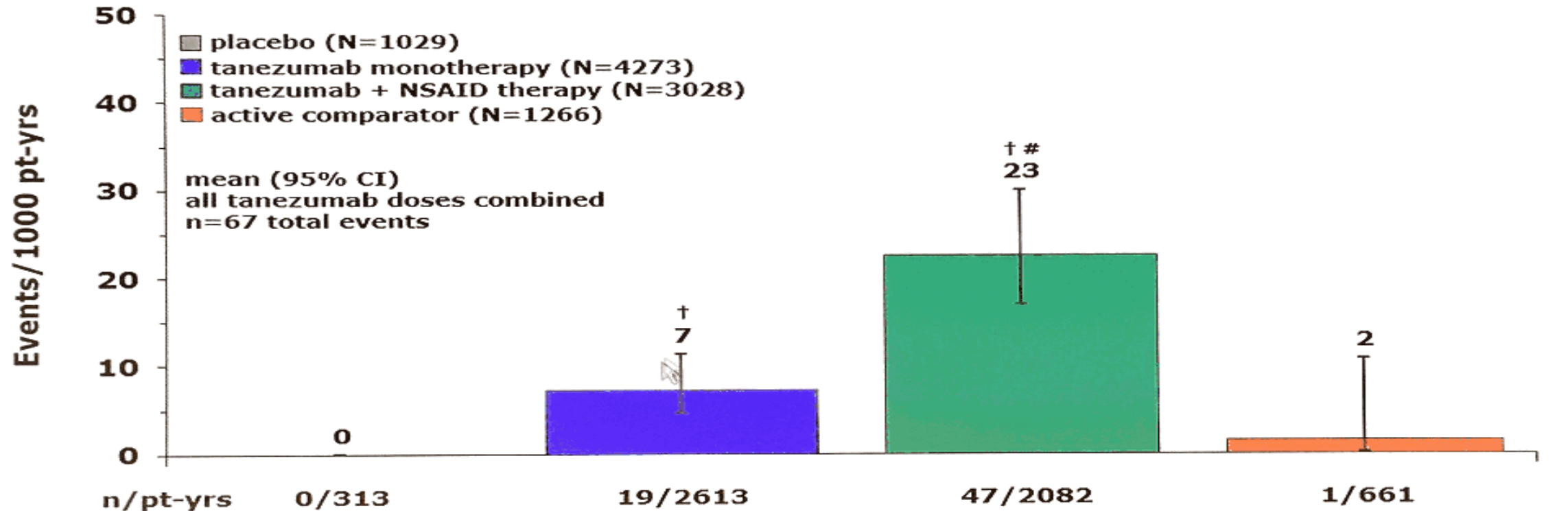


$p < 0.001$ TNZ (toute dose) versus placebo

Efficacité dès la 1^{ère} semaine

Maintenue dans le temps

Arthrose destructrice rapide sous Anti-NGF



2 Molécules en développement : TANEZUMAB et le FASINUMAB
CONTRE INDICATION AUX AINS

Méta-analyse des essais randomisés du tanezumab dans la gonarthrose et coxarthrose

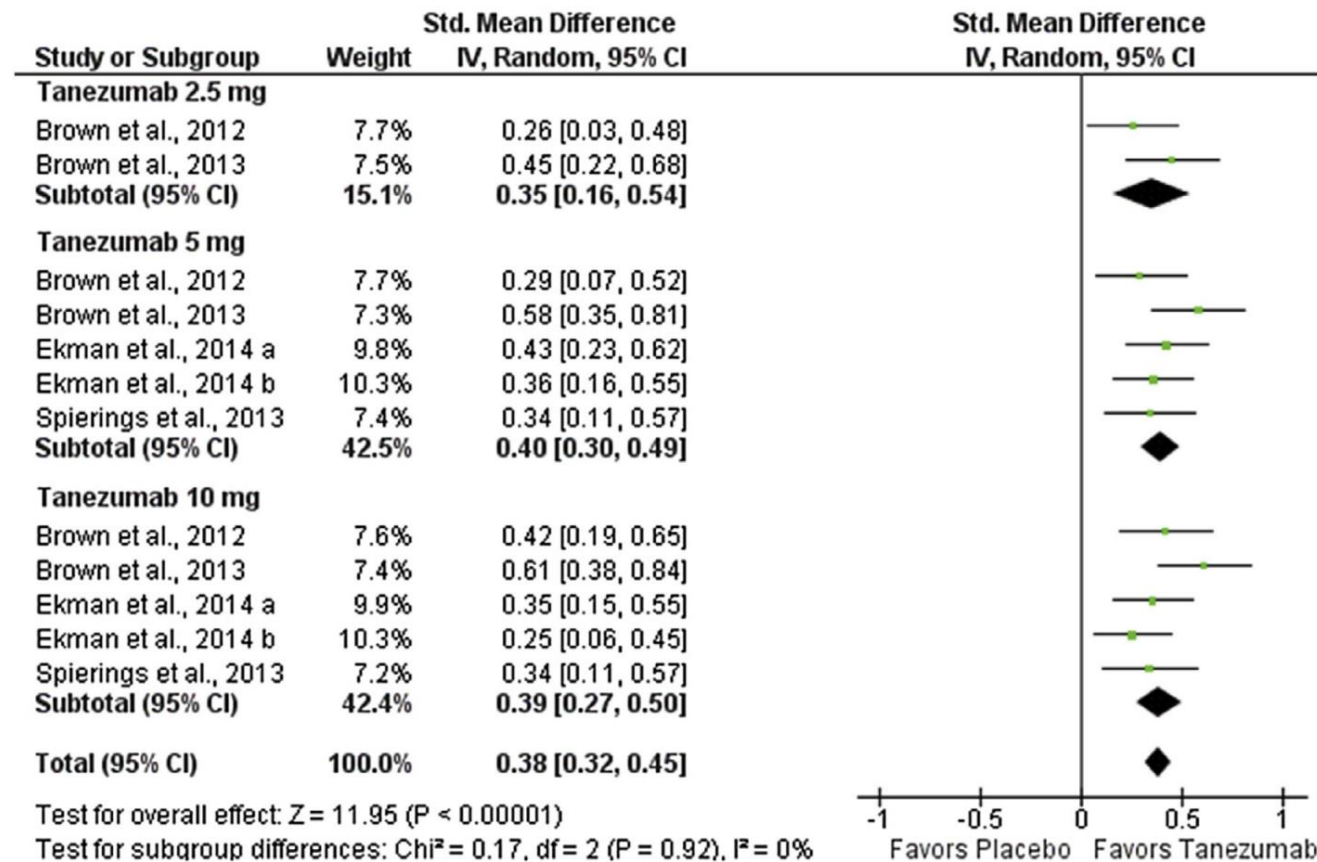
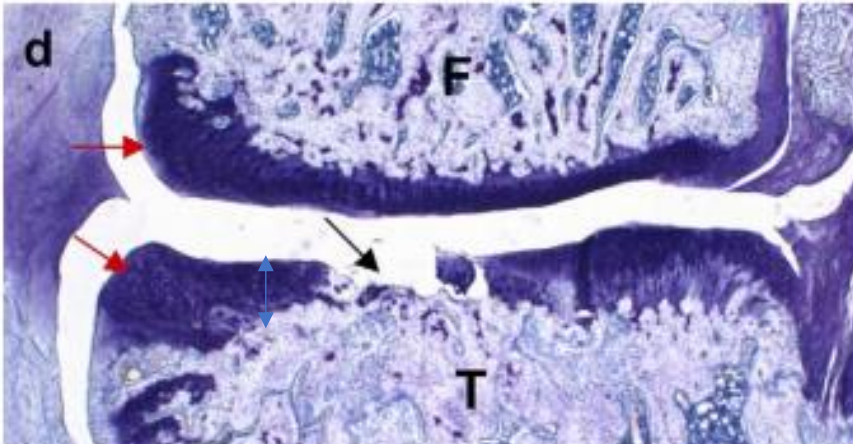


Fig. 2. Phase III efficacy data; standard mean change [95% CI] in WOMAC pain compared to baseline by dosing group.

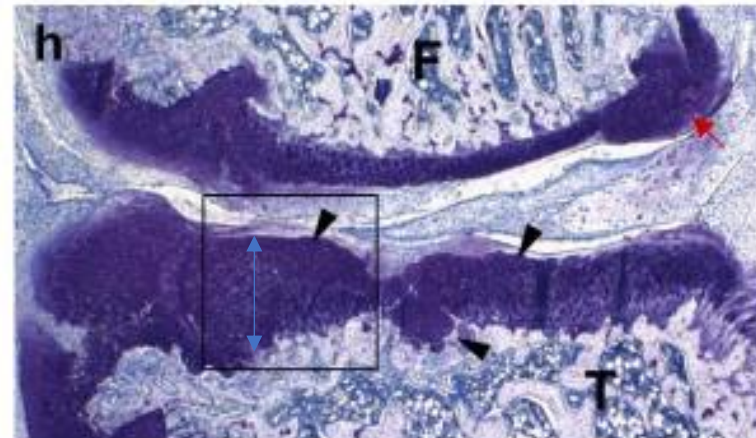
Sprifermine-FGF18

- Facteur de croissance FGF-18 « fibroblast growth factor »
- Essais pré-cliniques chez l'animal : FGF 18
 - Stimule la prolifération des chondrocytes
 - Stimule la production de matrice cartilagineuse *in vitro*
 - Stimule la production de cartilage *in vivo*
 - **Anti-arthrosique structural**

Rat – OA induite – injection PBS

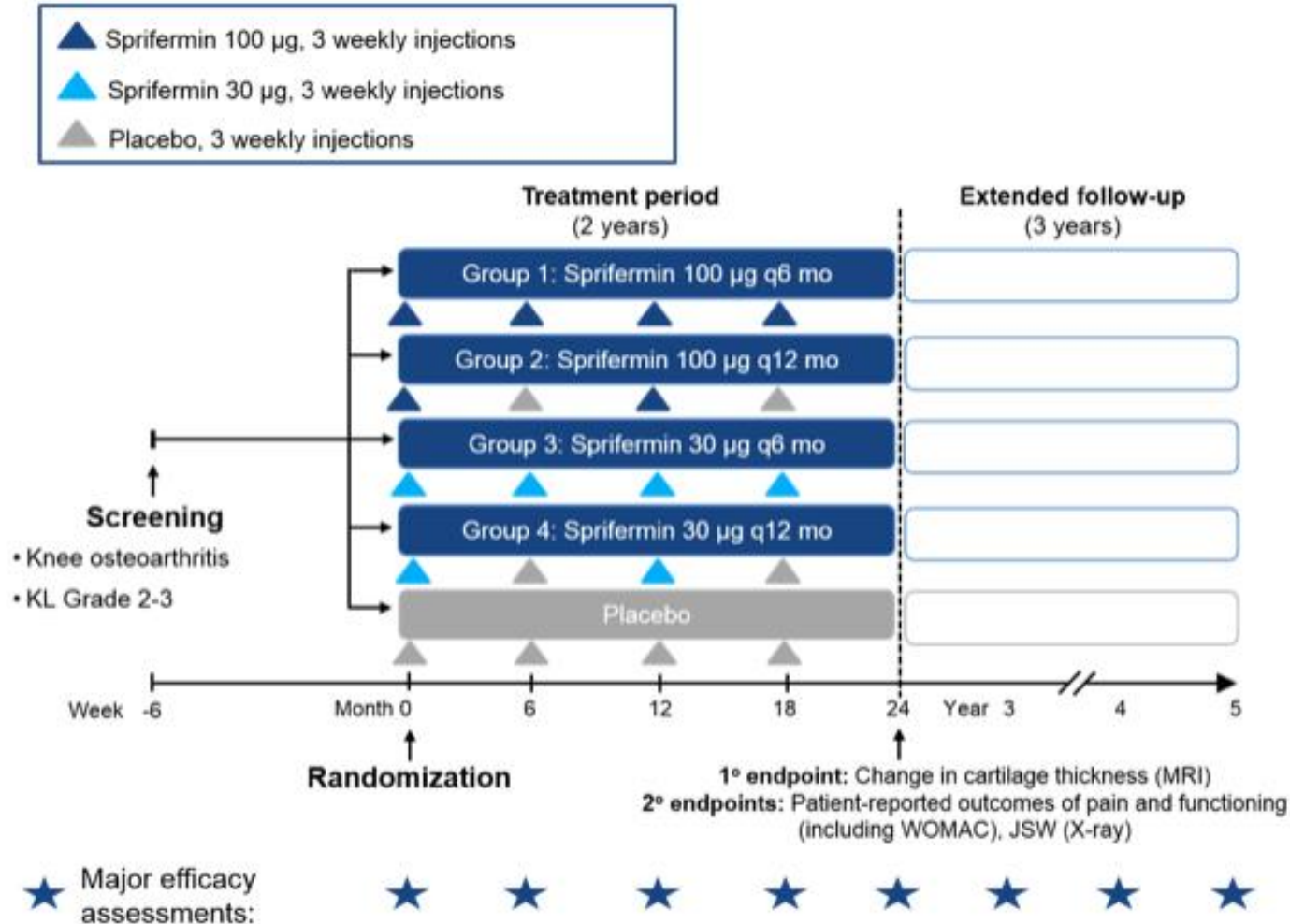


Rat – OA induite – injection FGF-18 2 fois / semaine pdt 3 semaines



Sprifermine-FGF18

Figure 1. FORWARD study design

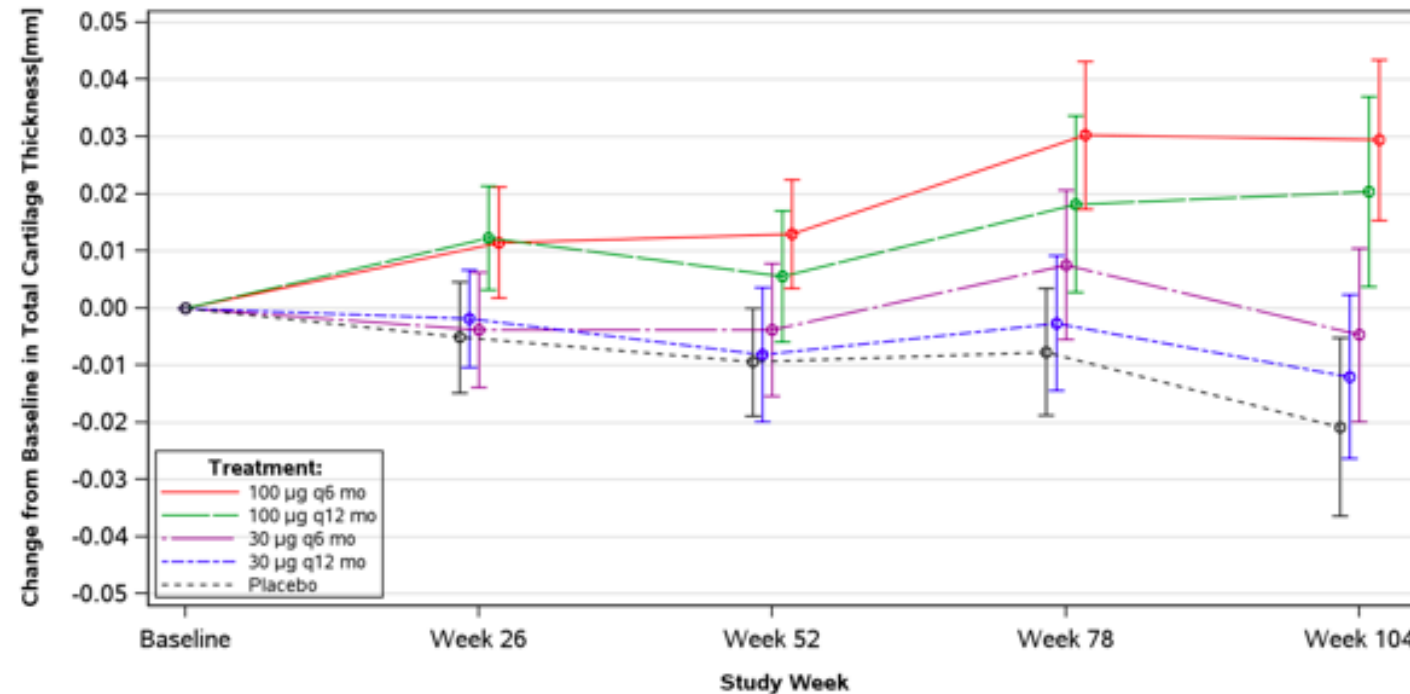


- N= 549 patients
- Gonarthrose KL 2 ou 3
- Symptomatique
- 3 injections / semaines tous les 6 mois
- Objectif principal
STRUCTURAL : volume cartilage tibio-fémoral en IRM

i.a., intra-articular; JSW, joint space width; KL, Kellgren-Lawrence; mo, months; MRI, magnetic resonance imaging; q, every; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Sprifermine-FGF18

Figure 2. Primary endpoint: change from baseline in cartilage thickness in the TFJ over 2 years (qMRI)



**Augmentation dose dépendante
du volume cartilage tibiofémoral
à 2 ans (groupes FGF 18 100µg/6
mois ou 12 mois versus placebo)**

**Pas de différence sur le WOMAC
(Baisse d'environ 50% dans tous
les groupes)**

Bonne tolérance

Analysis population: modified ITT (all subjects with BL and ≥ 1 post-treatment qMRI in the double-blind treatment period); error bars = 95% CI.

Total qMRI cartilage thickness= total volume divided by total surface area (i.e. average cartilage thickness)

At baseline, qMRI total cartilage thickness was similar in all treatment arms and averaged ~ 1.8 mm.

CI, confidence interval; q6mo, every 6 months; q12 mo, every 12 months; qMRI, quantitative magnetic resonance imaging; TFJ, total femorotibial joint

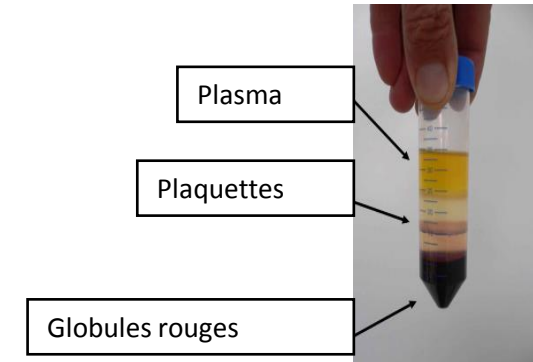
La solution est-elle dans le
patient lui-même?

Plasma riche en plaquettes

- « PRP = *produits sanguins labiles exclusivement d'usage autologue et extemporané relevant d'une activité de soins* »
- **Loi bioéthique 2007**



- Ponction veineuse périphérique
- Centrifugation pour séparation (différents protocoles)
 - Séparation en 3 phases
 - Récupération plaquettes concentrées
- Différents kits de récupération
- Nouvelle centrifugation : récupération plaquettes concentrées
- « Activation » du PRP par différentes techniques : mécanique (centrifugation), congélation, ou chimique (chlorate de calcium, thrombine)
- Injection intra-articulaire stricte sous échographie SANS anesthésique



Plasma riche en plaquettes

- 90% des essais contre un acide hyaluronique
- 1 seul essai randomisé en double aveugle contre placebo de Smith et al (2016):

Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis

An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial

Patrick A. Smith,^{*,†} MD

Investigation performed at the Columbia Orthopaedic Group, Columbia, Missouri

Résultats :

- Différence significative dès S2 et jusqu'à S12
- Diminution de 78% à M12 vs. 70% à M6
- Pas de diff. de tolérance

Effectif traité

1 seul auteur

Pas d'effet placebo

Méthodes :

- 30 patients au total
- 15 PRP vs. 15 placebo
- Suivi randomisé
- Critère de jugement principal : WOMAC

AUTRES ETUDES NECESSAIRES

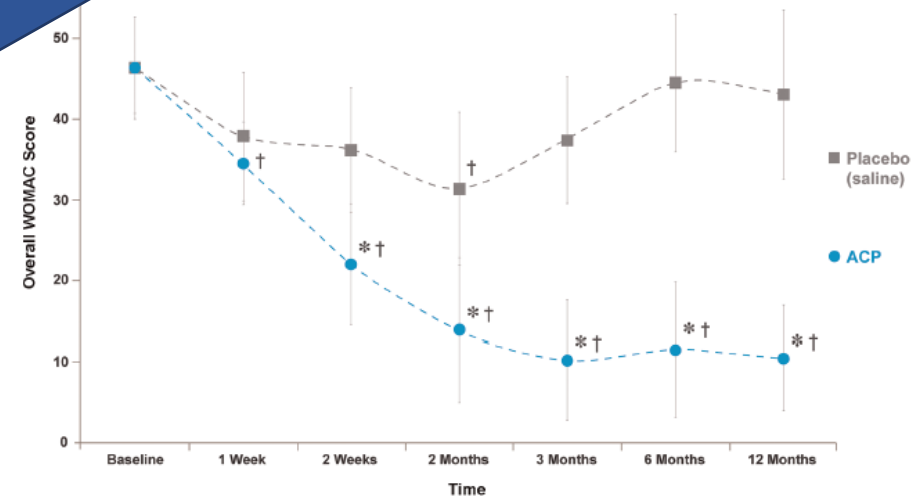


Figure 3. Overall Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) scores versus time for the autologous conditioned plasma (ACP) and saline placebo treatment groups. *Significant difference from saline placebo ($P < .05$); †significant difference from baseline within each respective group ($P < .05$).

Les cellules souches: le programme européen ADIPOA

Patient selection
consent
Rheumatologist/ortho
pedist
ECRIN

Plastic surgeon



radiologist



Clinical follow-up
Nurse
Rheumatologist/orthoped
ist
Radiologist MRI
CRF



Conclusion: une vision globale de l'arthrose

1. Physiopathologie complexe : atteinte pluritissulaire dépendante de facteurs de risque
2. Explosion du nombre de cas qui n'est pas seulement dépendante du vieillissement de la population et de l'obésité >> SEDENTARITE ET ENVIRONNEMENT IMPLIQUES
3. Prise en charge GLOBALE
4. Traitement médicamenteux systémique et intra-articulaire
5. Futurs traitements : FGF-18 ? Anti-NGF ? PRP ? Cellules Souches ?

Merci pour votre attention !

Alice Courties
Rhumatologue – CCA Hôpital Saint-Antoine
Service du Pr BERENBAUM
INSERM UMRS 938



Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies

Morten Schmidt,^{1,2} Henrik Toft Sørensen,^{1,3} Lars Pedersen¹

Base de données nationales Danoise (santé, prescription et mortalité) pour créer une série d'essais simulés

- 1 370 832 initiators of diclofenac
- 3 878 454 initiators of ibuprofen
- 291 490 initiators of naproxen
- 764 781 initiators of paracetamol (matched by propensity score)
- 1 303 209 NSAID non-initiators (matched by propensity score)

Endpoints

Diclofenac v no NSAID

- Atrial fibrillation or flutter
- Ischaemic stroke
- Heart failure
- Myocardial infarction
- Cardiac death
- MACE

Évènement CV majeur (MACE)	Ratio de taux d'incidence
Diclofenac versus pas d'AINS	1,5 (1,4-1,7)
Diclofenac versus paracetamol	1,2 (1,1-1,3)
Diclofenac versus ibuprofène	1,2 (1,1-1,3)
Diclofenac versus naproxene	1,3 (1,1-1,5)

Méthodologie

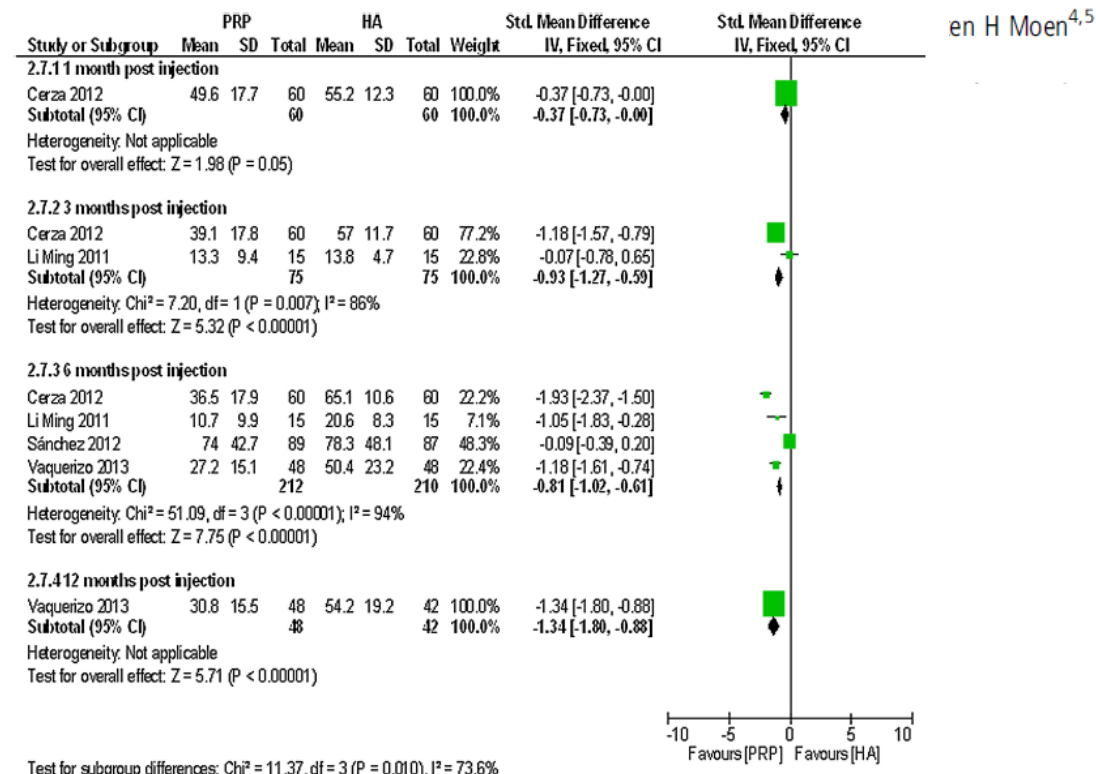
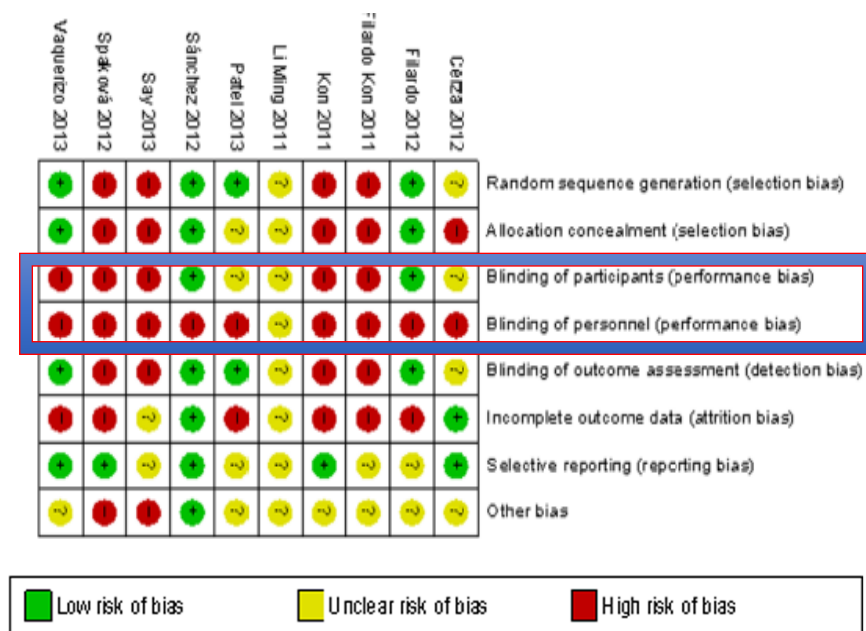


Figure 14 Forest plot of comparison: 2 platelet rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (HA), outcome: 2.7; function: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) total.

- **Douleur : PRP > HA sur le WOMAC et L'EVA** (Diminution WOMAC douleur 50% à 6 mois : RR : 2.27 (IC95 : 1.53-3.38), p<0.00)
- **Fonction : PRP > HA WOMAC, Lequesne** (Diminution WOMAC fonction 50% 6 mois : RR 3.80; 95% CI 1.54 to 9.35; p value 0.004)
- **Pas de différence en termes d'effets indésirables** sauf 1 étude (Filardo et al) avec plus de réaction post-injection (p=0.038) dans le groupe PRP

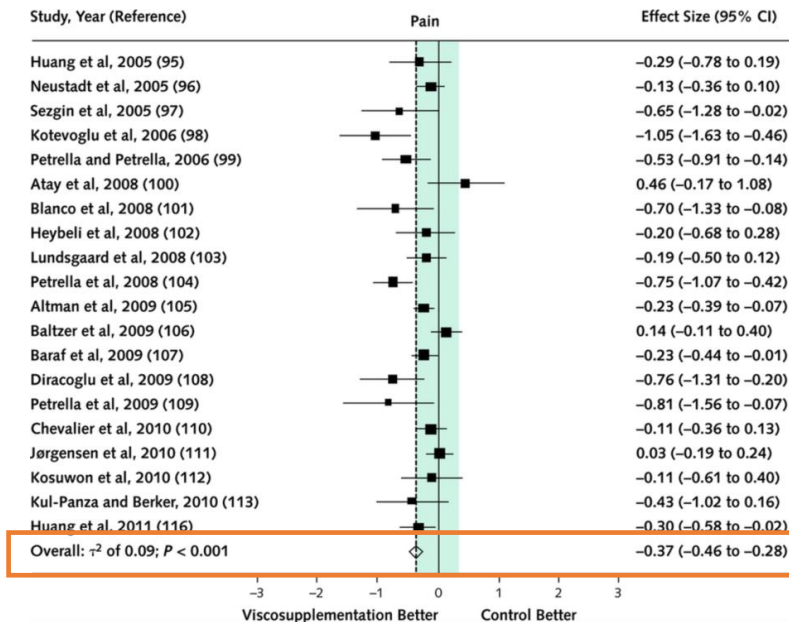
Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis

Last update search: January 2012

Ann Intern Med. 2012;157(3):180-191

Rutjes et al.

71 trials (whatever their methodological quality) of HA vs. placebo in 9617 patients contributed to the MA of pain outcomes (month 3)



Forest plot of differences in pain intensity expressed as effect size comparing the effects of any type of viscosupplementation and control (sham or no intervention) on knee pain in 71 trials.

« Overall, this MA showed that HA moderately reduced pain (ES, -0.37 [-0.46 to -0.28]), which met the prespecified minimal clinically important difference of 0.37 ».

Mais impact

- de la taille des études ($\nearrow$ taille $\Rightarrow$ $\downarrow$ effet)
- De l'aveugle
- De la non publication de l'étude (ET -0,11)

Impact de la qualité méthodologique?

« Fourteen trials (3667 patients) showed that viscosupplementation increased the risk for serious adverse events (relative risk, 1.41 [CI, 1.02 to 1.97]). »

Pas de données sur l'imputabilité sur des effets secondaires dits généraux

Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis

Raveendhara R. Bannuru, MD, FAGE^{a,b,*}, Elizaveta E. Vaysbrot, MD, MS^{a,b}, Matthew C. Sullivan, BA^{a,b}, Timothy E. McAlindon, MD, MPH^{a,b}

Seminars in Arthritis and Rheumatism 43 (2014) 593–599

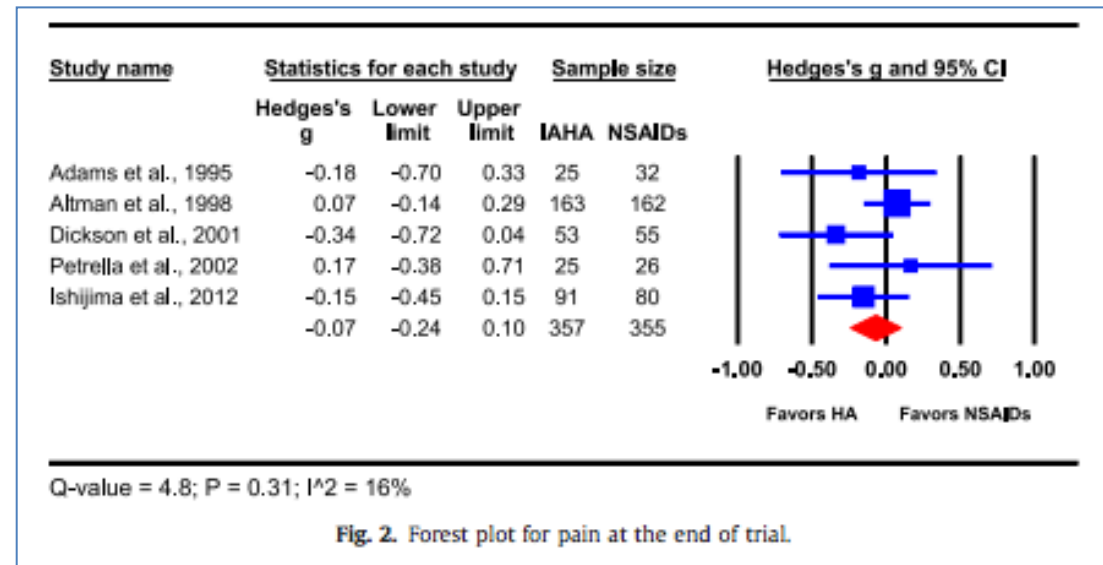
AINS ou acide Hyaluronique ?

712 pts (357 HA vs 355 AINS)

Analyse sur la douleur (à court terme)

Study	Treatment	Dose	n	Age (yr)	Female (%)	BMI	Duration (wk)	Main outcomes
Adams et al. [26], USA	IAHA	3 weekly IA injections	25	61	68	27.0	12	VAS pain with motion
	Usual NSAID therapy	Usual dose (× 12 wk) + 3 weekly arthrocenteses	32	63	68	23.7		
Altman and Moskowitz [27], USA	IAHA	5 weekly IAHA injections + oral placebo	163	62	61	31.5	26	VAS pain on walking and WOMAC pain, function, and stiffness
	Naproxen	500 mg orally twice daily (× 12 wk) + 5 weekly IA saline injections	162	63	57	31.9		
Dickson et al. [28], UK	IAHA	3 weekly IA injections + oral placebo	53	65	57	29.0	12	WOMAC pain, function, and stiffness and Lequesne index
	Diclofenac	100 mg orally once daily (× 12 wk) + 3 weekly arthrocenteses	55	64	55	29.0		
Petrella et al. [29], Canada	IAHA	3 weekly IA injections + oral placebo	25	67	36	29.5	12	WOMAC pain, function, and stiffness and VAS pain on walking
	Diclofenac	75 mg and 100 µg misoprostol orally twice daily (× 12 wk) + 3 weekly IA saline injections	26	66	42	29.4		
Ishijima et al. [30], Japan	IAHA	5 weekly IA injections	91	nd	nd	nd	5	VAS pain
	Loxoprofen	60 mg orally thrice daily (× 5 wk)*	80	nd	nd	nd		

Note: IA = intra-articular; IAHA = intra-articular hyaluronic acid; wk = weeks; yr = year; BMI = body mass index; VAS = visual analog scale; WOMAC = Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index; nd = no data.
* No injection control.



- Plus d'effets secondaires locaux avec HA versus plus d'effets secondaires digestifs avec les AINS
- Conclusion des auteurs: HA: alternative thérapeutique en cas de co morbidités contre indiquant ou limitant la prescription des AINS

Méthotrexate dans la gonarthrose

- Essai clinique randomisé multicentrique anglais
- Gonarthrose fémoro-tibiale symptomatique (douleur $\geq 4/10$)
- Soins courants
- + Randomisation: MTX de 10 à 25 mg sur 8 semaines puis maintien à 25 mg (ou dose max tolérée) versus placebo
- Critère primaire: douleur à 6 mois (échelle numérique)
- 155 patients (64% femmes, âge moyen 60.9, 50% K-L Grade 3-4)

	Month	MTX		Placebo		Adjusted Difference at 6 months (95% CI)	p-value
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)		
Average Knee Pain NRS (0-10)	M0	77	6.4 (1.78)	78	6.8 (1.62)	-0.83 (-1.55 to -0.10)	0.025
	M6	66	5.1 (2.32)	68	6.2 (2.30)		
WOMAC Pain	M0	77	10.5 (3.49)	78	11.7 (3.77)	-0.95 (-2.17 to 0.27)	0.126
	M6	66	8.1 (4.56)	68	9.9 (4.38)		
WOMAC Stiffness	M0	77	4.6 (1.57)	78	4.9 (1.97)	-0.60 (-1.18 to -0.01)	0.045
	M6	66	3.6 (1.80)	68	4.4 (2.05)		
WOMAC Physical Function	M0	76	35.4 (10.98)	78	37.0 (13.54)	-5.01 (-8.74 to -1.29)	0.008
	M6	66	26.4 (14.73)	68	32.5 (15.32)		

Différence sur le critère primaire:
-0.83 points (95% CI -1.55 à -0.10; p=0,025)

Aucune différence entre MTX et placebo à 12 mois
Pas d'effet du MTX sur le volume synovial IRM
4 EIG (2 MTX ; 2 placebo)

Cochicine dans la gonarthrose: COLKOA study

Essai double-aveugle randomisé
Gonarthrose $\geq$ KL 2 symptomatique (EVA douleur $\geq 40/100$)
Colchicine 0,5mgx2/j versus PBO
16 semaines
Critère primaire: 30% d'amélioration du WOMAC total à S16

109 patients randomisés
Critère primaire atteint:
Colchicine: 39% (95%IC 27-52%)
Placebo: 49% (95% IC 36-62%)

Pas d'effet du sexe,
d'un épanchement, du
stade KL, uricémie,
usCRP sur la réponse

	Intention to treat		
	Placebo (n = 55)	Colchicine (n = 54)	Difference in change scores (95% CI), P-value [§]
Change WOMAC total [¶]	-13.9 ± 17.3**	-13.1 ± 17.7**	0.9 (-5.9, 7.6), P = 0.804
Change WOMAC pain [¶]	-16.8 ± 18.9**	-13.7 ± 19.5**	3.2 (-4.3, 10.6), P = 0.398
Change WOMAC function [¶]	-13.5 ± 17.9**	-14.6 ± 19.0**	-1.1 (-8.2, 6.1), P = 0.768
Change in pain [¶]	-2.17 ± 2.38**	-1.87 ± 2.62**	0.30 (-0.66, 1.27), P = 0.537
Change in PGA [¶]	-20.9 ± 23.4**	-13.4 ± 23.0**	7.49 (-1.45, 16.43), P = 0.099
Change in HAQ [¶]	-0.23 ± 0.28**	-0.12 ± 0.36*	0.11 (-0.02, 0.23), P = 0.095
Change in SF36 PCS [¶]	4.54 ± 10.62**	3.57 ± 9.34**	-0.96 (-4.90, 2.97), P = 0.628
Change in SF36MCS [¶]	1.99 ± 8.03	1.46 ± 8.60	-0.53 (-3.79, 2.74), P = 0.750

Hydroxychloroquine dans l'arthrose?

- Essai clinique randomisé multicentrique anglais
- Arthrose digitale symptomatique (douleur $\geq 4/10$)
- Soins courants
- + Randomisation: HCQ (200-400 mg) versus placebo
- Critère primaire: douleur à 12 mois (échelle numérique)
- 248 patients (82% femmes, âge moyen 62,7 ans)

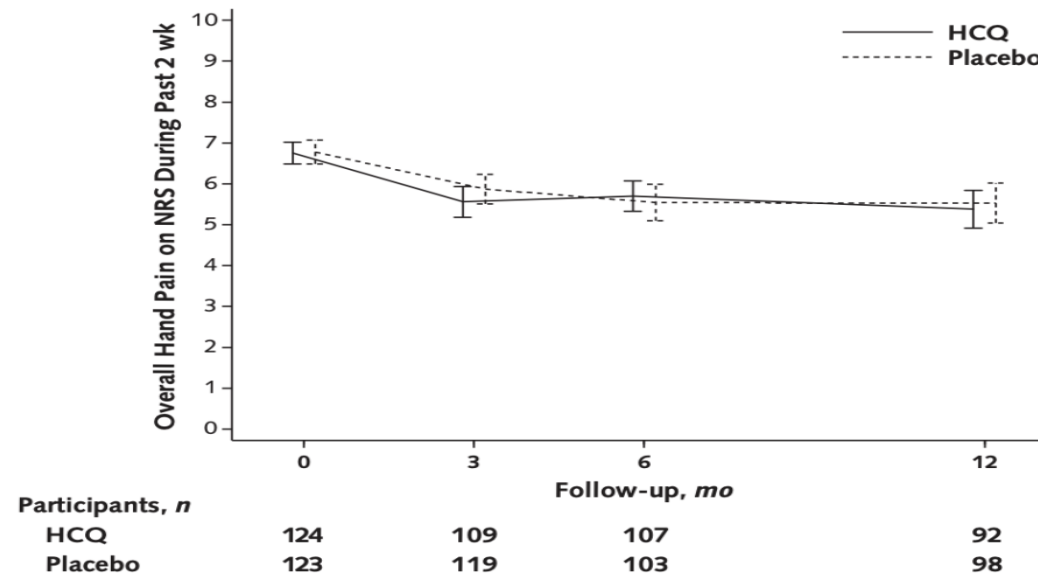
Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Hydroxychloroquine Effectiveness in Reducing Symptoms of Hand Osteoarthritis

A Randomized Trial

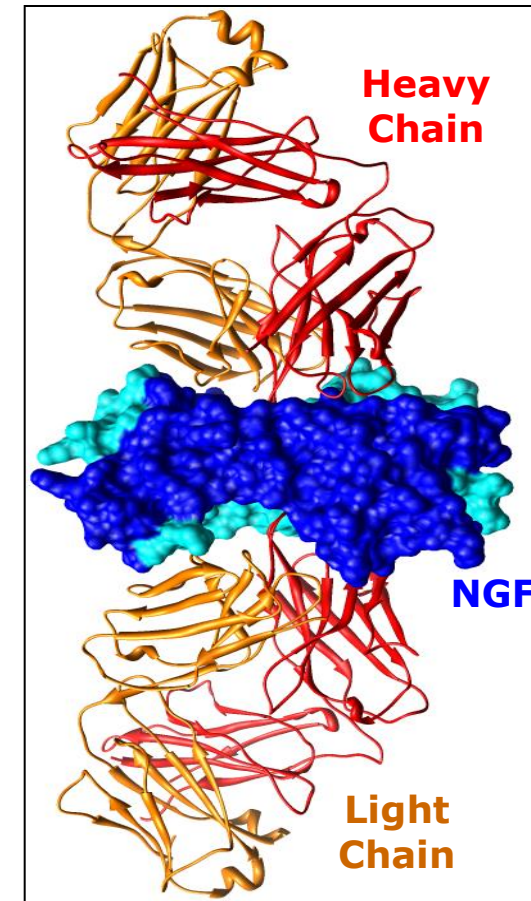
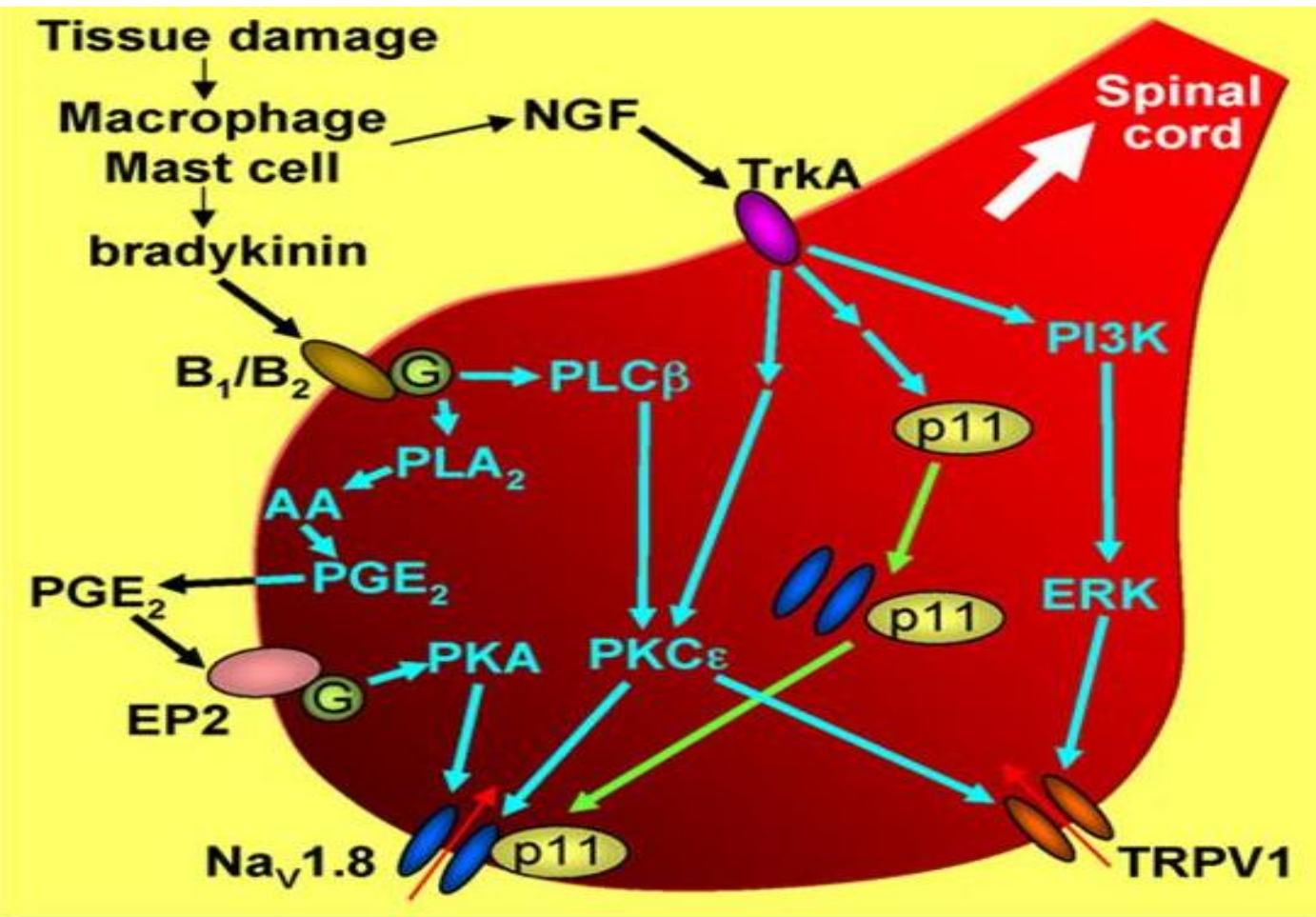
Sarah R. Kingsbury, PhD; Puvan Tharmanathan, PhD; Ada Keding, MSc; Sarah J. Ronaldson, MSc; Andrew Grainger, BMBS; Richard J. Wakefield, MD; Catherine Arundel, MSc; Fraser Birrell, PhD; Michael Doherty, MD; Tonia Vincent, PhD; Fiona E. Watt, PhD; Krycia Dziedzic, PhD; Terence W. O'Neill, MD; Nigel K. Arden, MD; David L. Scott, MD; John Dickson, MBChB; Toby Garrood, PhD; Michael Green, MBChB; Ajit Menon, MD; Tom Sheeran, MD; David Torgerson, PhD; and Philip G. Conaghan, PhD



Le Nerve Growth Factor: un rôle clé dans la transmission douloureuse

Le NGF potentialise la transmission nociceptive

Anticorps monoclonal humanisé IgG2 anti-NGF: tanezumab



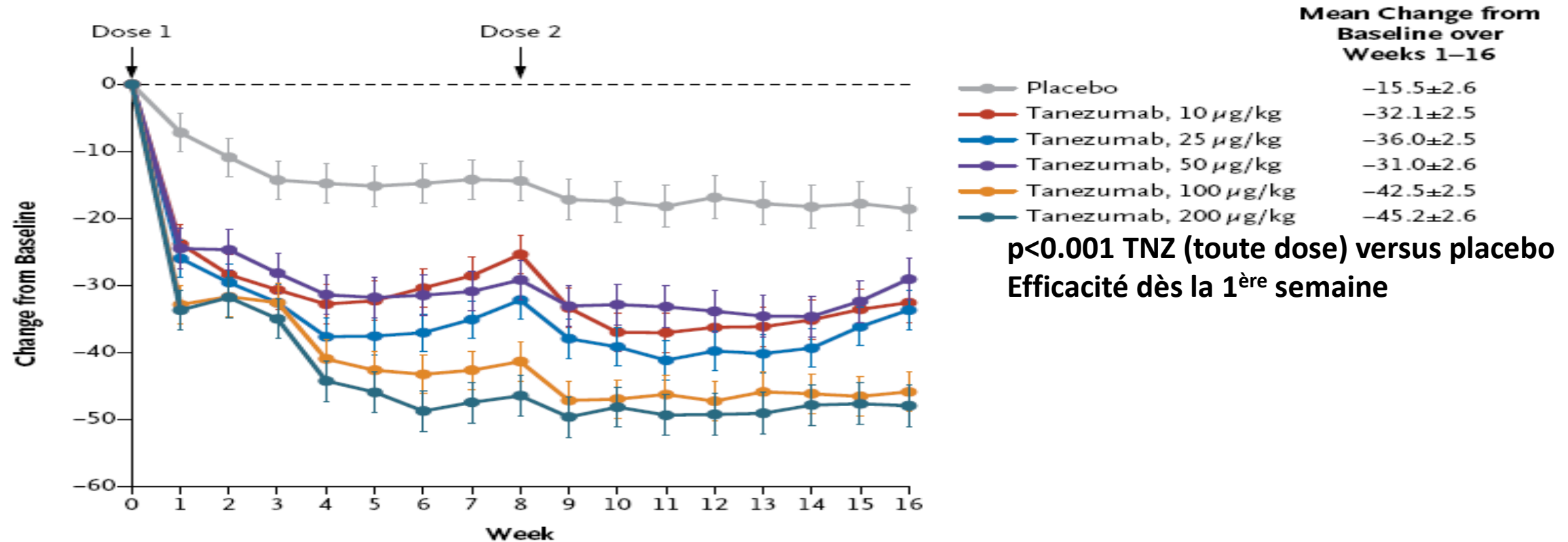
ORIGINAL ARTICLE

Tanezumab for the Treatment of Pain from Osteoarthritis of the Knee

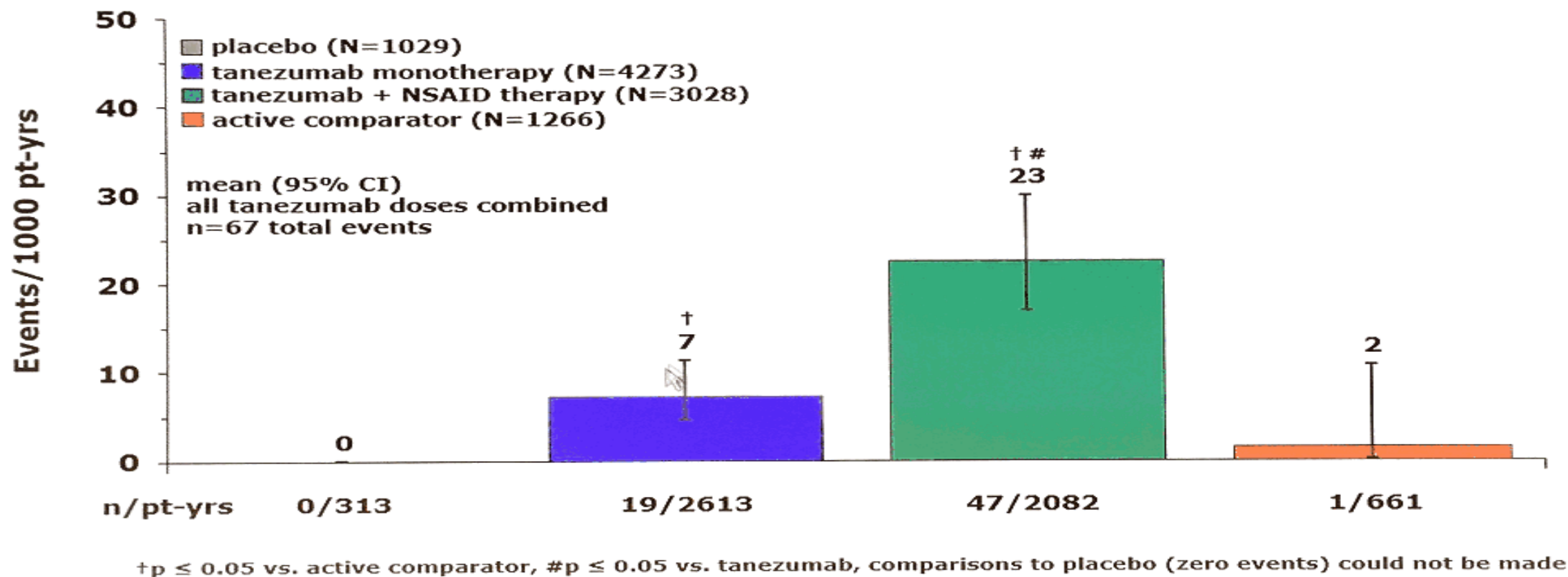
Nancy E. Lane, M.D., Thomas J. Schnitzer, M.D., Ph.D., Charles A. Birbara, M.D.,
Masoud Mokhtarani, M.D., David L. Shelton, Ph.D., Mike D. Smith, Ph.D.,
and Mark T. Brown, M.D.

- Gonarthrose (critères ACR) symptomatique (WOMAC > 50) Kellgren Lawrence $\geq$ Grade 2, réfractaire ou CI opioïdes ou candidat PTG

Patient's Assessment of Knee Pain while Walking



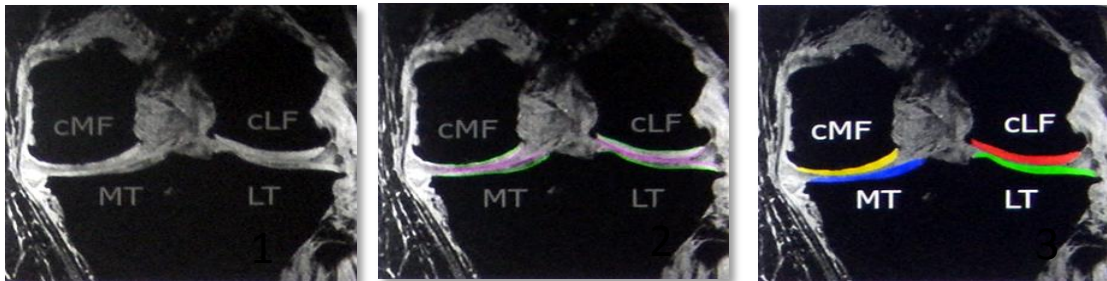
Arthrose destructrice rapide sous tanezumab



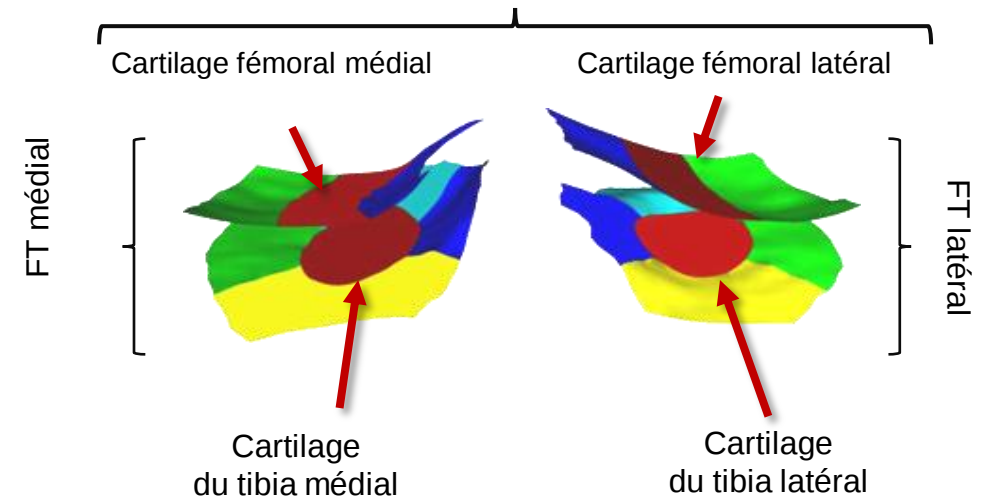
Le FGF-18 est-il le nouveau chondromodulateur dans la gonarthrose ? (1)

- La sprifermine : agent recombinant du *Human Growth Factor 18* (FGF-18) : activité anabolique sur la matrice cartilagineuse
- Étude de patients atteints de gonarthroses âgés de 40 à 85 ans, répondant aux critères de gonarthrose avec une épaisseur du cartilage fémorotibial médial $\geq 2,5$ mm
- 5 groupes : placebo, sprifermine (2 groupes 30 μ g IA: 3 injections tous les 6 mois ou tous les ans, 2 groupes 100 μ g IA : 3 injections tous les 6 mois ou tous les ans)
- Critère de jugement principal : mesure de l'épaisseur du cartilage en IRM à l'inclusion et à 2 ans

Séquence T1 3 D volumique (1) avec segmentation (2) du cartilage et définition des régions d'intérêts (3)

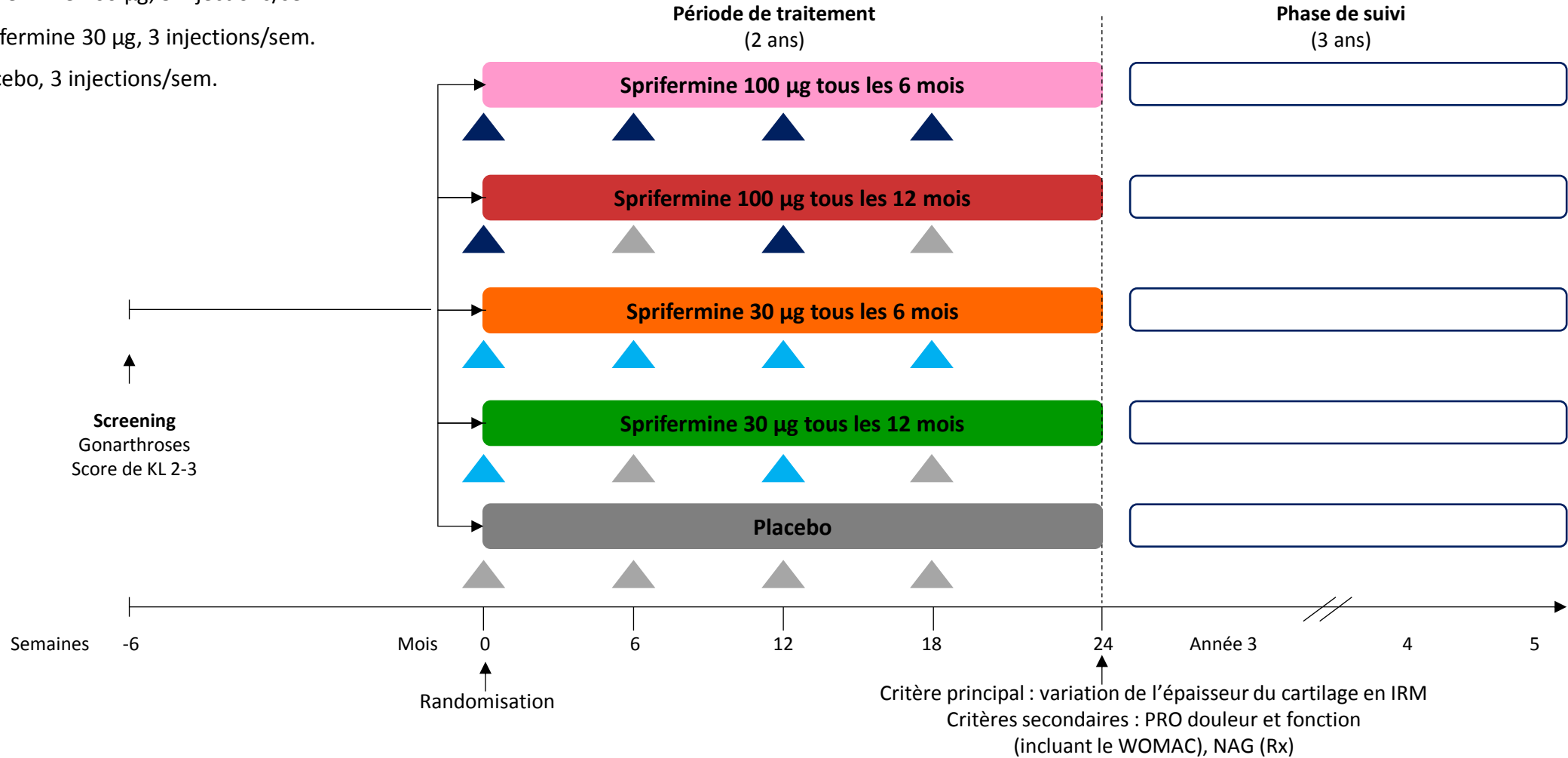


Volume et épaisseur moyenne du cartilage en IRM compartiment fémorotibial



Le FGF-18 est-il le nouveau chondromodulateur dans la gonarthrose ? (2)

- ▲ Sprifermine 100 µg, 3 injections/sem.
- ▲ Sprifermine 30 µg, 3 injections/sem.
- ▲ Placebo, 3 injections/sem.

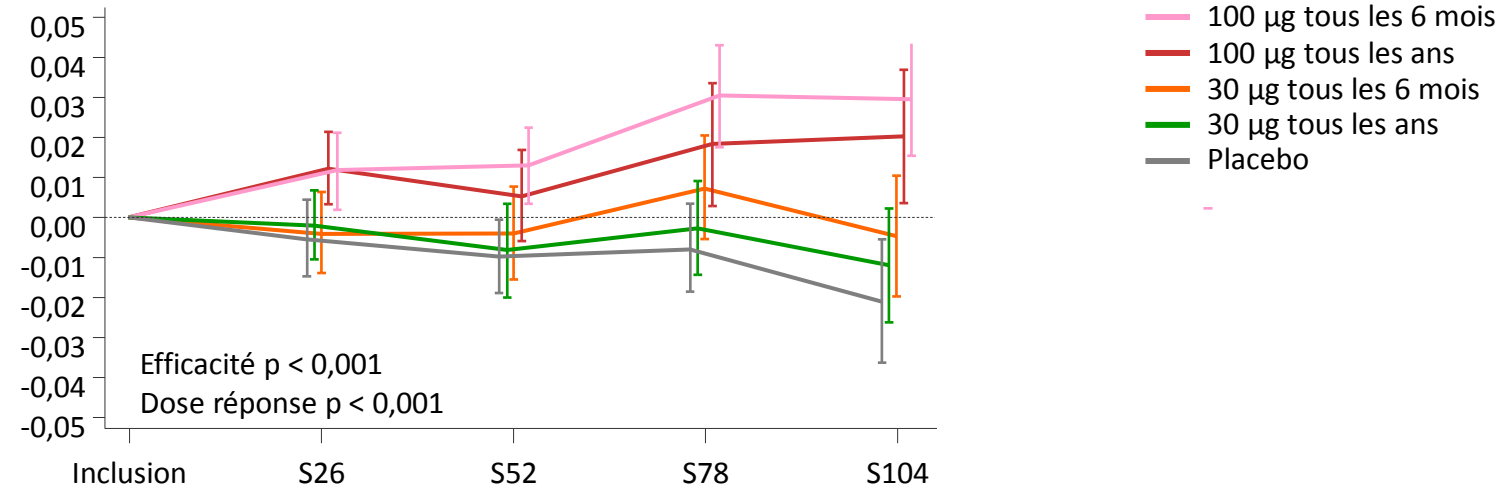


➔ 1 injection IA toutes les semaines pendant 3 semaines avec un nouveau cycle tous les 6 mois ou tous les ans pendant 2 ans

Le FGF-18 est-il le nouveau chondromodulateur dans la gonarthrose ? (3)

- Résultats

Changement de l'épaisseur du cartilage en IRM entre J0 et 2 ans (mm)



- Absence d'effet sur la mesure du pincement radiographique (négatif pour compartiment fémorotibial médial ; positif pour compartiment fémorotibial latéral)



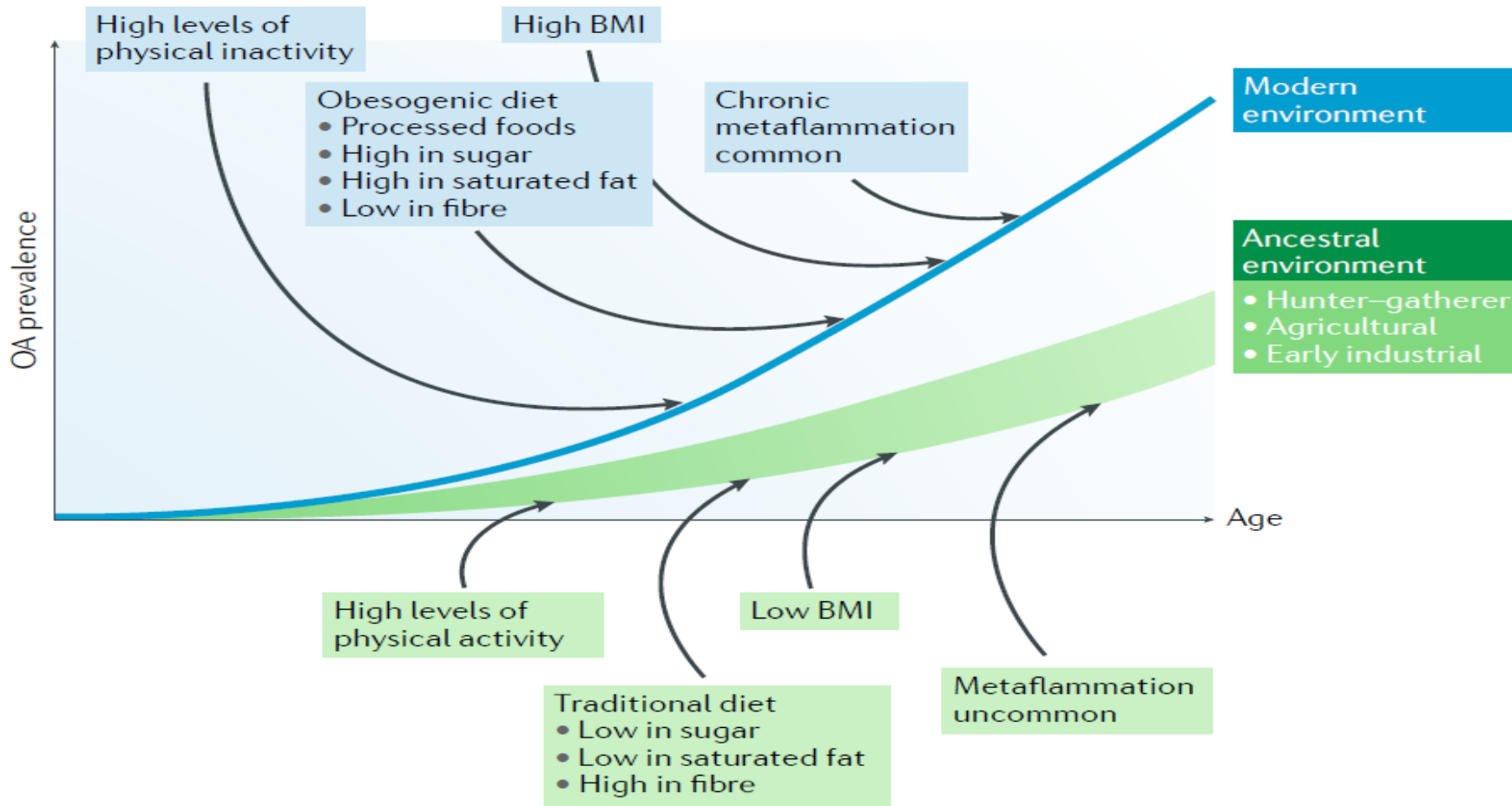
- Absence d'efficacité symptomatique (mais étude non conçue pour cela)



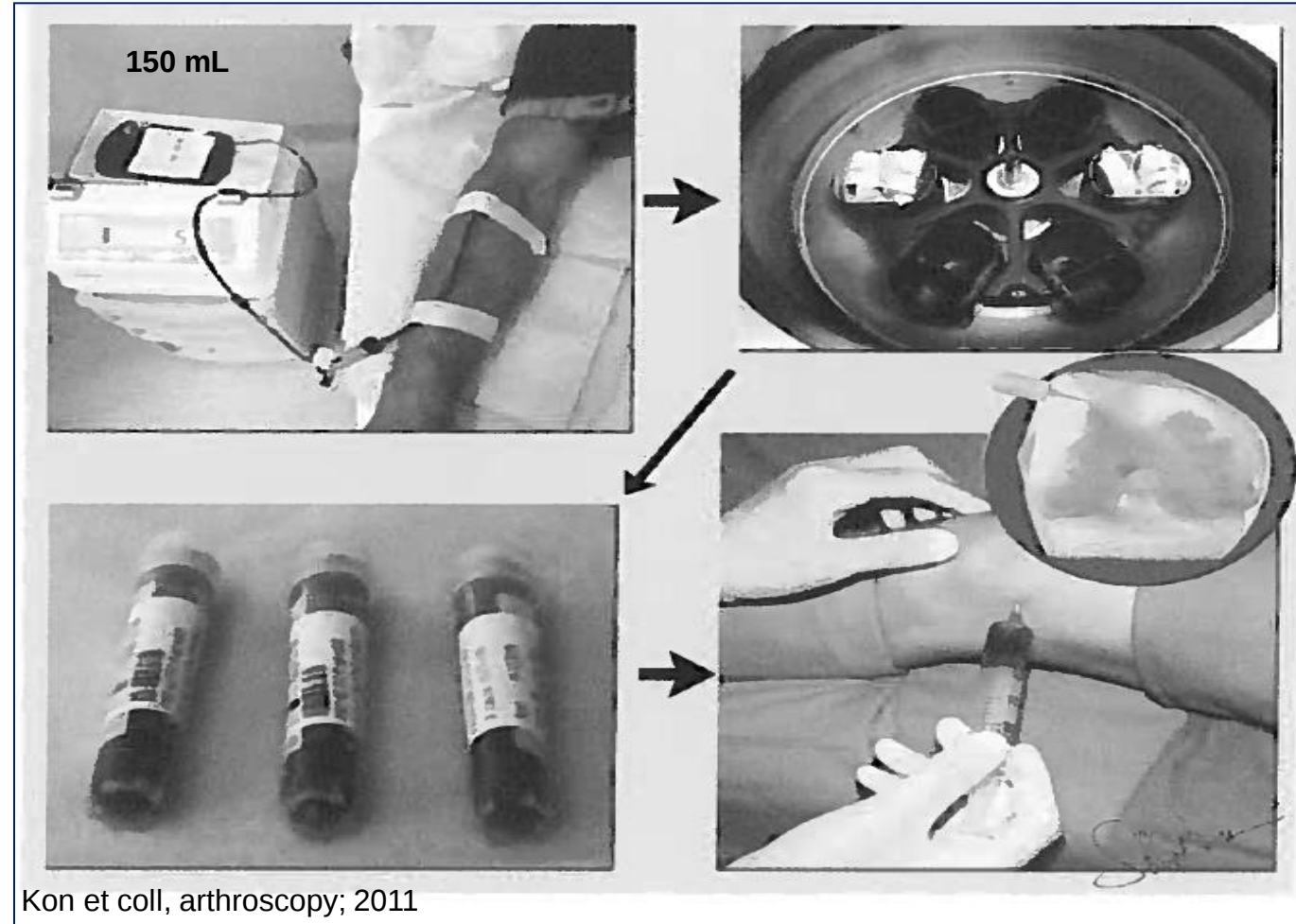
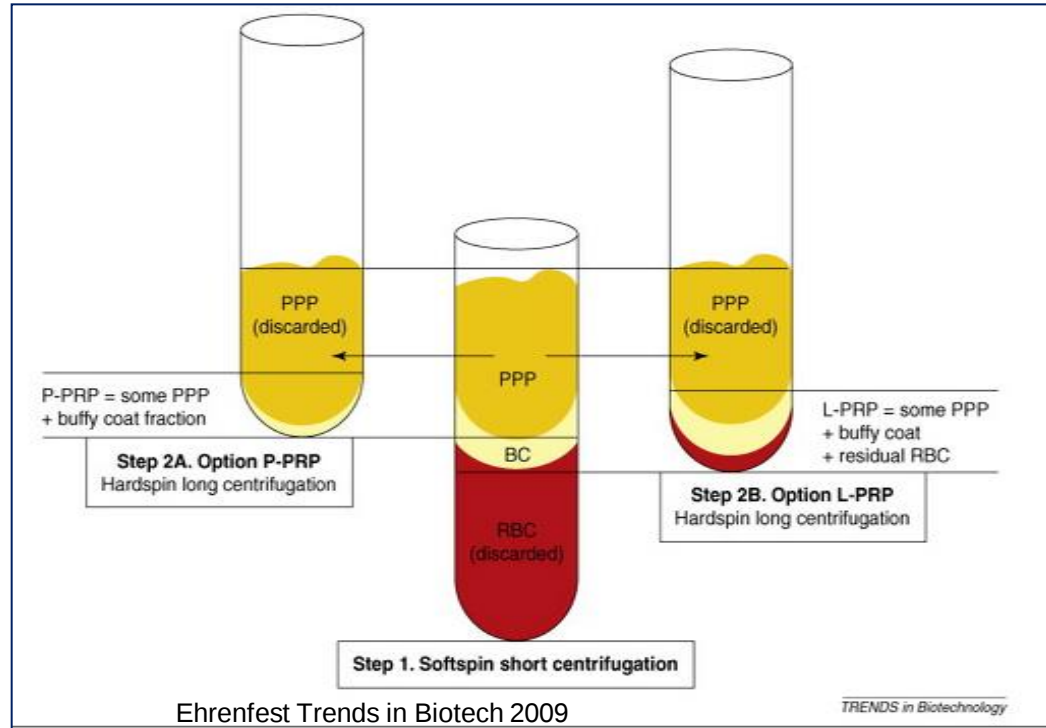
Tolérance : différence non significative par rapport au placebo

➔ **Première étude montrant en IRM un effet chondromodulateur sur le cartilage fémorotibial d'un facteur de croissance FGF-18**

Conclusion: une vision globale de l'arthrose



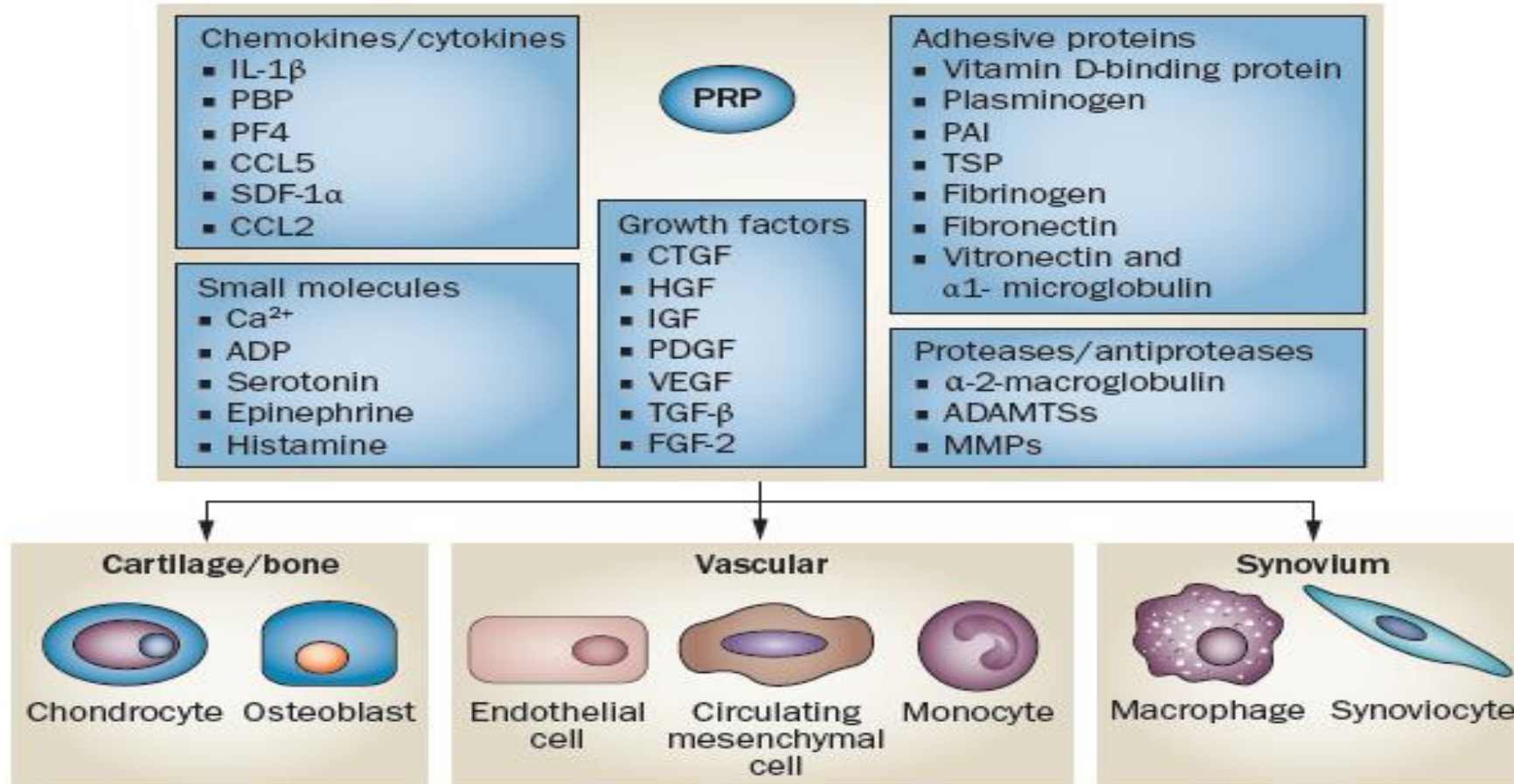
Plasma riche en plaquettes (PRP)



Plasma riche en plaquettes (PRP) :

....donc riche en protéines

du + ... et du -



Pas un PRP mais des PRP

- Concentrations en facteurs de croissance et cytokines variable selon les patients
- 1 ou 2 ou 3 centrifugations ?
- Concentrations en plaquettes de 3 à 10 x N
- Présence ou non de leucocytes
- Type d'activation ?
- Temps/type de stockage avant injection (risque dégranulation)
- Nombre d'injection : 1 à 6 dans l'arthrose...

Explique la variabilité des travaux *in vitro*, *in vivo*

Et des résultats des études cliniques (en plus des « biais » méthodologiques)

Kon et coll, arthroscopy; 2011
Blajchman MA. Transfus Clin Biol 2001
Filardo et al, Knee Surg Sports Traumatol, 2012

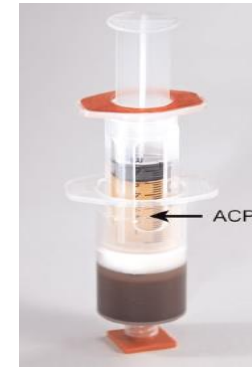
Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis

An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial

Patrick A. Smith,^{*†} MD

Investigation performed at the Columbia Orthopaedic Group, Columbia, Missouri, USA

- Exigences FDA pour les nouveaux traitements: 1 centre, max 30 sujets
- Essai randomisé, double-aveugle PRP (Arthrex) versus placebo
- Critères stricts d'inclusion et d'exclusion
- 1 injection/sem, 3 semaines



Am J Sport Med, 2016

114 patients screened and assessed for eligibility by informed consent with detailed clinical examination and review of medical history

84 excluded:

- 22 had symptomatic contralateral knee OA
- 15 had other underlying medical conditions
- 14 did not meet K-L grade
- 14 lack of consent, were not sure
- 4 cartilage defect in study knee
- 3 failed WOMAC test twice
- 3 were not between 30 and 80 yrs old
- 3 were pregnant or planning to become
- 3 had hip OA
- 1 had no evidence of OA in study knee
- 1 had recent and ongoing viscosupplementation

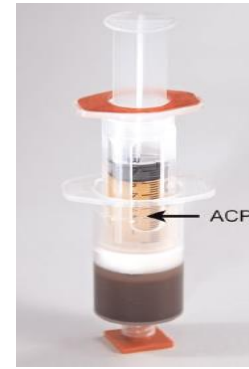
Follow-up 1: 30 patients met final eligibility criteria and underwent blood analysis

Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis

An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial

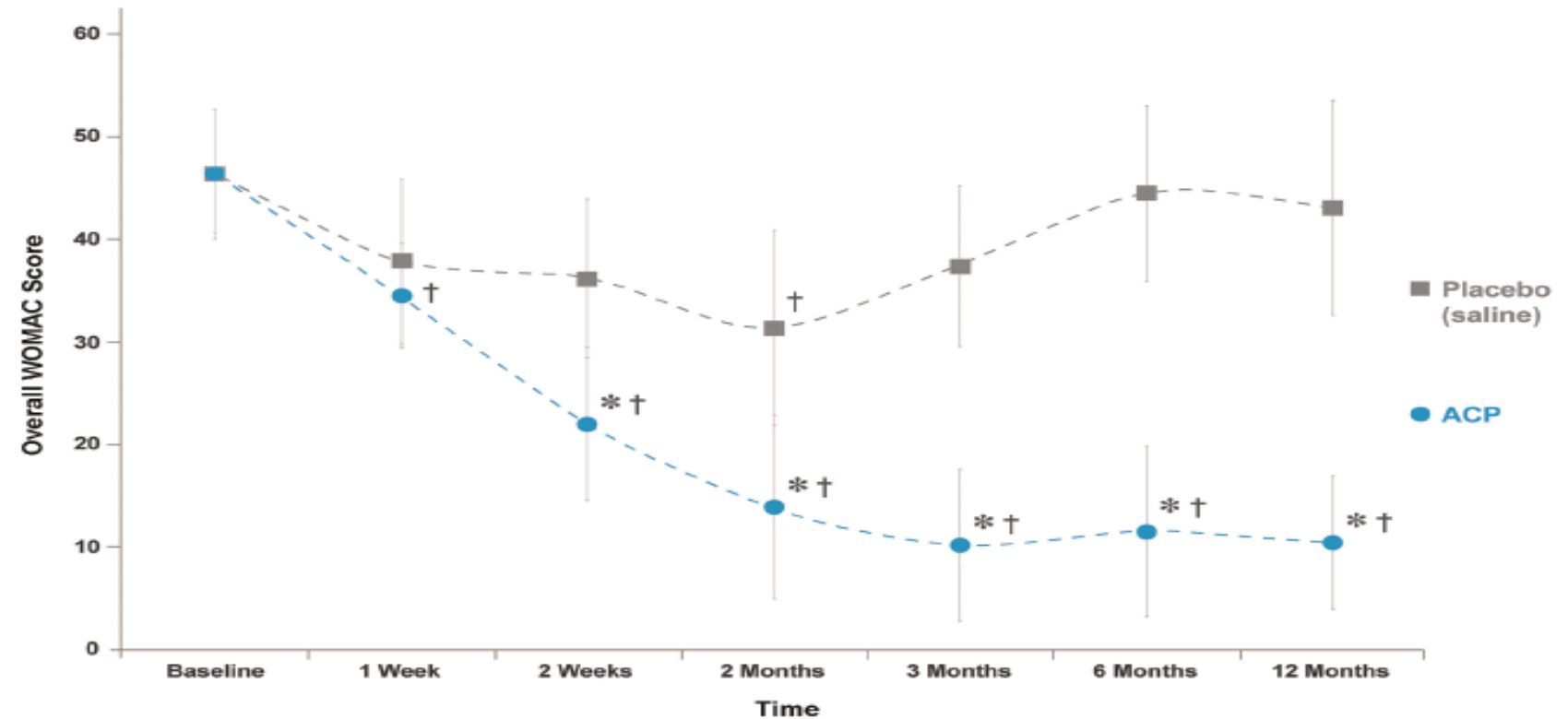
Patrick A. Smith,^{*†} MD

Investigation performed at the Columbia Orthopaedic Group, Columbia, Missouri, USA

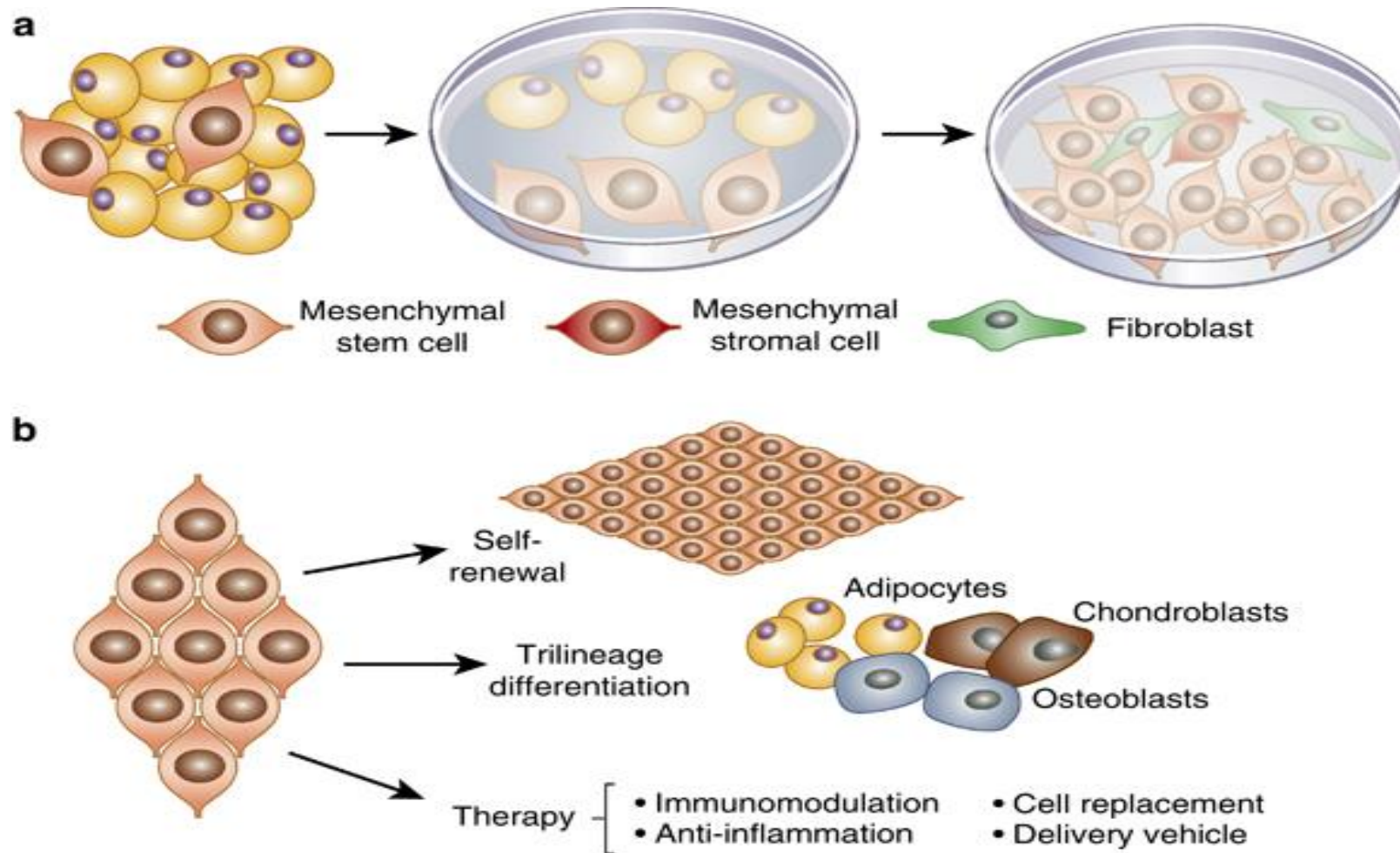


Am J Sport Med, 2016

- 19 femmes/11 hommes
- 50 ans
- IMC 28,5
- Aucun effet secondaire notable



Thérapie cellulaire par cellules souches

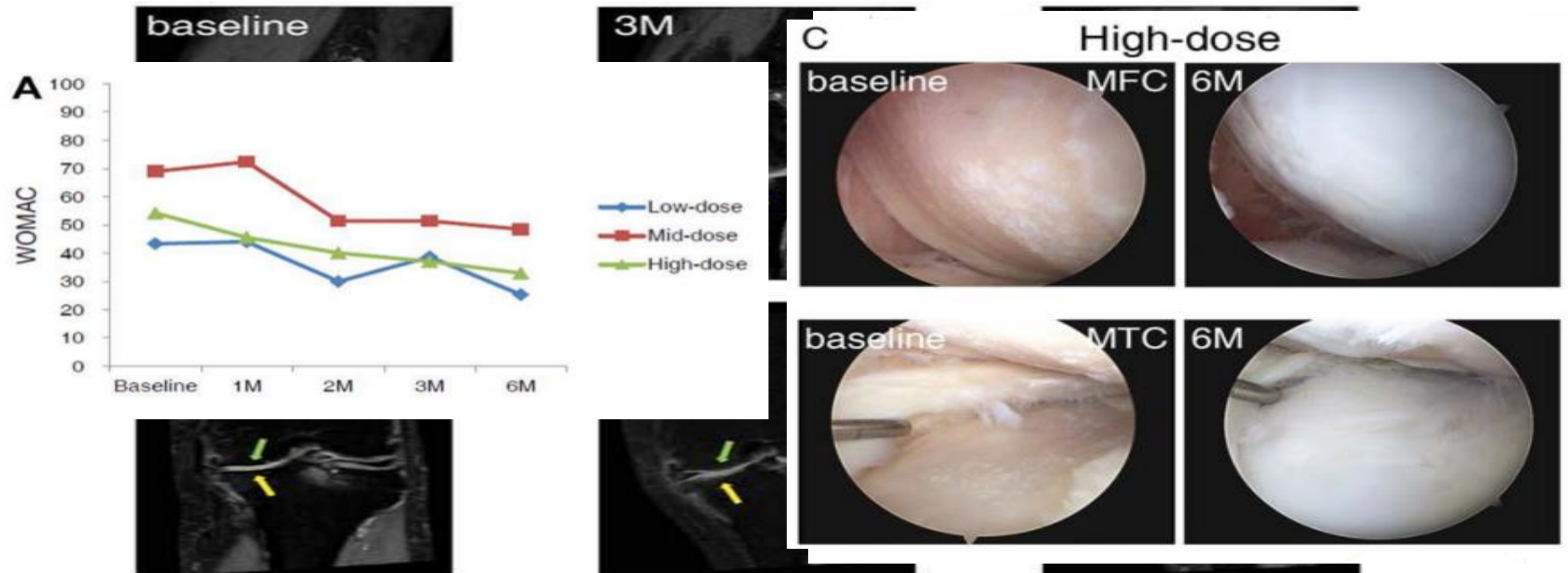


Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial

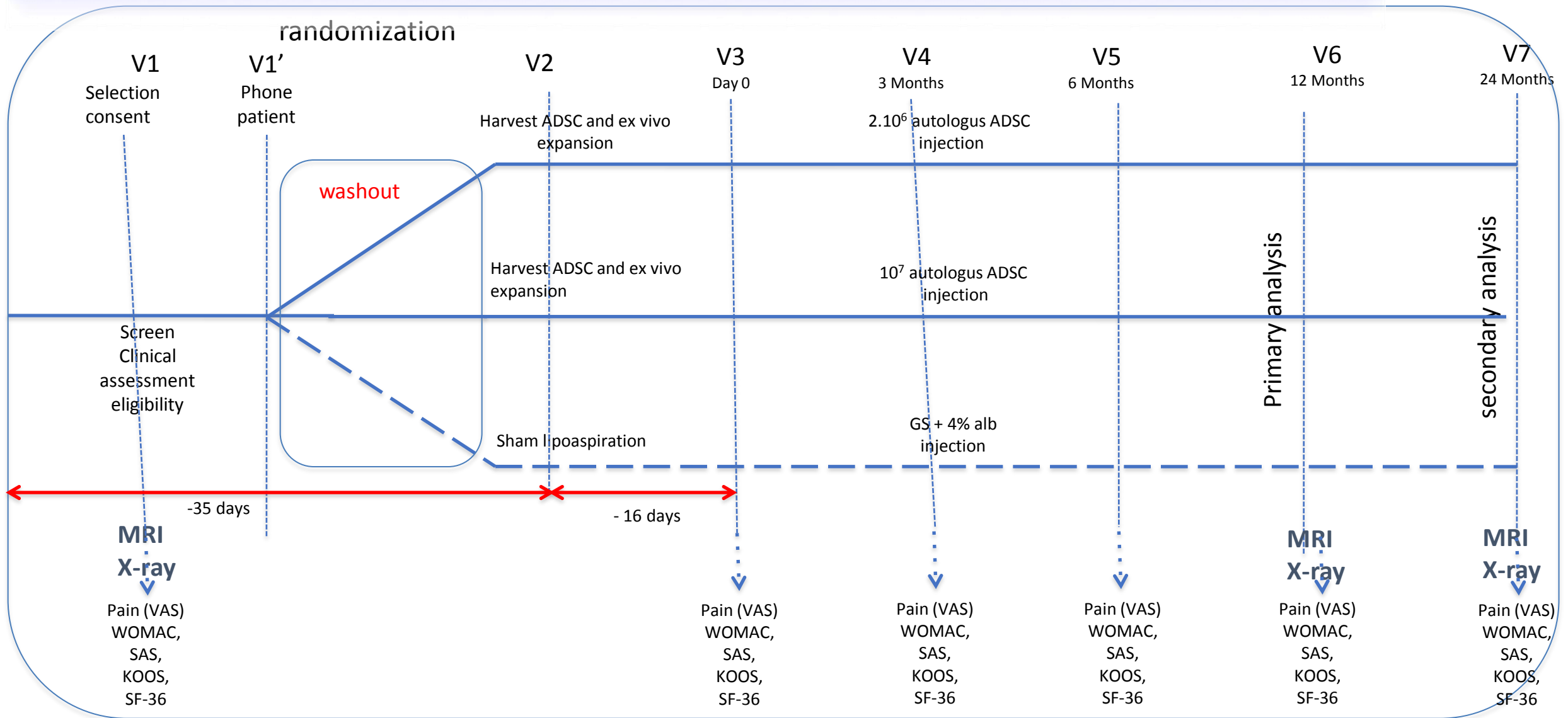
Stem Cells 2014;32:1254–1266

CHRIS HYUNCHUL JO,^a YOUNG GIL LEE,^a WON HYOUNG SHIN,^a HYANG KIM,^a JEE WON CHAI,^b
EUI CHEOL JEONG,^c JI EUN KIM,^d HACKJOON SHIM,^e JI SUN SHIN,^a IL SEOB SHIN,^f
JEONG CHAN RA,^f SOHEE OH,^g KANG SUP YOON^a

- 18 patients avec gonarthrose avec injection de CSM adipeuse autologues (3 doses 10^7 , 5×10^7 , 10^8 phase I – II)



Clinical Trial: ADIPOA2 Phase II



Les cellules souches: le programme européen ADIPOA

Patient selection
consent
Rheumatologist/orthopedist
ECRIN

Plastic surgeon

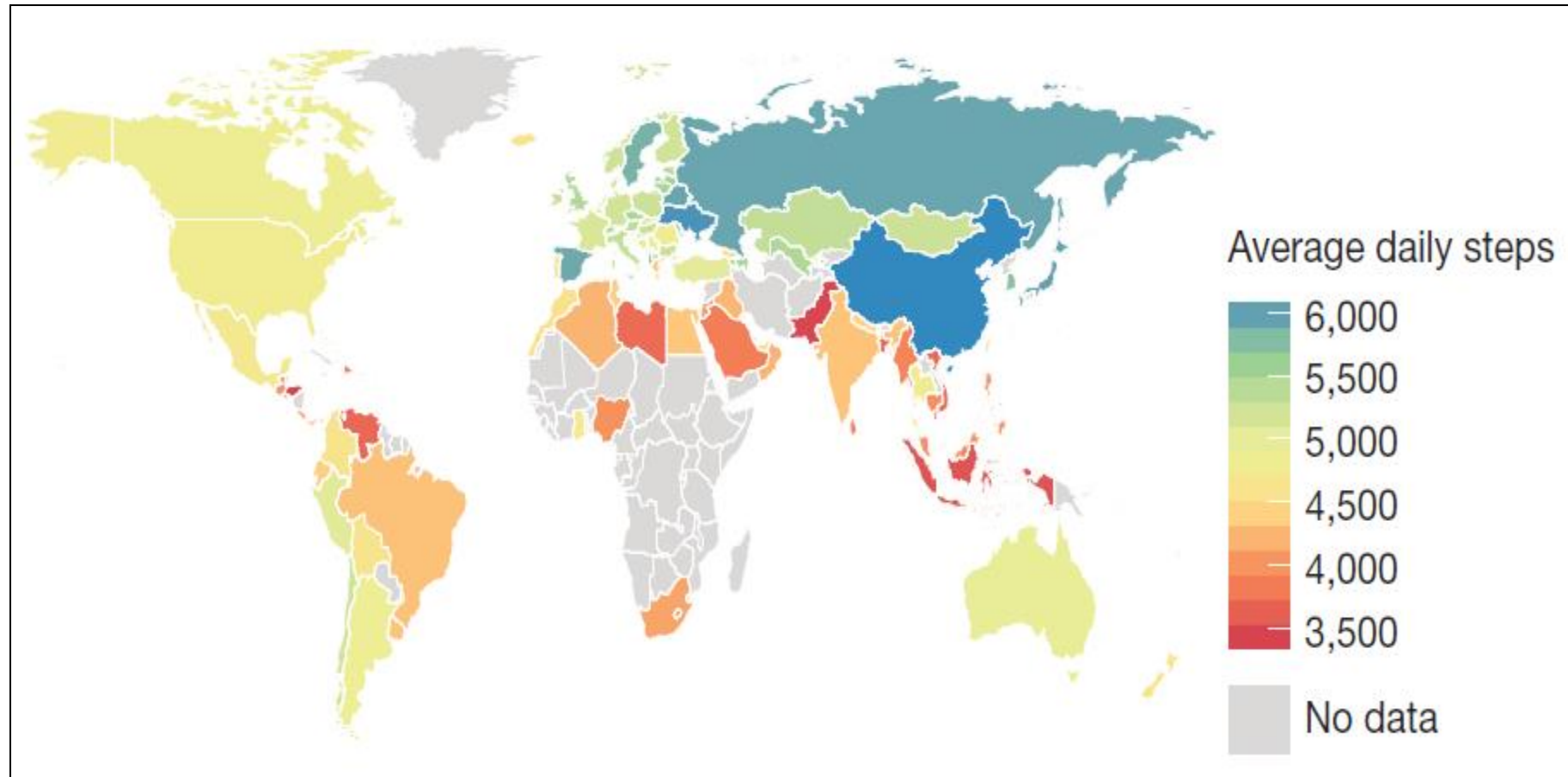


radiologist

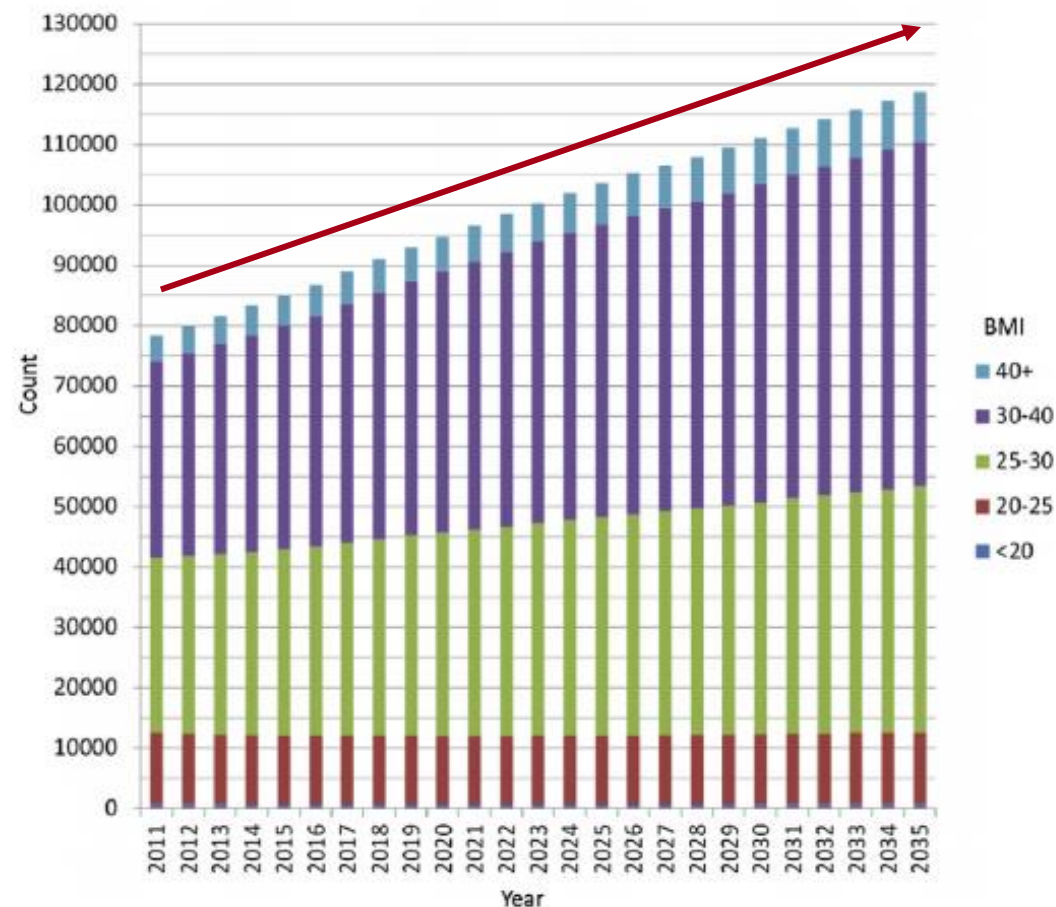


Clinical follow-up
Nurse
Rheumatologist/orthopedist
Radiologist MRI
CRF

Données de smartphone à partir de 68 millions de jour d'activité chez 717,527 individus dans le monde (111 pays)



Projections prothèse totale de genou (UK) par tranche d'IMC



Extrapolation de données de cohortes
obtenues entre 1991 et 2010 prenant en
compte l'âge, le sexe et l'évolution de l'IMC

Culliford et al, Osteoarthritis Cartilage 2015