

Quelles perspectives thérapeutiques dans l'arthrose ?

Alice Courties

MCU-PH, Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine

INSERM UMRS 938

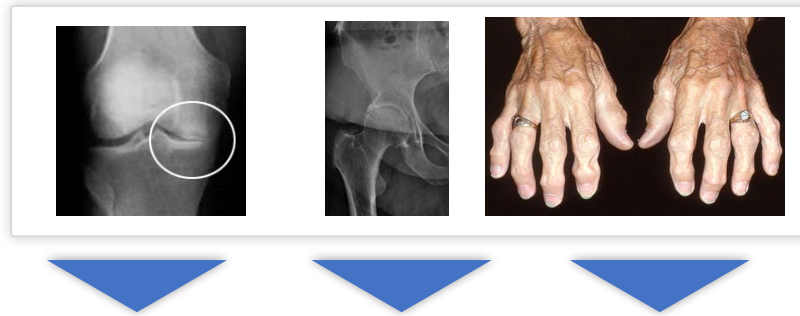
Sorbonne Université



Liens d'intérêts

- **Intérêts financiers:** aucun
- **Liens durables ou permanents:** aucun
- **Interventions ponctuelles** (expertises, conseils) : UCB, Novartis, Pfizer, BMS
- **Intérêts indirects:** congrès: Pfizer, Roche, Abbvie, UCB, BMS, Novartis

Risque d'arthrose au cours de la vie



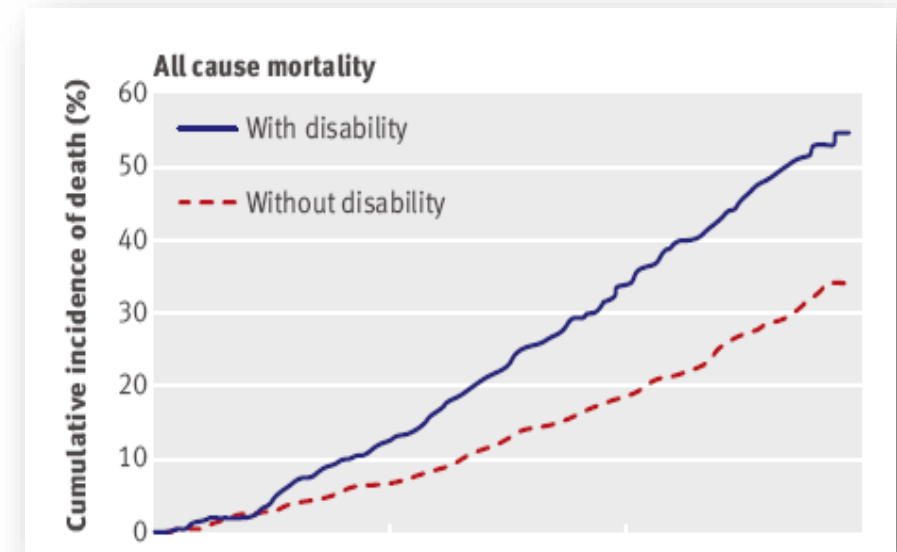
	Arthrose symptomatique	Prothèse
Coxarthrose homme	18.5%	7.1%
Coxarthrose femme	28.6%	11.6%
Gonarthrose homme	39.8%	8.1%
Gonarthrose femme	46.8%	10.8%
AD homme	24.6%	
AD femme	47.2%	

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)

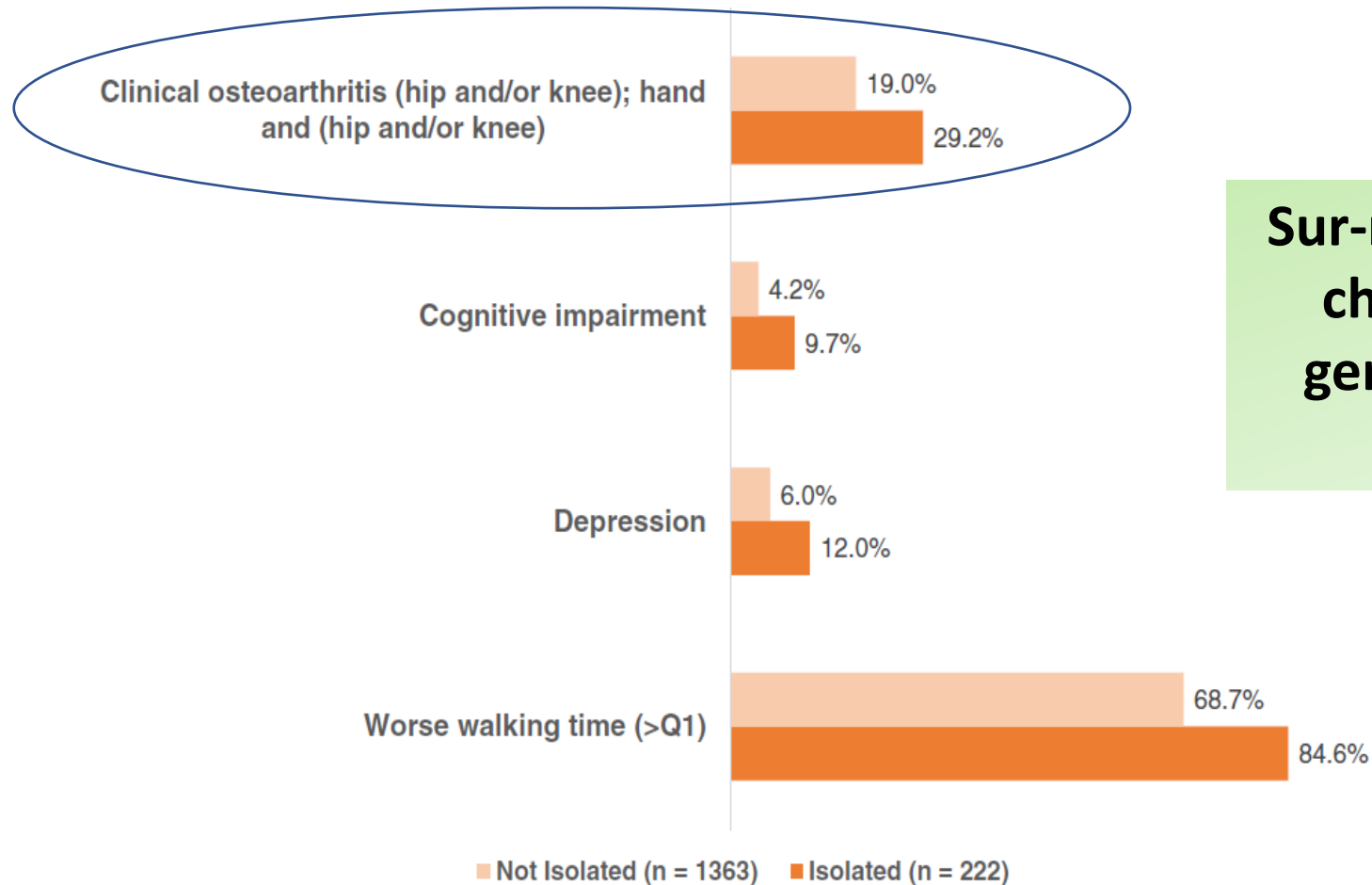
SMR=standardised mortality ratio.



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

L'arthrose isole socialement

- Étude menée chez 1967 individus âgés de 65-85 ans suivis 12 à 18 mois dont 30% arthrosiques (hanches, genoux, mains)



**Sur-risque d'isolement social de 1,5
chez les arthrosiques (hanches,
genoux) versus non arthrosiques
OR = 1,47 (1,03-2,09)**

Reconnue comme une maladie sévère par la FDA avec des besoins thérapeutiques non satisfaits

Quelle prise en charge ?

Monsieur R., 45 ans

- IMC 23
- Antécédent : reconstruction du ligament croisé antérieur gauche
- Douleur du genou gauche évoluant depuis 1 an d'aggravation progressive
- Poussée douloureuse limitant les activités courantes
- **Examen clinique** : absence d'épanchement. Palpation du compartiment fémoro-tibial interne douloureuse
- **Bilan radiographique** : gonarthrose débutante fémoro-tibiale interne normoaxée

Quel(s) traitement(s) pharmacologique(s) lui proposez-vous en 1^{ère} intention ?

- A. Paracétamol 1g*3 par jour
- B. AINS per os en cure courte
- C. Colchicine
- D. AINS topiques
- E. Méthotrexate

Quel(s) traitement(s) pharmacologique(s) lui proposez-vous en 1^{ère} intention ?

- A. *Paracétamol 1g*3 par jour*
- B. AINS per os en cure courte
- C. Colchicine ✗
- D. AINS topiques
- E. Methotrexate ✗



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations et méta-analyses

Recommandations de la Société française de rhumatologie sur la prise en charge pharmacologique de la gonarthrose[☆]



Jérémy Sellam^{a,*}, Alice Courties^a, Florent Eymard^b, Stéphanie Ferrero^c,
Augustin Latourte^d, Paul Ornetti^e, Bernard Bannwarth^f, Laurence Baumann^g,
Francis Berenbaum^a, Xavier Chevalier^b, Hang Korng Ea^d, Marie-Christine Fabre^h,
Romain Forestierⁱ, Laurent Grange^j, Henri Lellouche^k, Jérémy Maillet^d, Didier Mainard^l,
Serge Perrot^m, François Rannou^{n,o}, Anne-Christine Rat^p, Christian H Roux^c, Eric Senbel^q,
Pascal Richette^d, Sous l'égide de la Société française de rhumatologie

1. Le paracétamol ne doit pas nécessairement être prescrit de manière systématique et/ou continue. $9,33 \pm 2,35$ (0-10) Cat 1A *Force A*

- Efficacité faible (Effet-taille<0,20)
- Pas de bénéfice à augmenter la posologie > 3g/j
- Quid de la tolérance du paracétamol chez les patients avec gonarthrose?

⇒ **Traitement symptomatique d'appoint, mais pas un traitement de fond**

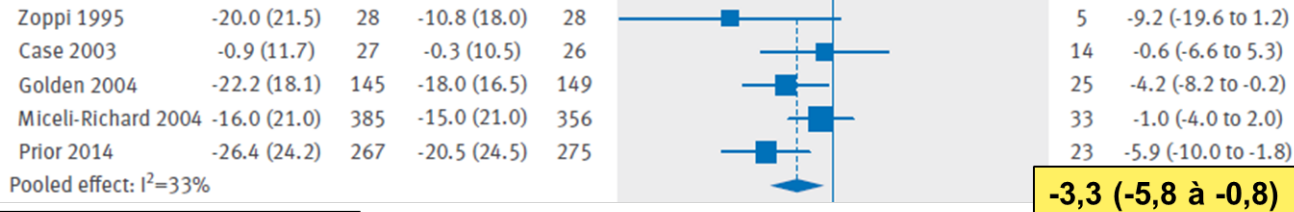
Bannuru et al Ann Int Med 2015
Da Costa et al. Lancet 2017
Doherty et al Ann Rheum Dis 2011
Roberts et al Ann Rheum Dis 2016

Paracétamol

GONARTHROSE

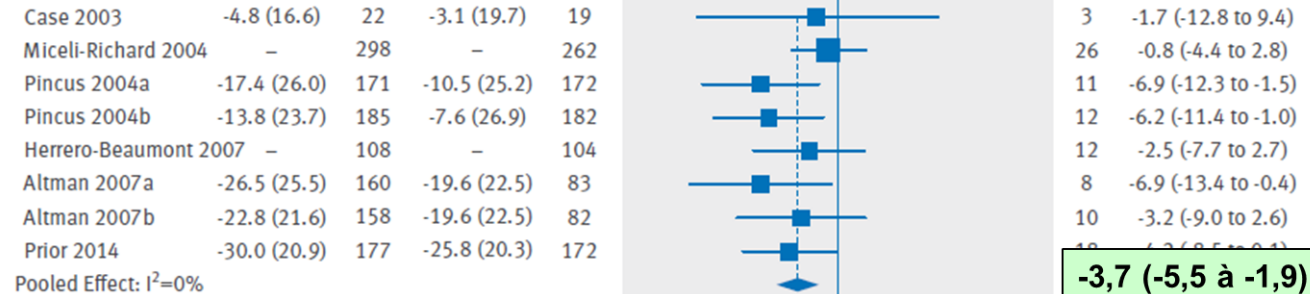
Immédiat<15j

Osteoarthritis (pain/immediate term)



Court terme 15j-3mois

Osteoarthritis (pain/short term)



Effet statistique mais non pertinent car diminution de l'EVA <10

Effet taille sur la douleur : 0.18 (0.11-0.25)

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

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial

Iain M. MacIntyre^{1,2}, PhD; Emma J. Turtle, MD; Tariq E. Farrah, MBChB; Catriona Graham, MSc; James W. Dear, PhD; David J. Webb^{1,2}, DSc; for the PATH-BP (Paracetamol in Hypertension–Blood Pressure) Investigators*

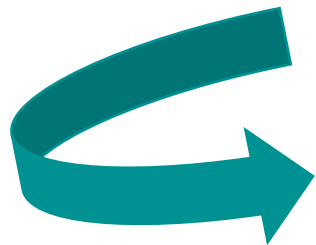
- Étude randomisée contrôlée contre placebo cross-over
- 110 patients avec HTA
- 4 g paracétamol ou placebo, pendant 14 jours

Pression artérielle systolique:

132.8±10.5 to 136.5±10.1 mm Hg [paracétamol]

Vs

133.9±10.3 to 132.5±9.9 mm Hg [placebo]



Différence de +4.7 mm Hg (95% CI, 2.9-6.6)
 $P < 0.0001$

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

Comparaison paracétamol oui/non sur les effets indésirables

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
							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)

Biais de prescription...

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie orale doivent être utilisés pour la durée la plus courte et à la dose la plus faible possible (*Cat 1A Force A*).

Ils peuvent être proposés en 1^{ère} intention, en l'absence de contre-indication et de facteurs de risque cardiovasculaires et/ou facteurs de risque de complications digestives (*Cat 1A Force A*).

- Efficacité sur la douleur et la fonction
- Choix de la molécule selon les comorbidités du patient
- Pour les gonarthrose « en poussée inflammatoire »
- Effets indésirables dose-dépendant, sans gain sur l'efficacité

⇒ **Possibilité de prescription en 1^{ère} ligne de traitement**

⇒ **Effet taille douleur entre 0.37 et 0.44**

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**

	Coxib Vs placebo	Diclofenac Vs placebo	Ibuprofène Vs placebo	Naproxène Vs placebo
IdM ou décès coronarien	1,76 (1,31-2,37) P=0,0001	1,70 (1,19-2,41) P=0,003	2,22 (1,10-4,48) P=0,03	0,84 (0,52-1,35) P=0,48
Évènements vasculaire majeur	1,37 (1,14-1,66) P=0,0009	1,41 (1,12-1,78) P=0,004	1,44 (0,89-2,33) P=0,14	0,93 (0,69-1,27) P=0,66
Complication GI haute	1,81 (1,17-2,81) P=0,007	1,89 (1,16-3,09) P=0,01	3,97 -2,27-7,10) P<0,0001	4,22 (2,71-6,56) P<0,0001

Ne pas oublier les topiques !

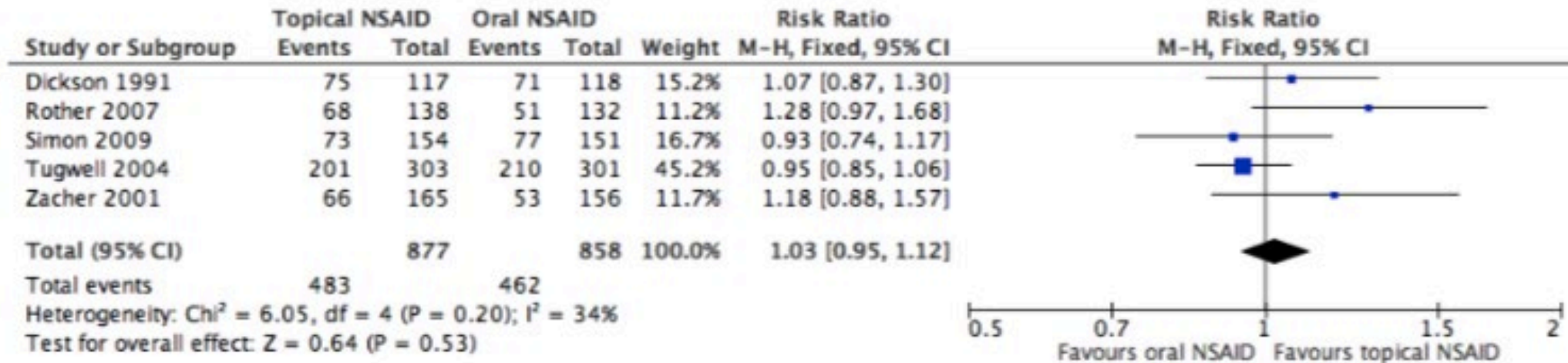
3. Les AINS topiques peuvent être proposés. $8,95 \pm 2,18$ (1-10) Cat 1A Force B ou C

- Bonne tolérance
- Le choix de la molécule est laissé au prescripteur
- On rappelle que l'ANSM a alerté sur les risques de photosensibilité avec le ketoprofène topique

⇒ Souvent inefficace car sous-dosé (1 seule application)

AINS per os *versus* topiques

Figure 5. Forest plot of comparison: Topical NSAID versus oral NSAID, outcome: Clinical success.



- Knee OA (sauf Zacher et al, Hand OA)
- Moins d'effets indésirables gastro-intestinaux versus per os
- Efficacité identique

AINS dans l'arthrose

- 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**

Traitements NON recommandés dans la gonarthrose

- Biphosphonates
- Vitamine D
- Gabapentine
- Prégabaline

- Colchicine
- Anti-TNF

- Anti-NGF



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)
Grade 2, réfractaire ou

Patient's Assessment

Osteoarthritis
and Cartilage

Serious joint-related adverse events in randomized controlled trials of
anti-nerve growth factor monoclonal antibodies

M.C. Hochberg^a

Departments of Medicine and Epidemiology and Public Health, University of Maryland School of Medicine and the Medical Care Clinical Center, VA
Maryland Health Care System, Baltimore, MD, USA

Change from Baseline

-30
-40
-50
-60

Week

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

TANEZUMAB

Factor

OARSI
OSTEOARTHRITIS
RESEARCH SOCIETY
INTERNATIONAL



100 µg/kg
200 µg/kg

36.0±2.5
-31.0±2.6
-42.5±2.5
-45.2±2.6

Pourquoi tant d'échec ?

Cibles physiopathologiques différentes de la goutte ou de la polyarthrite

Placebo topique et placebo intra-articulaire > placebo oral

Placebo intra-articulaire $\simeq$ AINS per os avec effet taille 0.29 par rapport au placebo oral

Douleur complexe : sensibilisation centrale, composante neuropathique-like

La clé : traitement local ?

Il revient vous voir car il tolère mal les AINS. Le genou cette fois est gonflé avec choc rotulien. Pas de flessum mais une limitation de la flexion à 90°.

Vous décidez de faire une infiltration, quel produit choisissez vous ?

- A. Acide hyaluronique
- B. Corticoïde
- C. Plasma riche en plaquettes
- D. Cellules souches mésenchymateuses
- E. Facteur de croissance FGF-18

Il revient vous voir car il tolère mal les AINS. Le genou cette fois est gonflé avec choc rotulien. Pas de flessum mais une limitation de la flexion à 90°.

Vous décidez de faire une infiltration, quel produit choisissez vous ?

- A. Acide hyaluronique
- B. Corticoïde
- C. Plasma riche en plaquettes
- D. Cellules souches mésenchymateuses
- E. Facteur de croissance FGF-18

6. Les injections intra-articulaires de corticoïdes peuvent être proposées (*cat 1A, force A*), particulièrement en cas de poussée inflammatoire avec épanchement articulaire (*cat 4, force D*). $9,65 \pm 0,70$ (8-10)

- La littérature ne permet pas de trancher entre les différents corticoïdes mais l'avis d'expert est de privilégier l'hexacetonide de triamcinolone, **particulièrement en cas d'épanchement rebelle ou important** (il sera alors nécessaire de s'assurer d'être en intra-articulaire).

⇒ Ponction avant infiltration !

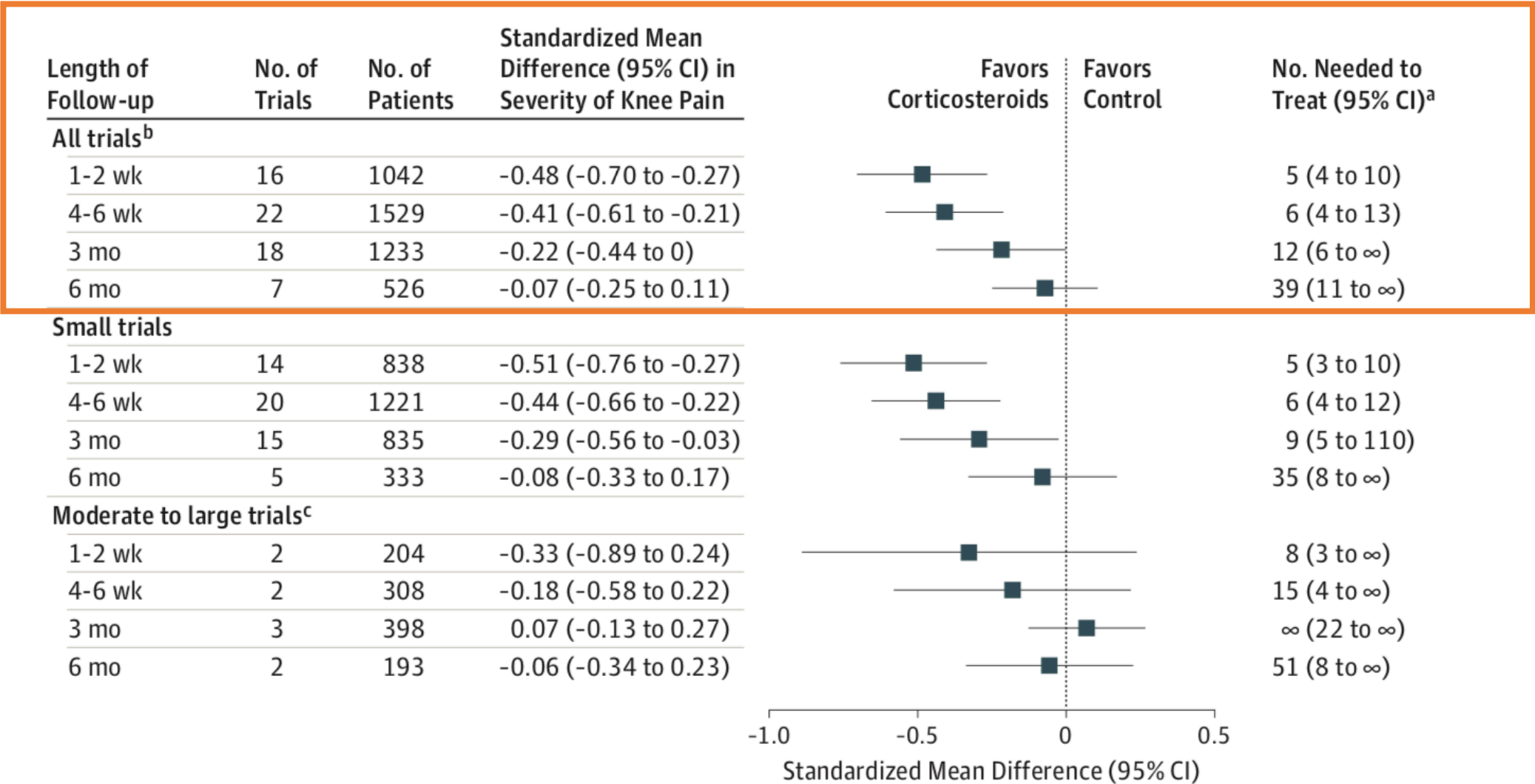
⇒ Renouveler si efficace selon le terrain du patient



Intra-articular Corticosteroids for Osteoarthritis of the Knee

Bruno R. da Costa, PhD; Roman Hari, MD; Peter Jüni, MD, FESC

JAMA December 27, 2016 Volume 316, Number 24



Le patient est inquiet et vous demande s'il existe un risque d'abimer son cartilage en cas d'infiltrations itératives de corticoïdes, que lui répondez-vous ?

- A. Oui c'est un risque à prendre
- B. Non ce n'est pas connu

Le patient est inquiet et vous demande s'il existe un risque d'abimer son cartilage en cas d'infiltrations itératives de corticoïdes, que lui répondez-vous ?

- A. Oui c'est un risque à prendre
- B. Non ce n'est pas connu

Pas si simple !!!

Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis

A Randomized Clinical Trial

Timothy E. McAlindon, DM, MPH; Michael P. LaValley, PhD; William F. Harvey, MD; Lori Lyn Price, MAS; Jeffrey B. Driban, PhD; Ming Zhang, PhD; Robert J. Ward, MD

Gonarthrose symptomatique avec synovite échographique
Randomisé, contrôlé contre placebo

Infiltration triamcinolone acétonide TOUS LES 3 MOIS

Infiltration Placebo TOUS LES 3 MOIS



- Douleur
- Fonction
- Perte de cartilage

Pas d'effet sur le douleur ni sur la fonction à 2 ans

Measurement	Between-Group Difference in Change	P Value
WOMAC ^b		
Pain	-0.64 (-1.6 to 0.29)	.17
Function	-1.01 (-4.9 to 2.9)	.59
Stiffness	-0.06 (-0.43 to 0.56)	.79
VAS Pain score ^c	-5.0 (-13.9 to 3.9)	.26
Function tests, s ^d		
20-m Walk	0.43 (-0.62 to 1.5)	.41
Chair stand	-0.11 (-2.8 to 2.6)	.94
Acetaminophen use ^e		.43
None	-4	
% (95% CI)	-5.8 (-17.8 to 6.2)	

Perte de cartilage + importante dans le groupe corticoïdes

Measurement	Between-Group Difference in Change	P Value
Cartilage thickness, mm		
Index compartment	-0.11 (-0.20 to -0.03)	.01
Total mean cartilage thickness	-0.16 (-0.31 to -0.01)	.04
Cartilage damage index, mm ^{3,b}		
Index compartment ^c	-61.25 (-121.78 to -0.72)	.048
Total	-95.62 (-194.93 to 3.68)	.06
Area of denudation, mm ^{2,d}		
Index compartment	0.00 (-0.44 to 0.43)	.99
Total	0.04 (-1.11 to 1.20)	.93
Semiquantitative measures, mm ³		
Bone marrow lesion volume (log) ^{d,}	-0.22 (-2.04 to 1.59)	.80
Effusion volume (log) ^{d,e}	0.23 (-0.11 to 0.57)	.17

Pas représentatif de notre pratique (infiltration systématique !)

Synovite persistante après inclusion ?

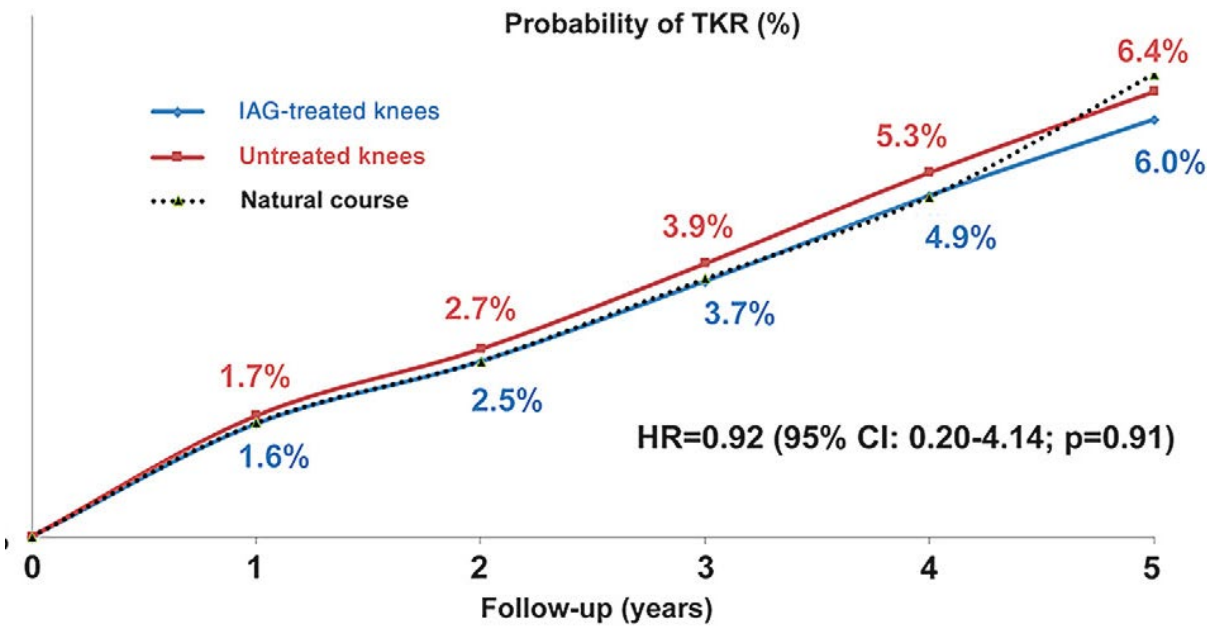
Effet symptomatique d'une infiltration de sérum salin

Pas d'effet au long cours attendu des corticoïdes

Do Glucocorticoid Injections Increase the Risk of Knee Osteoarthritis Progression Over 5 Years?

Augustin Latourte,¹ Anne-Christine Rat,² Abdou Omorou,³ Willy Ngueyon-Sime,⁴ Florent Eymard,⁵ Jérémie Sellam,⁶ Christian Roux,⁷ Hang-Korng Ea,¹ Martine Cohen-Solal,¹ Thomas Bardin,¹ Johann Beaudreuil,⁸ Francis Guillemain,³ and Pascal Richette¹

- Cohorte KHOALA gonarthrose (n=564)
- 414 sans AH versus 51 infiltration de CT
- Méthode de modèle structural marginal pour association causale
- Recours à la prothèse ou progression radiographique (KL) sur 5 ans de suivi
- Exclusion des patients qui ont reçu AH+CT
- Ajustement sur IMC, baseline KL, âge, sexe, CSP, comorbidités (Groll), WOMAC baseline



HR [95% CI]	PTG	Progression KL
CT	0.92 [0.20, 4.14]	1.33 [0.64, 2.79]
AH	0.81 [0.14, 4.63]	1.36 [0.85, 2.17]

Il revient vous voir car il tolère mal les AINS. Le genou n'est toujours pas gonflé. Les douleurs se chronicisent.

Vous décidez de faire une infiltration, quel produit choisissez vous ?

- A. Acide hyaluronique
- B. Corticoïde
- C. Plasma riche en plaquettes
- D. Cellules souches mésenchymateuses
- E. Facteur de croissance FGF-18

Il revient vous voir car il tolère mal les AINS. Le genou n'est toujours pas gonflé. Les douleurs se chronicisent.
Vous décidez de faire une infiltration, quel produit choisissez vous ?

- A. Acide hyaluronique
- B. Corticoïde
- C. Plasma riche en plaquettes
- D. Cellules souches mésenchymateuses
- E. Facteur de croissance FGF-18

7. Les injections intra-articulaires d'acide hyaluronique peuvent être proposées (*cat 1A, force A*), sans en attendre un effet chondroprotecteur (*cat 1B, force B*). *9,10 ± 1,48 (6-10)*

- Facteurs prédictifs de mauvaise réponse: atteinte radiographique sévère (KL 4), ± obésité
- Mono ou 3 injections ?
- Tolérance satisfaisante en dehors d'exceptionnels cas d'arthrites aseptiques.

⇒ Sur genou sec (après un corticoïde par exemple)

⇒ Pas d'effet chondroprotecteur

Déremboursés depuis 2017 mais peut limiter les autres thérapeutiques (opioïdes, AINS si comorbidités)

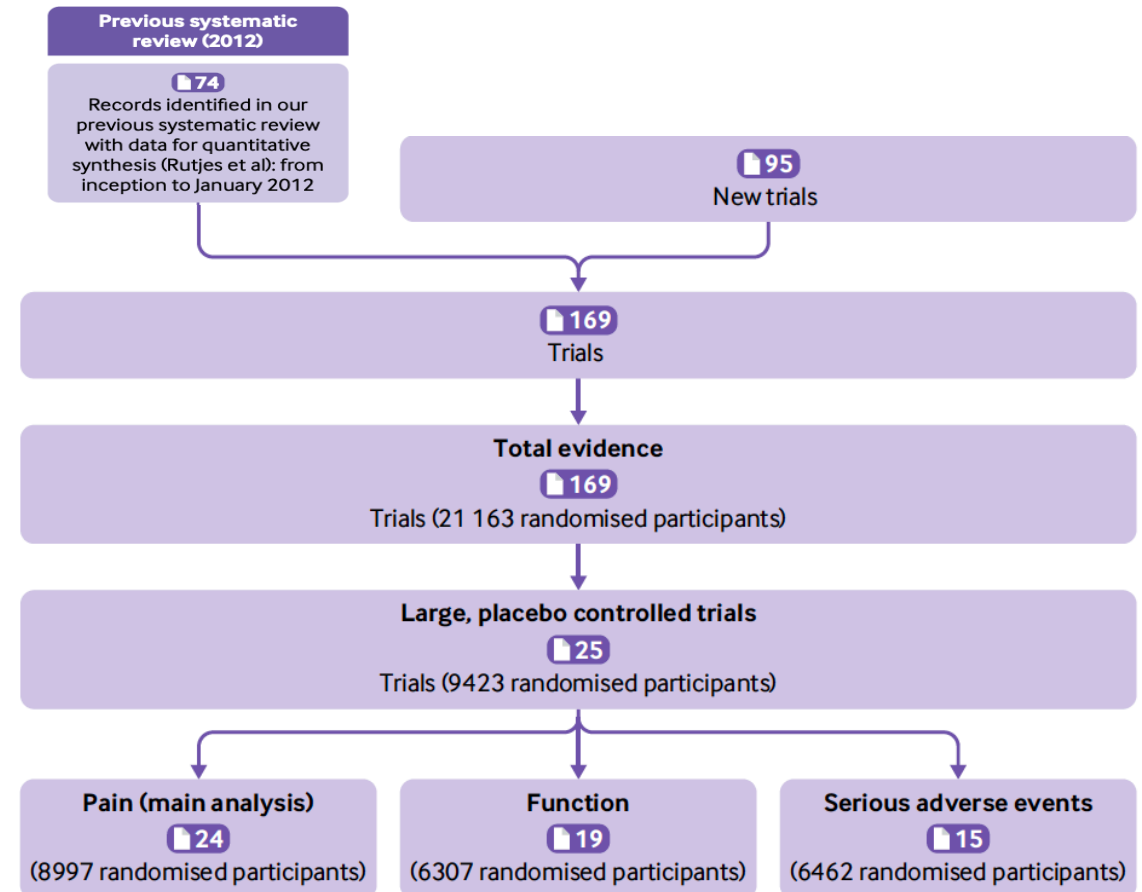
Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis



July 2022

Tiago V Pereira,^{1,2} Peter Jüni,^{1,3,4} Pakeezah Saadat,^{1,3} Dan Xing,⁵ Liang Yao,⁶ Pavlos Bobos,^{1,7} Arnav Agarwal,^{3,6} Cesar A Hincapié,^{8,9} Bruno R da Costa^{1,3,10}

- RCT (versus placebo, aucune intervention)
- Publiée ou non (« littérature grise »)
- Seuil pertinent: différence moyenne standardisée (SMD): -0,37
- Analyse principale sur les RCT >100 patients/groupe



Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis

Tiago V Pereira,^{1,2} Peter Jüni,^{1,3,4} Pakeezah Saadat,^{1,3} Dan Xing,⁵ Liang Yao,⁶ Pavlos Bobos,^{1,7} Arnav Agarwal,^{3,6} Cesar A Hincapié,^{8,9} Bruno R da Costa^{1,3,10}

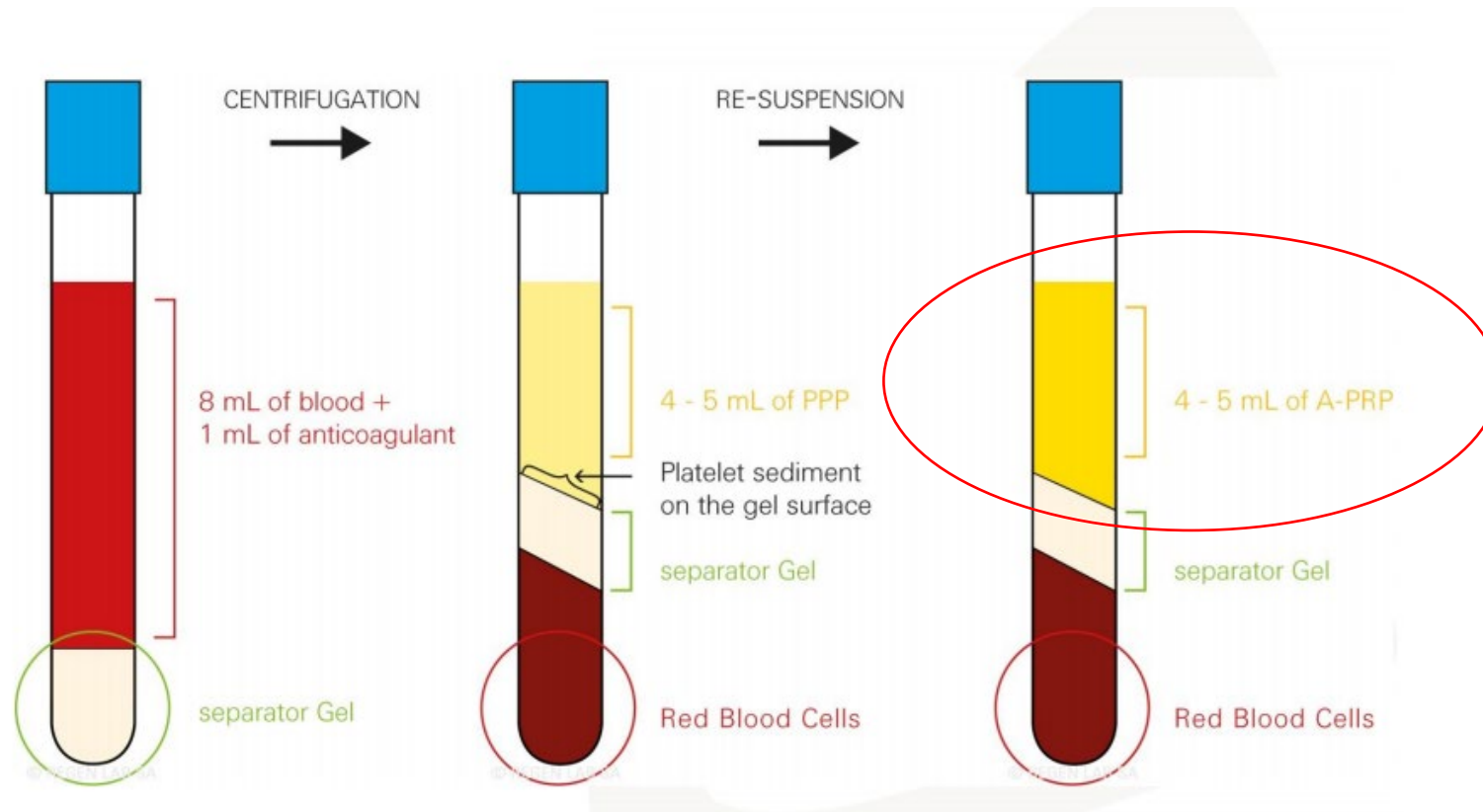


- Réduction de l'intensité douloureuse significative: SMD -0.08 (-0.15 ; -0.02) mais en dessous du seuil de pertinence clinique fixé à 0.37
 - Correspond en EVA 0-100 mm douleur à -2.0 mm (-3.8 ; -0.5 mm)
 - Effets secondaires: 3,7% AH vs 2,5 placebo soit RR 1,49 (1,12-1,98) $p=0,003$
- Effet clinique modéré
 - Critères d'inclusion inhomogène (type d'AH, nombre d'injection , critères d'inclusion..)
 - Effet taille placebo IA à 0.29 par rapport placebo oral
 - Effets secondaires retrouvés : fracture du fémur, cardiomyopathie, cancer colique, sténose carotidienne, cirrhose, etc.
- >> Imputabilité ? Aucun signal de tolérance des phases IV

Futurs traitements intra
articulaires ?

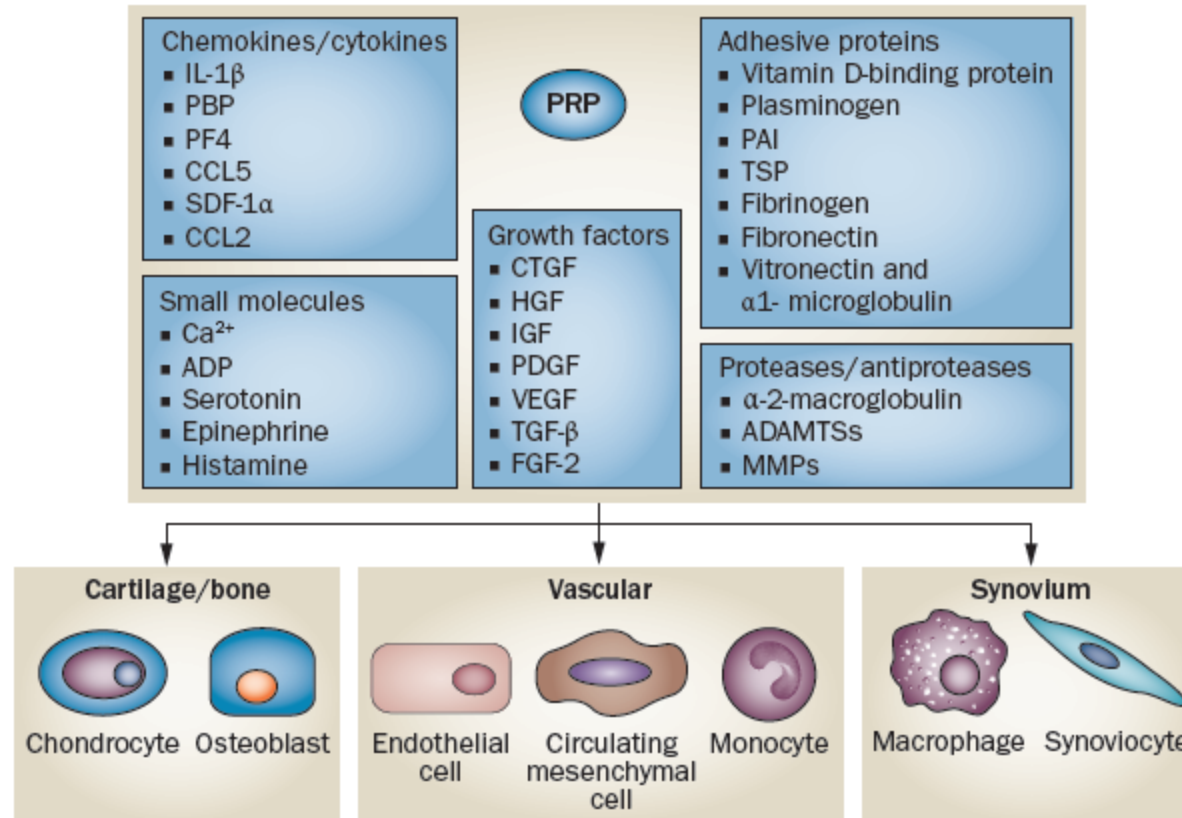
Le plasma riche en plaquettes (PRP)

- Fraction du plasma enrichi en plaquettes après 1 ou plusieurs centrifugations



Le plasma riche en plaquettes (PRP)

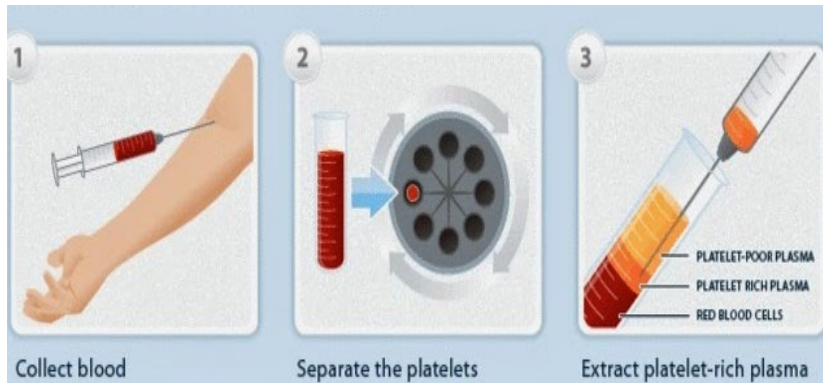
....donc riche en protéines



Faisabilité des injections de PRP

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

- Pas d'expertise hémato requise, ni certification
- Prix des kits de préparations, non remboursé : 50 à 100 euros en France (+ geste)
- Centrifugeuse agréée CE
- Très utilisé en médecine du sport, en rhumatologie, MPR ou radiologie
- Contre-indications spécifiques: AINS, antiagrégants, anesthésiques locaux



Pas un mais des PRP...

- **Patients différents donc plaquettes différentes**
- **Préparations différentes**
 - type et nb de centrifugation (nb de plaquettes)
 - activateur plaquettaire ou non
 - déleucocyté ou non
 - cryoconservation ou non
- **Protocole d'injection variés**
 - nombre (1 à 6/an)
 - échoguidage ou non
 - volume d'injection (3 à 8 cc)

A prendre en considération dans l'analyse de la littérature +++

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

Résultats :

- Différence significative dès S2 et jusqu'à S52
- Diminution de 78% à M12 vs. 7% (p<0.05)
- Pas de diff. de tolérance

Critères d'inclusion très stricts

Méthodologie correcte mais effectif limité

Smith et al (2016), *Am J Sports Med*

114 patients screenés

30 patients inclus, 50 ans, KL 2 ou 3

15 PRP (Arthrex) vs. 15 s.saline, 3 injections 1/semaine

Suivi rapproché pdt 1 an

WOMAC

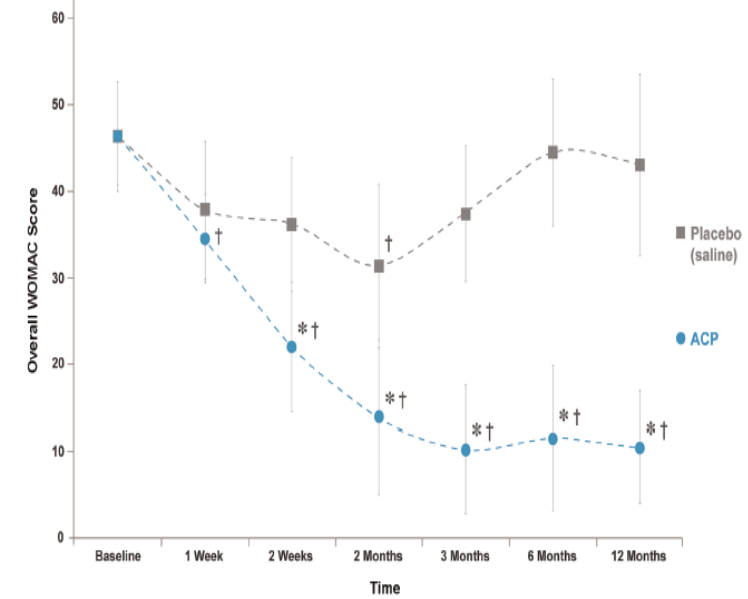


Figure 3. Overall Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) scores versus time for the autologous conditioned plasma (ACP) and saline placebo treatment groups. *Significant difference from saline placebo ($P < .05$); †significant difference from baseline within each respective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

Effect of Intra-articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients With Knee Osteoarthritis

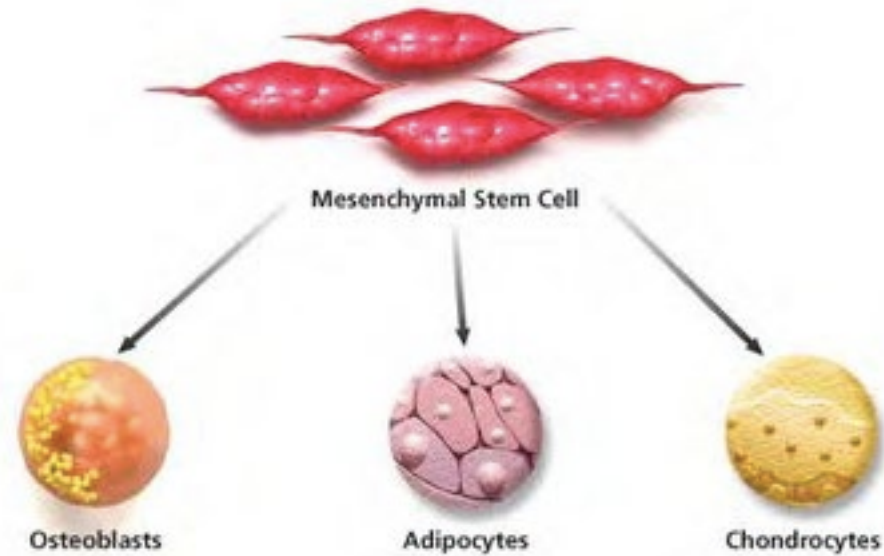
The RESTORE Randomized Clinical Trial

Mais PRP meilleur sur la douleur à 2 mois et sur la fonction à 12 mois

**Essai randomisé français qui doit débuter bientôt
(PIKOA)**

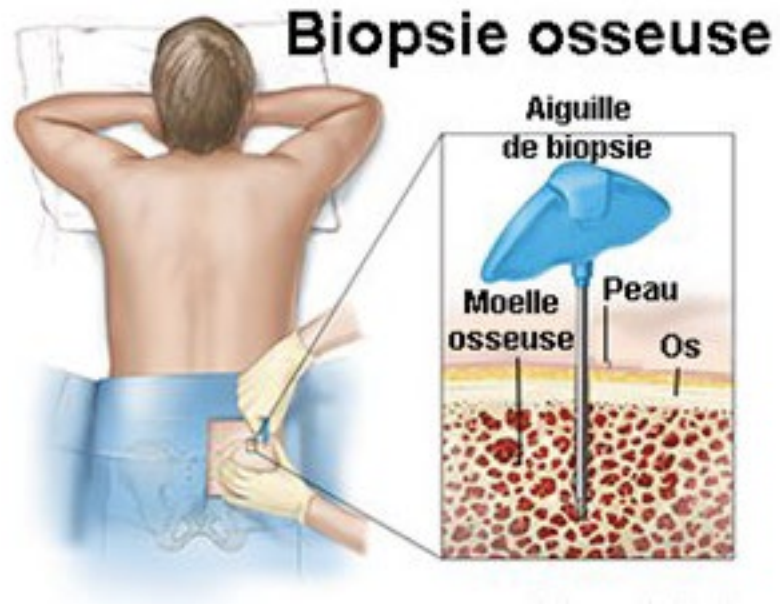
NCT05378815

Cellules souches mésenchymateuses



- Cellules souches multipotentes
- Capacité de multiplication
- Capacité de différenciation en chondrocytes, adipocytes et ostéoblastes
- Production de facteur de croissance
- Pas de HLA donc pas de réaction allogénique

Plusieurs sources



(sang
périphérique,
muscle, foie..)

- Ponction
- Centrifugation
- Récupération



Expansion culture +/- matrice



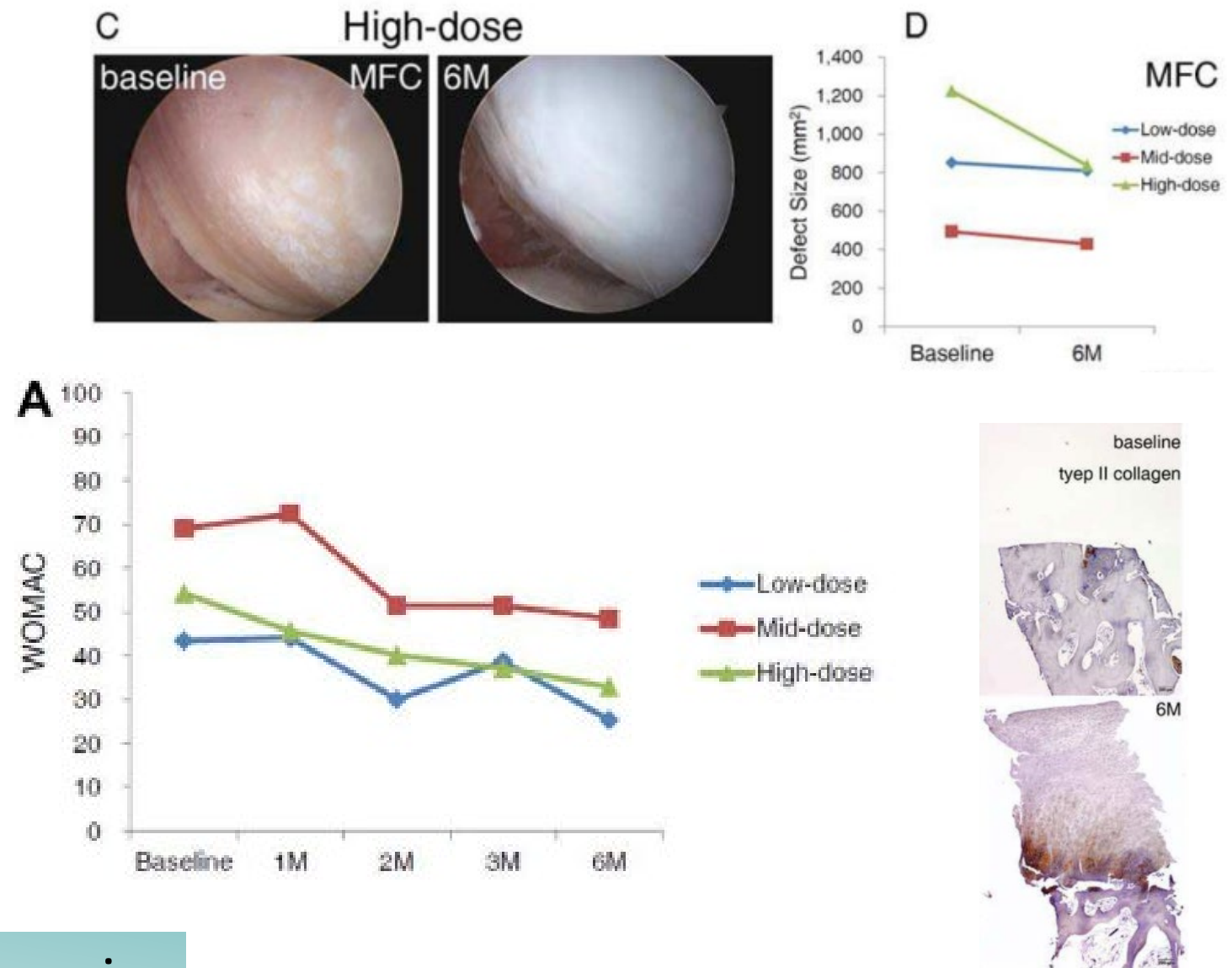
Injection autologue / hétérologue
+/- Facteur de croissance

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

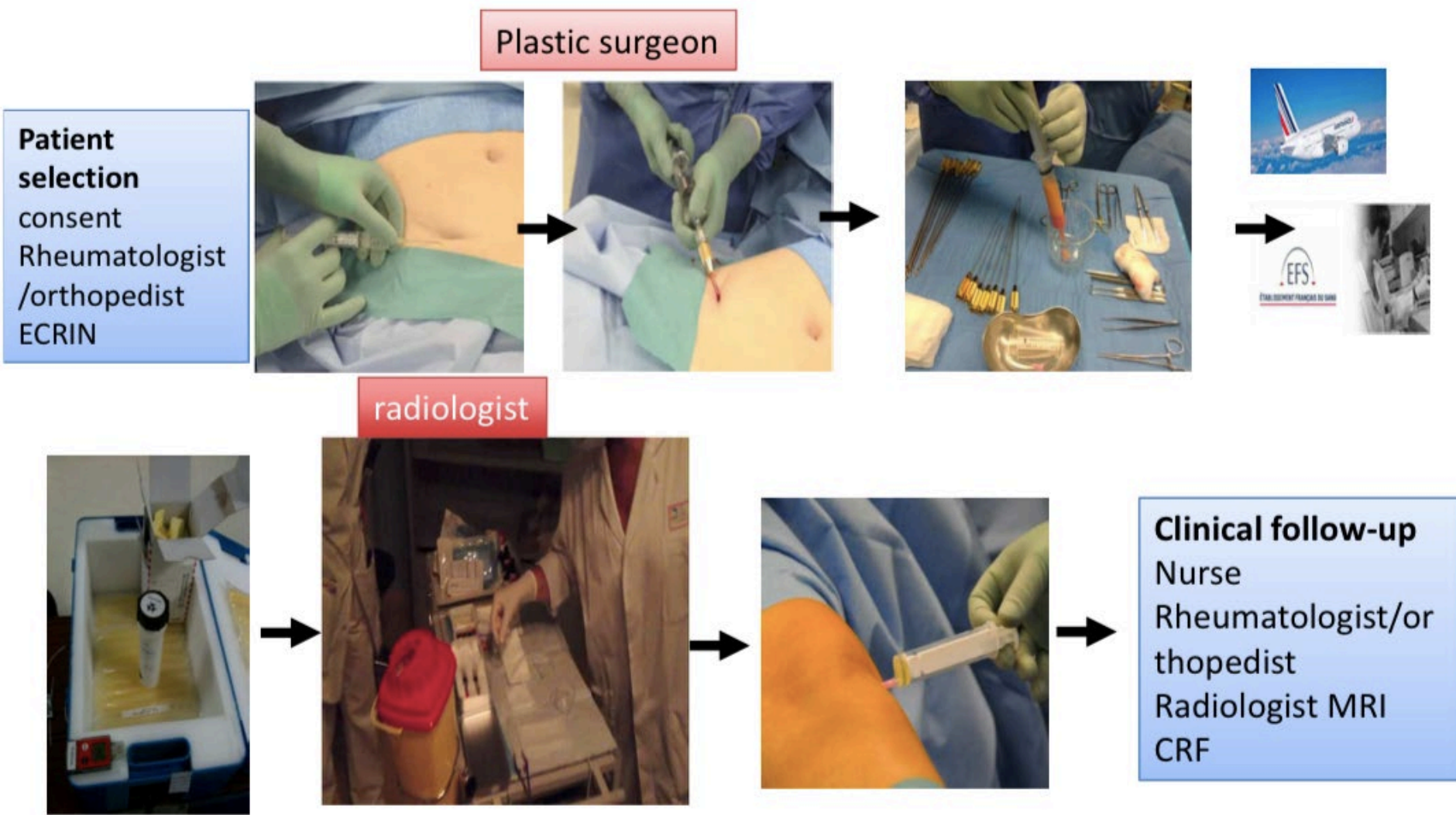
CHRIS HYUNCHUL JO,^a YOUNG GIL LEE,^a WON HYOUNG SHIN,^a HYANG KIM,^a JEE WON CHAI,^b EUI CHEOL JEONG,^c JI EUN KIM,^d HACKJOON SHIM,^e JI SUN SHIN,^a IL SEOB SHIN,^f JEONG CHAN RA,^f SOHEE OH,^g KANG SUP YOON^a

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

Depuis très nombreuses études mais
méthodologie souvent biaisée



Projet européen-ADIPOA



Résultats attendus en 2023

Nombreux essais cliniques dans l'arthrose

Type of drug	Drug name	Route of administration	Current phase of development	ClinicalTrials.gov identifier
Wnt inhibitor	Lorecivint (small molecule)	Intra-articular	Phase III (knee OA)	NCT03928184
NGF inhibitor	Tanezumab (neutralizing antibody)	Subcutaneous	Phase III (hip or knee OA)	NCT02528188
	Fasinumab (neutralizing antibody)		Phase III (hip or knee OA)	NCT02683239, NCT03161093, NCT03304379
TrkA inhibitor	ASP7962 (small molecule)	Oral	Phase II (knee OA)	NCT02611466
	GZ389988A (small molecule)	Intra-articular	Phase II (knee OA)	NCT02845271
TRPV1 modulator	CNTX-4875 (trans-capsaicin)	Intra-articular	Phase III (knee OA)	NCT03660943, NCT03661996
	NEO6860	Oral	Phase II (knee OA)	NCT02712957
rhFGF18	Sprifermin	Intra-articular	Phase II (knee OA)	NCT01919164
ADAMTS5 inhibitor	GLPG1972/S201086 (small molecule)	Oral	Phase II (knee OA)	NCT03595618
	M6495 (neutralizing antibody)	Subcutaneous	Phase I (knee OA)	NCT03583346
Senolytic drug	UBX0101	Intra-articular	Phase II (knee OA)	NCT04129944, NCT04229225
	Fisetin	Oral	Phase I-II (knee OA)	NCT04210986
Cathepsin K inhibitor	MIV-711 (small molecule)	Oral	Phase II (knee OA)	NCT02705625, NCT03037489
IL-6R inhibitor	Tocilizumab (neutralizing antibody)	Intravenous	Phase III (hand OA)	NCT02477059
CCL17 inhibitor	GSK3858279 (neutralizing antibody)	Intravenous, subcutaneous	Phase I (knee OA)	NCT03485365
GM-CSF inhibitor	Otilimab (neutralizing antibody)	Subcutaneous	Phase II (hand OA)	NCT02683785
Promoter of endogenous progenitor cell differentiation	KA34	Intra-articular	Phase I (knee OA)	NCT03133676
Gene therapy	TissueGene-C (allogeneic chondrocytes expressing TGFβ1)	Intra-articular	Phase III (knee OA)	NCT03203330, NCT03291470
	ART-I02 (AAV-5 vector encoding human IFNβ)	Intra-articular	Phase I (hand OA)	NCT02727764
	FX201 (AAV carrying IL-1Ra cDNA)	Intra-articular	Phase I (knee OA)	NCT04119687
	sc-rAAV2.5IL-1Ra (AAV carrying IL-1Ra cDNA)	Intra-articular	Phase I (knee OA)	NCT02790723
	XT-150 (DNA plasmid with IL10 transgene)	Intra-articular	Phase II (knee OA)	NCT04124042

Et le non pharmacologique ?

En 2022, les mesures non pharmacologiques sont d'actualité ++++

- Éducation
- Activité physique
- Kinésithérapie
- Perte de poids ++
- Orthèses (genoux, orthèses plantaires)
- Cures thermales
- etc

RECOMMANDATIONS NON PHARMACOLOGIQUES SFR-SOFMER 2021
YM Pers, J Sellam, F Rannou



Combien de pas/jour dans la gonarthrose?

Daily Walking and the Risk of Incident Functional Limitation in Knee Osteoarthritis: An Observational Study

Arthritis Care & Research
Vol. 66, No. 9, September 2014, pp 1328–1336

DANIEL K. WHITE,¹ CATRINE TUDOR-LOCKE,² YUQING ZHANG,¹ ROGER FIELDING,³
MICHAEL LAVALLEY,¹ DAVID T. FELSON,¹ K. DOUGLAS GROSS,⁴ MICHAEL C. NEVITT,⁵
CORA E. LEWIS,⁶ JAMES TORNER,⁷ AND TUHINA NEOGI¹

- 1788 patients à risque ou ayant une gonarthrose (MOST study)
- Impact de la marche (nombre de pas/jour) sur la performance (vitesse de marche) ou les symptômes (WOMAC) à 2 ans

Au moins 6000 pas par jour pour limiter l'aggravation fonctionnelle !

Le patient vous demande quelle chaussure il vaut mieux porter ?

Nike Air Max 90 Ultra



1) ASICS Kayano



3) Converse Dainty Low



1) Merrell Bare Access



**Chaussures
stable de
soutien**

Nike Air Max 90 Ultra



1) ASICS Kayano



3) Converse Dainty Low

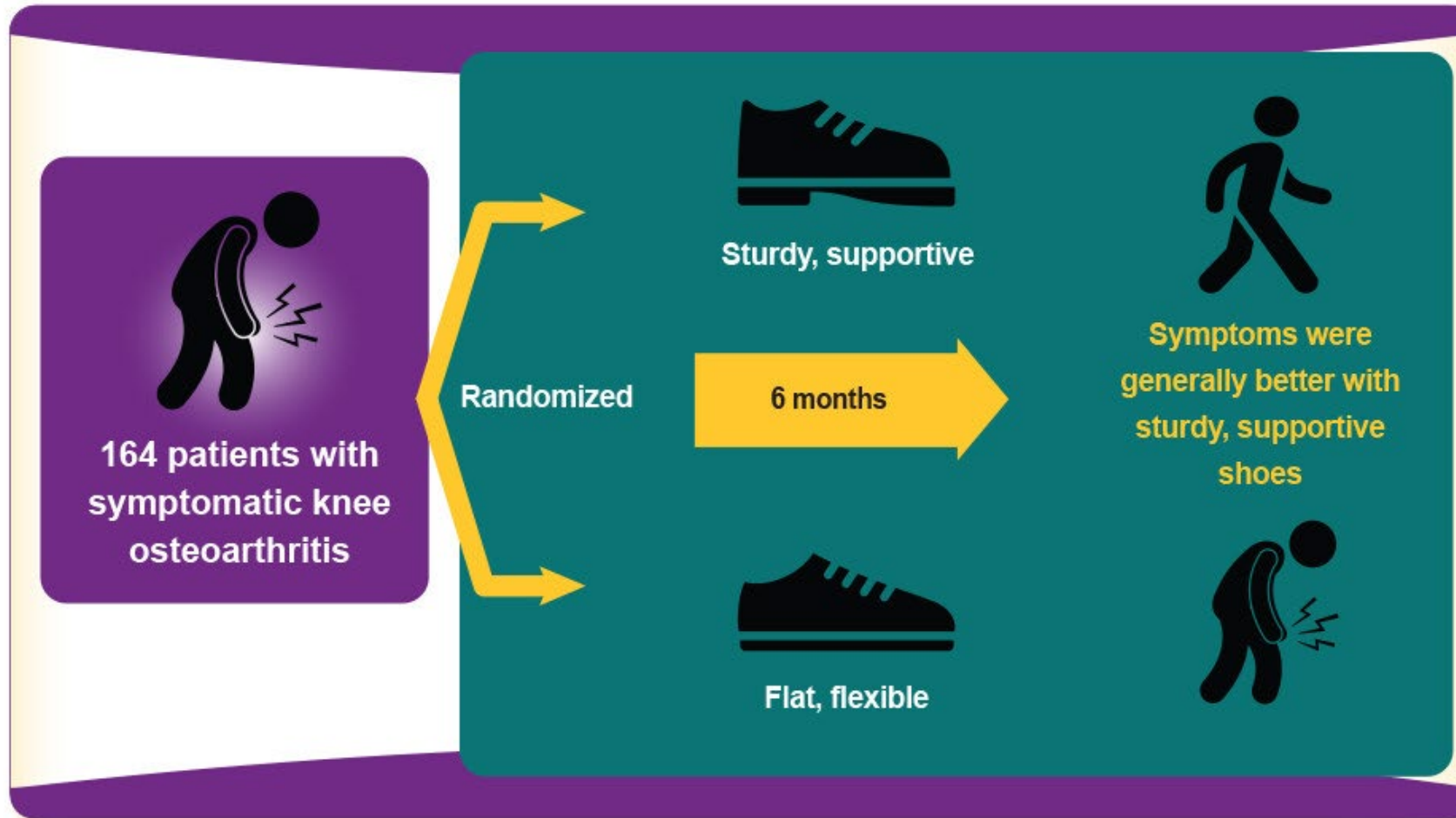


1) Merrell Bare Access



**Chaussures
plates flexibles**

Are stable supportive shoes or flat flexible shoes better for improving pain and function in people with knee osteoarthritis?



Annals
of Internal Medicine

Paterson KL, Bennell KL, Campbell PK, et al. The effect of flat flexible versus stable supportive shoes on knee osteoarthritis symptoms. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 12 January 2021. [Epub ahead of print]. doi:10.7326/M20-6321
<http://acpjournals.org/doi/10.7326/M20-6321>

© 2020 American College of Physicians

Le port de chaussures souples avec semelles amortissantes doit être conseillé (degré d'accord 8.97 ± 1.47)

Nouvelle patiente

- Femme 65 ans
- Antécédent : dyslipidémie, ménopause 53 ans
- Douleur des mains chroniques, horaire mécanique
- Limitation activités courantes avec déformations et raideur
- **Examen clinique** : douleurs IPP, IPD, 3 synovites IPP
- **Bilan radiographique** : arthrose érosive

Quel(s) traitement(s) pharmacologique(s)
proposez-vous lui proposer ?

- A. AINS topiques
- B. Colchicine
- C. Hydroxychloroquine
- D. Corticoides
- E. Méthotrexate

Quel(s) traitement(s) pharmacologique(s)
proposez-vous lui proposer ?

A. AINS topiques

B. Colchicine ✗

C. Hydroxychloroquine ✗

D. Corticoïdes

E. Méthotrexate ✗

Recommendations EULAR 2018

2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis

Ann Rheum Dis 2019 Janv

Task Force members

Margreet Kloppenburg (convenor)
Loreto Carmona (methodologist)
Féline Kroon (fellow)

Francisco Blanco
Micheal Doherty
Krysia Dziedzic (HP)
Elsie Greibrokk (PRP)
Ida Haugen
Gabriel Herrero-Beaumont
Helgi Jonsson
Ingvild Kjekshus (HP)

12 rheumatologists, 1 plastic surgeon,
3 health professionals, 2 patient
research partners, 1 fellow
Representing 10 European countries

Emmanuel Maheu
Roberta Ramonda
Marco Ritt
Wilma Smeets (PRP)
Josef Smolen
Tanja Stamm (HP)
Zoltán Szekanecz
Ruth Wittoek



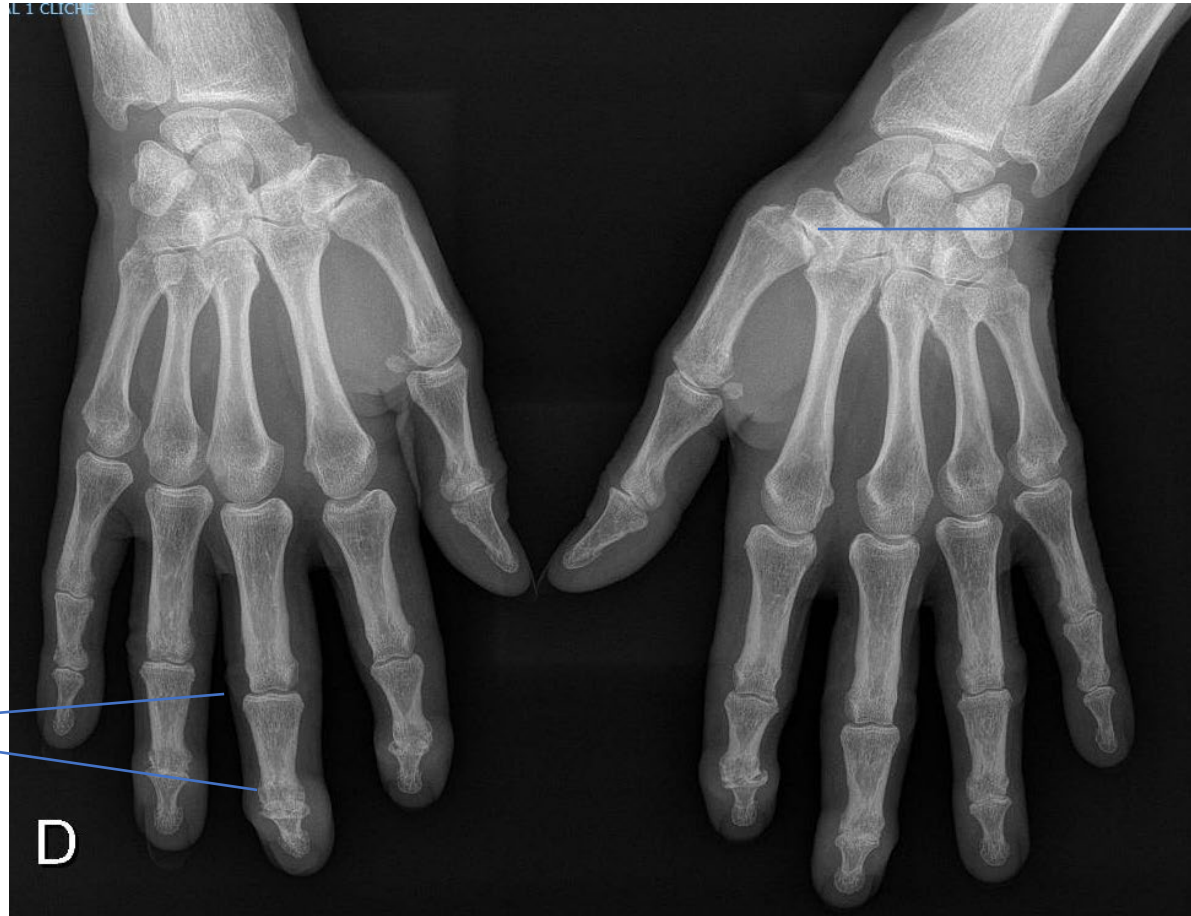
Recommandations

Arthrose doigts longs

Exercice
AINS Topiques >
AINS oraux
+/- Chondroïtine
sulfate

Infiltration si
synovite

Arthrodèse /
Arthroplastie



Rhizarthrose

Exercice
Orthèse > 3 mois
AINS Topiques > AINS
oraux

+/- Chondroïtine sulfate

Infiltration dans les
formes inflammatoires
(non démontré)

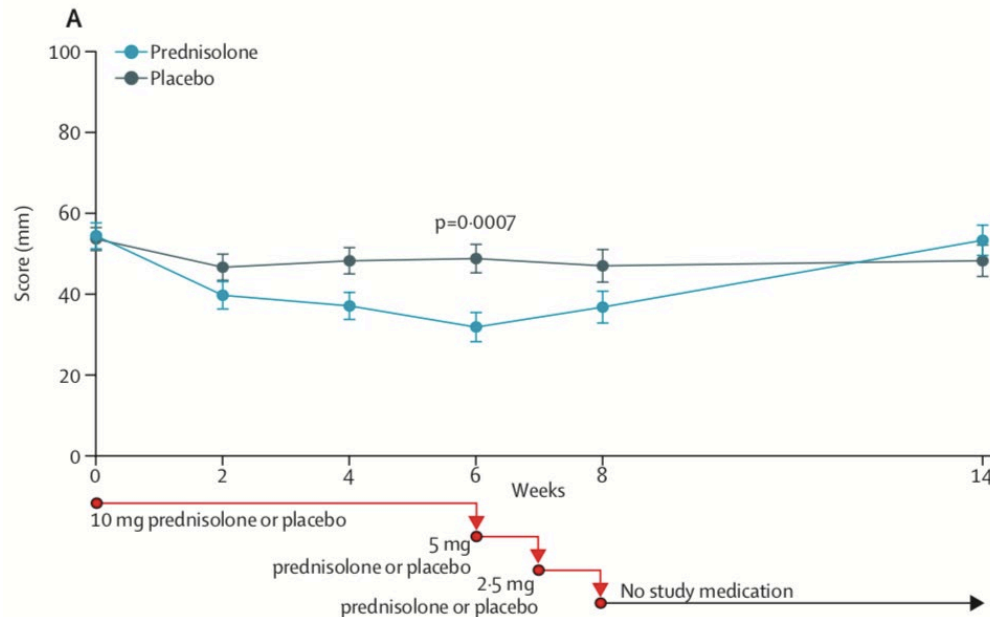
Trapézectomie

Pas d'hydroxychloroquine, de methotrexate, de biothérapie...

Corticoïdes



- Arthrose digitale douloureuse et inflammatoire avec synovite échographique aux interphalangiennes et au moins 4 nodosités
- Prednisolone 10 mg pendant 6 mg puis 5 mg 1 semaine



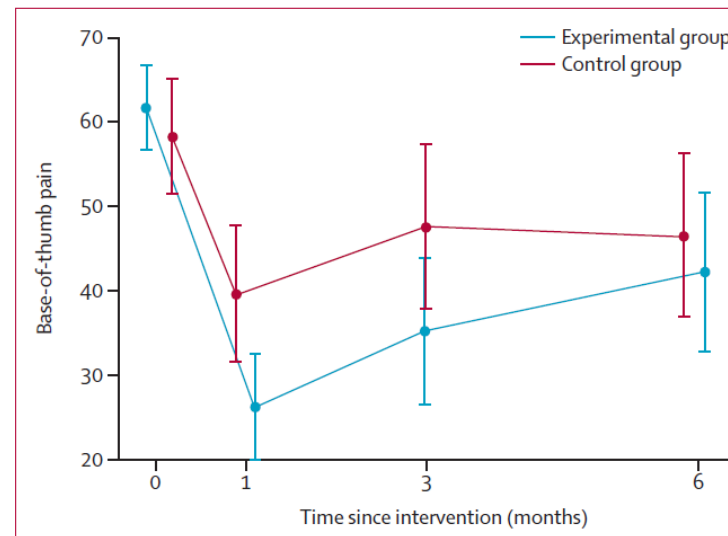
- Effet suspensif
- Quid de la tolérance au long cours ?

Intra-articular botulinum toxin A injection for painful base-of-thumb osteoarthritis: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial (RHIBOT)

Christelle Nguyen, Hendy Abdoul, Raphaël Campagna*, Henri Guerini*, Léa Jilet, Catherine Bedin, Franck Chagny, Gaëlle Couraud, Camille Daste, Jean-Luc Drapé, Rémy Fléchon, Charlotte Gil, Corinne Guérin, Marie-Martine Lefèvre-Colau, Serge Poiradeaut, Estelle Randriamampandry, Alexandra Roren, Antoine Feydy, François Rannou

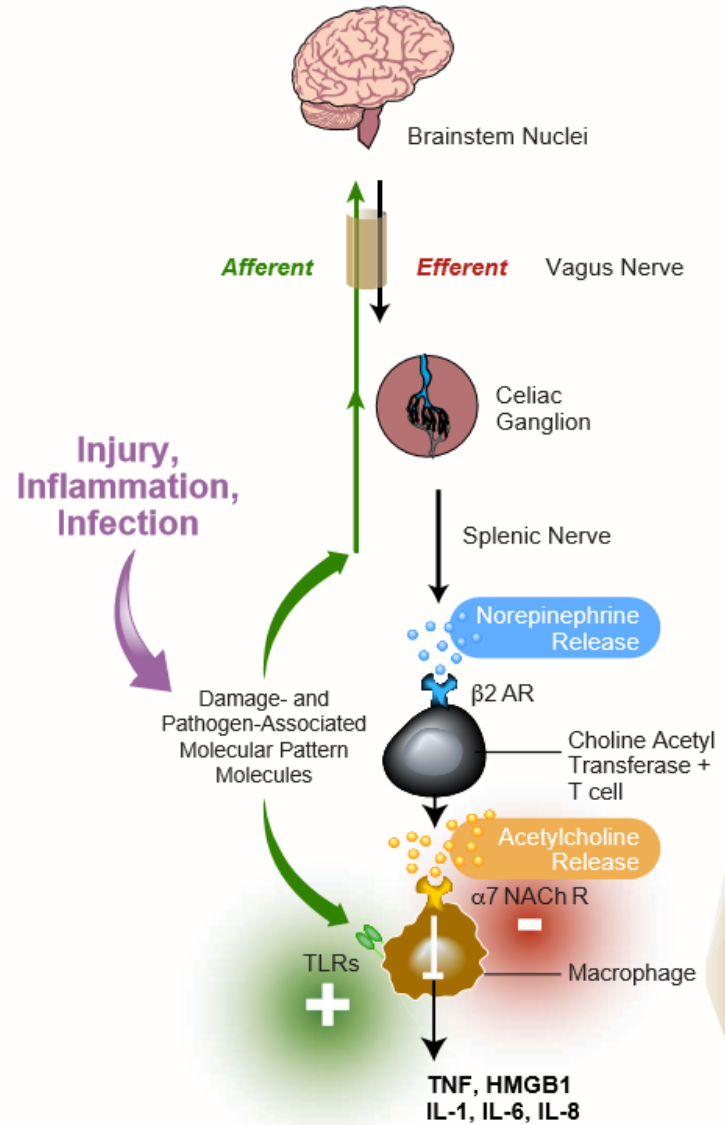
- RCT double aveugle
- Rhizarthrose avec EVA douleur > 30-100
- Injection échoguidée de toxine botulique A versus solution saline (n=30 par groupe)
- + orthèse rigide

	Experimental group (n=30)	Control group (n=30)	Absolute difference (95% CI)	Relative risk (95% CI)	p value
Primary efficacy outcome					
3 months after injection					
Change in base-of-thumb pain score (NRS 0-100)*	-25.7 (-35.5 to -15.8)	-9.7 (-17.1 to -2.2)	-16.0 (-28.1 to -3.9)	NA	0.043
Secondary efficacy outcomes					
1 month after injection					
Change in base-of-thumb pain score (NRS 0-100)*	-34.3 (-42.9 to -25.7)	-18.0 (-26.2 to -9.8)	-16.3 (-27.9 to -4.7)	NA	0.0039



- Pas de différence sur les critères secondaires à 3 et 6 mois (Cochin Index, PGA, OARSI-OMERACT réponse, consommation antalgique, AINS)
- Effets indésirables: 53% (toxine) *versus* 47% (contrôle)
- 14 (47%) *versus* 2 (7%): déficit transitoire musculaire thénarien

Rôle anti-inflammatoire du nerf vague

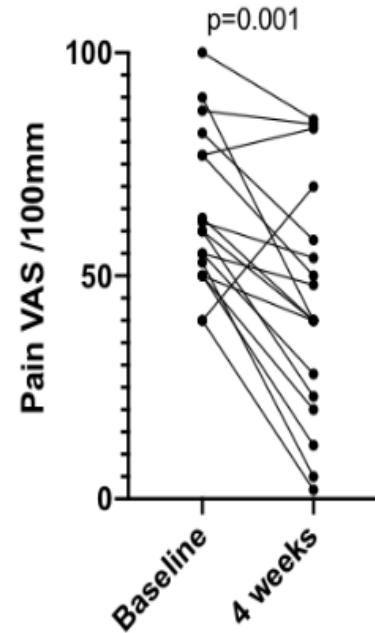


Essai pilote dans l'arthrose digitale érosive: étude ADEPT

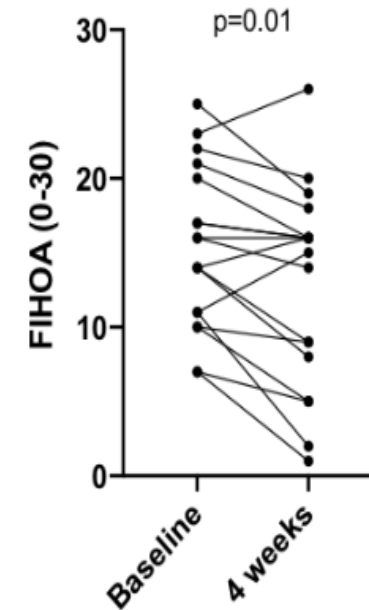


- 18 patients
- Arthrose digitale érosive
- EVA douleur >40/100 + ≥ 1 synovite
- Objectif principal: douleur à S4
- Stimulation auriculaire du nerf vague 1h/j 1 mois

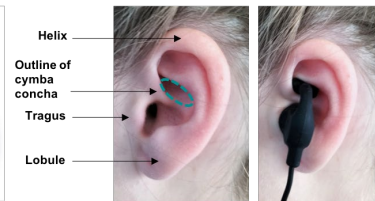
EVA douleur (0-100)



Indice fonctionnel FIHOA (0-30)

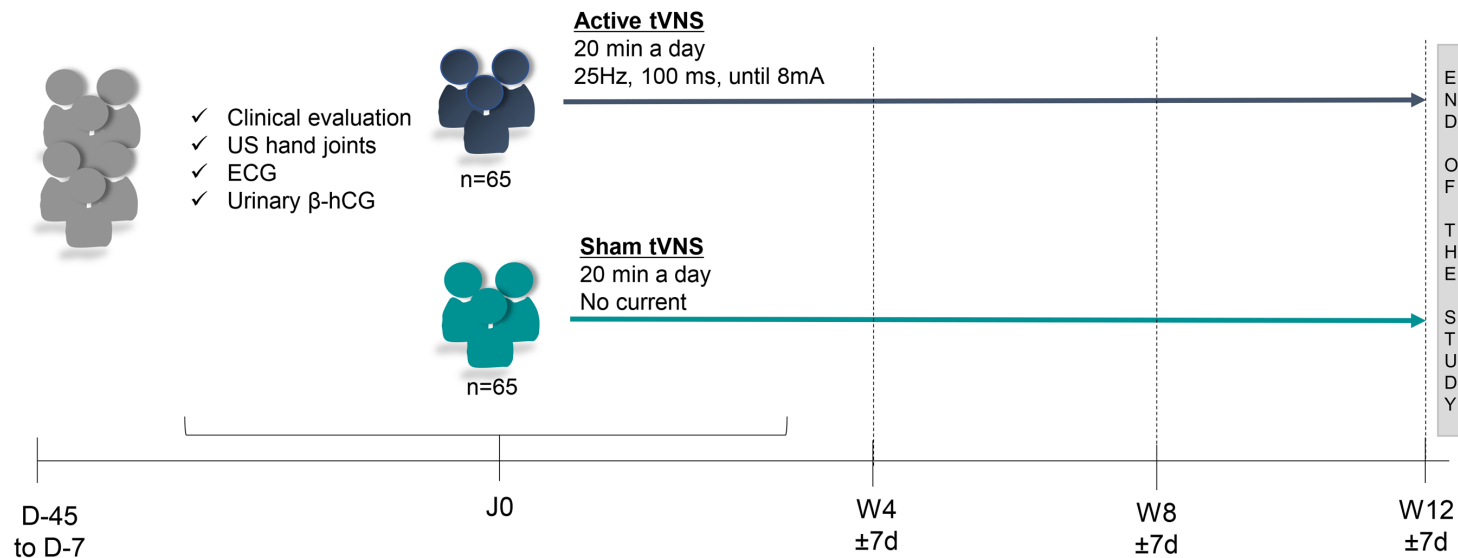
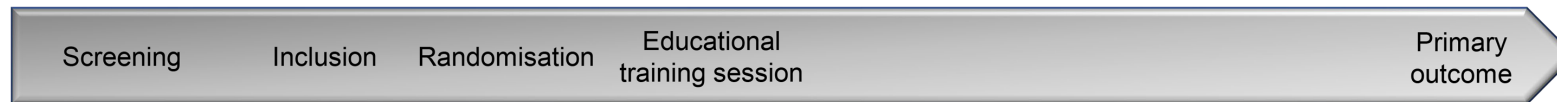


Essai randomisé contrôlée versus stimulation factice (PH-RC 2019): ESTIVAL



Estival

- 18 centres
- 142 patients
- PI : Jérémie Sellam



Résultats attendus en 2023

Conclusion

Prise en charge non pharmacologique

**RECOMMANDATIONS NON
PHARMACOLOGIQUES SFR-SOFMER 2021**
YM Pers, J Sellam, F Rannou

Prise en charge pharmacologique

**RECOMMANDATIONS PHARMACOLOGIQUES
SFR 2020**
J Sellam, P Richette

Pas de traitement chondroprotecteur

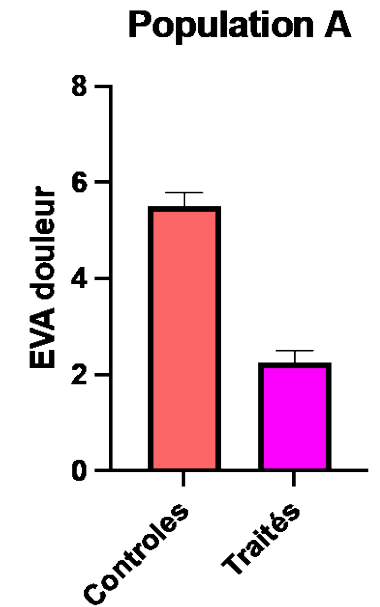
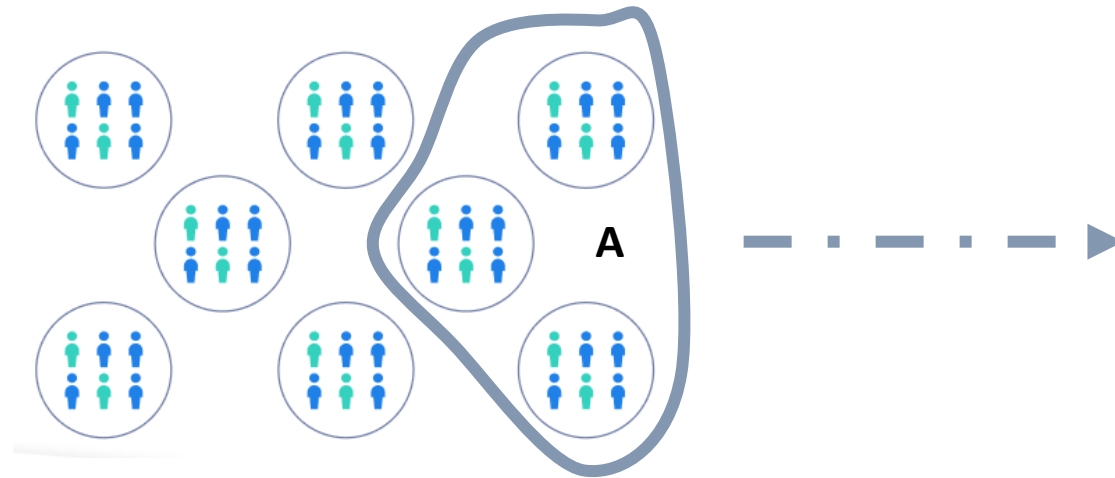
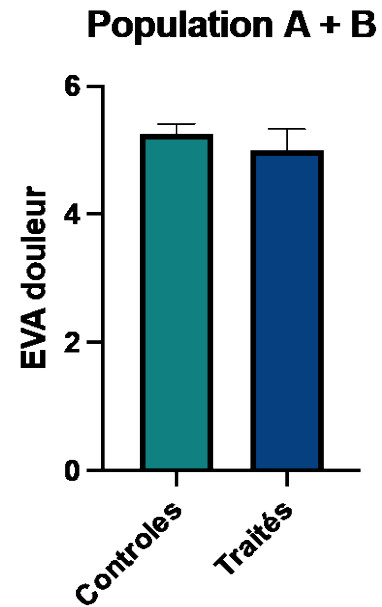
Mesures non pharmacologiques essentielles

Futurs traitements : intra-articulaires >> systémiques

Mieux phénotyper les patients

Phénotyper les patients

Objectif thérapeutique !!



Merci de votre attention

Alice Courties

MCU-PH, Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine

INSERM UMRS 938

Sorbonne Université

