

ProjetSanté
Conférence du 21 mai 2015

Zufferey Pascal

Techniques médicales mises en œuvre pour combattre l'arthrose

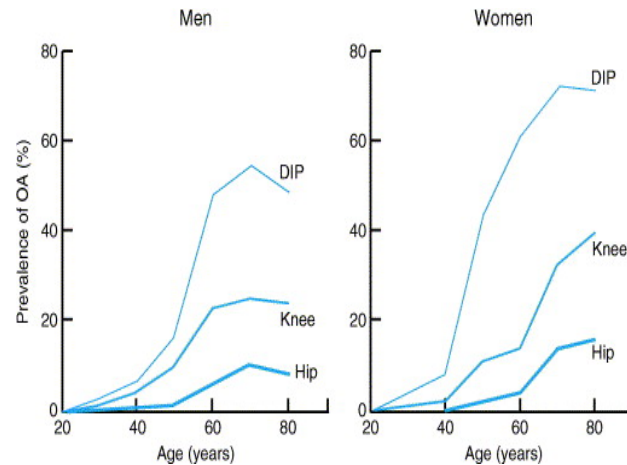


Définition

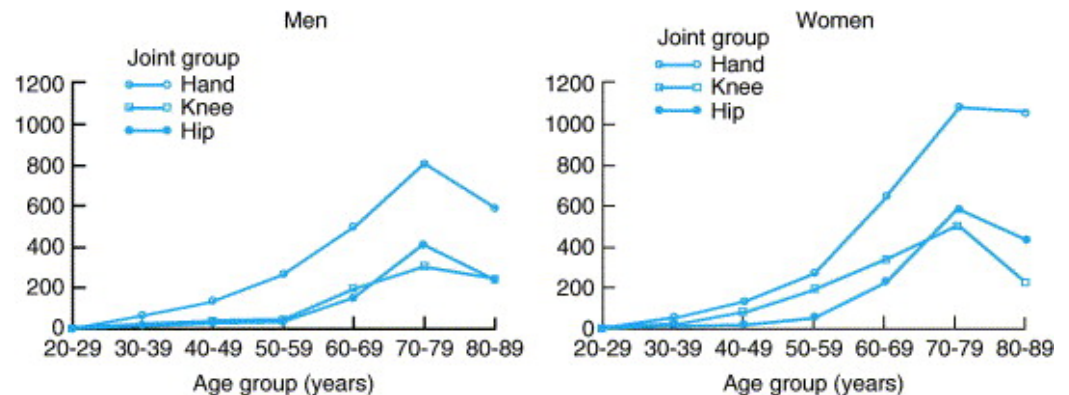
- **Nom générique de toutes les affections chroniques dégénératives (usure , vieillissement) non inflammatoires des articulations.**

Epidémiologie

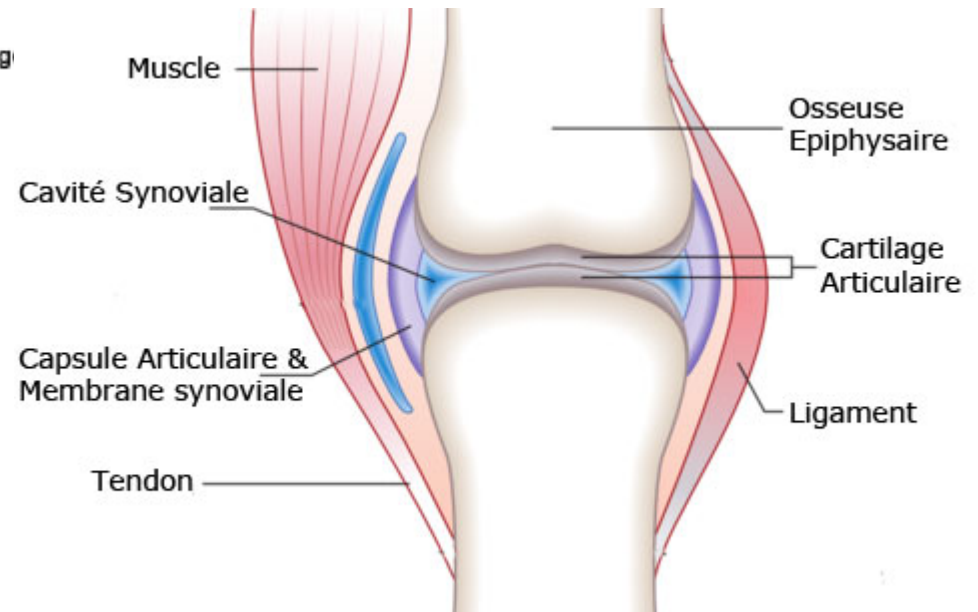
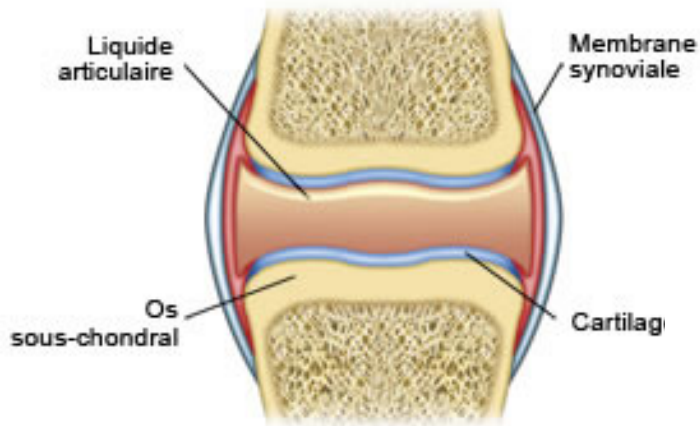
Proportion de la population souffrant d'arthrose en fonction de L'âge



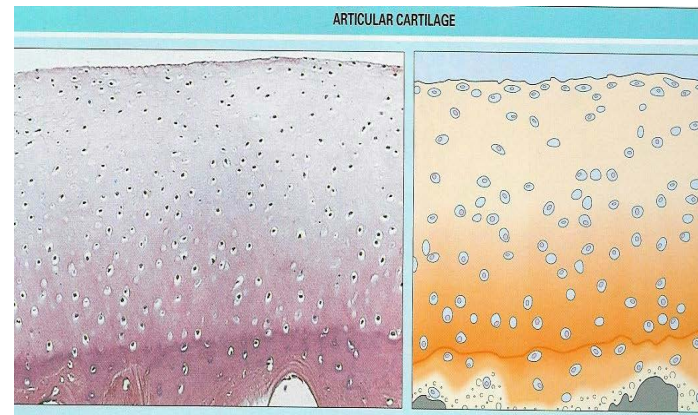
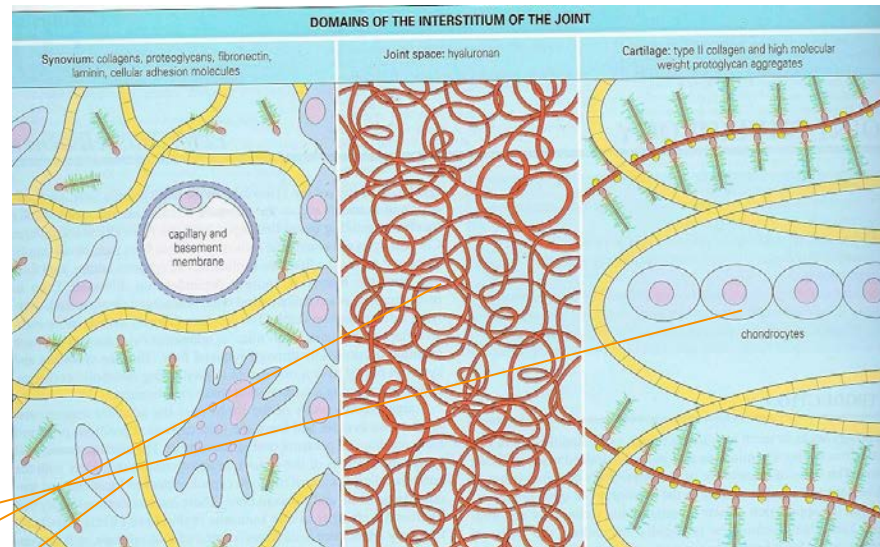
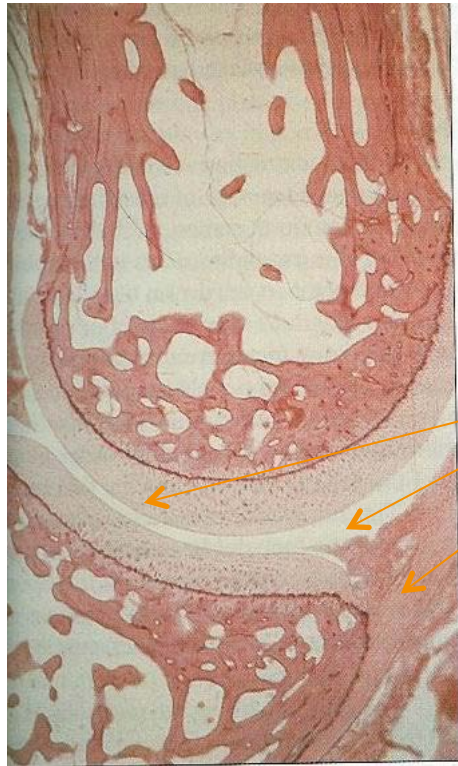
Nombre de nouveau cas par année pour 100000 habitants



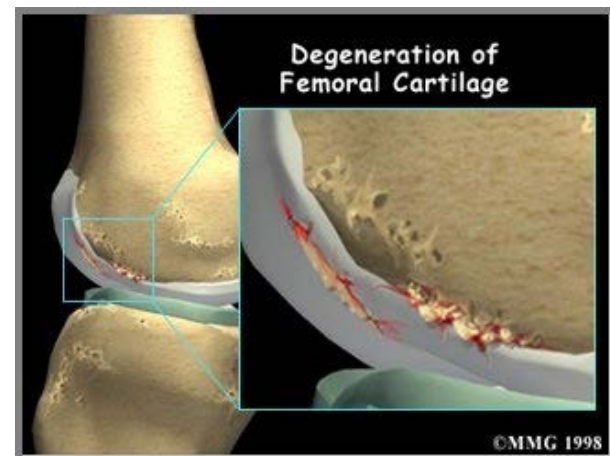
Articulation:



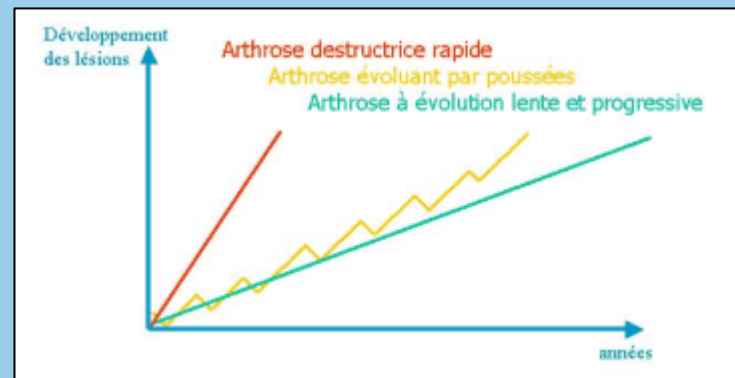
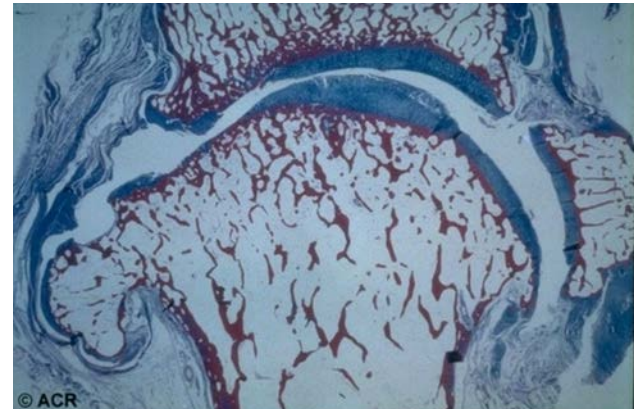
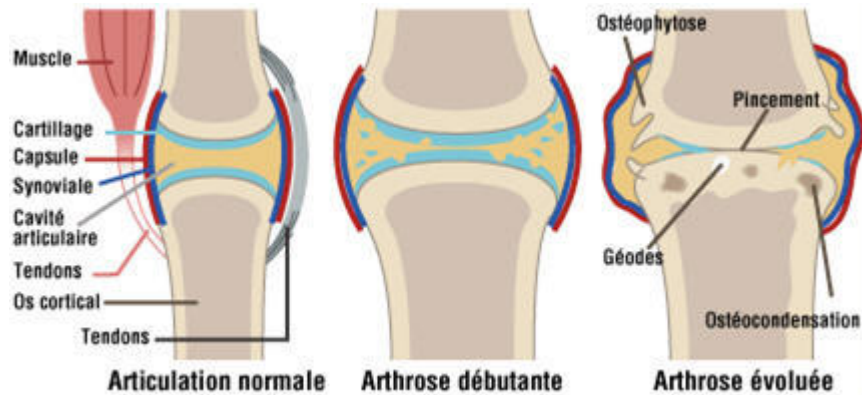
Articulation:



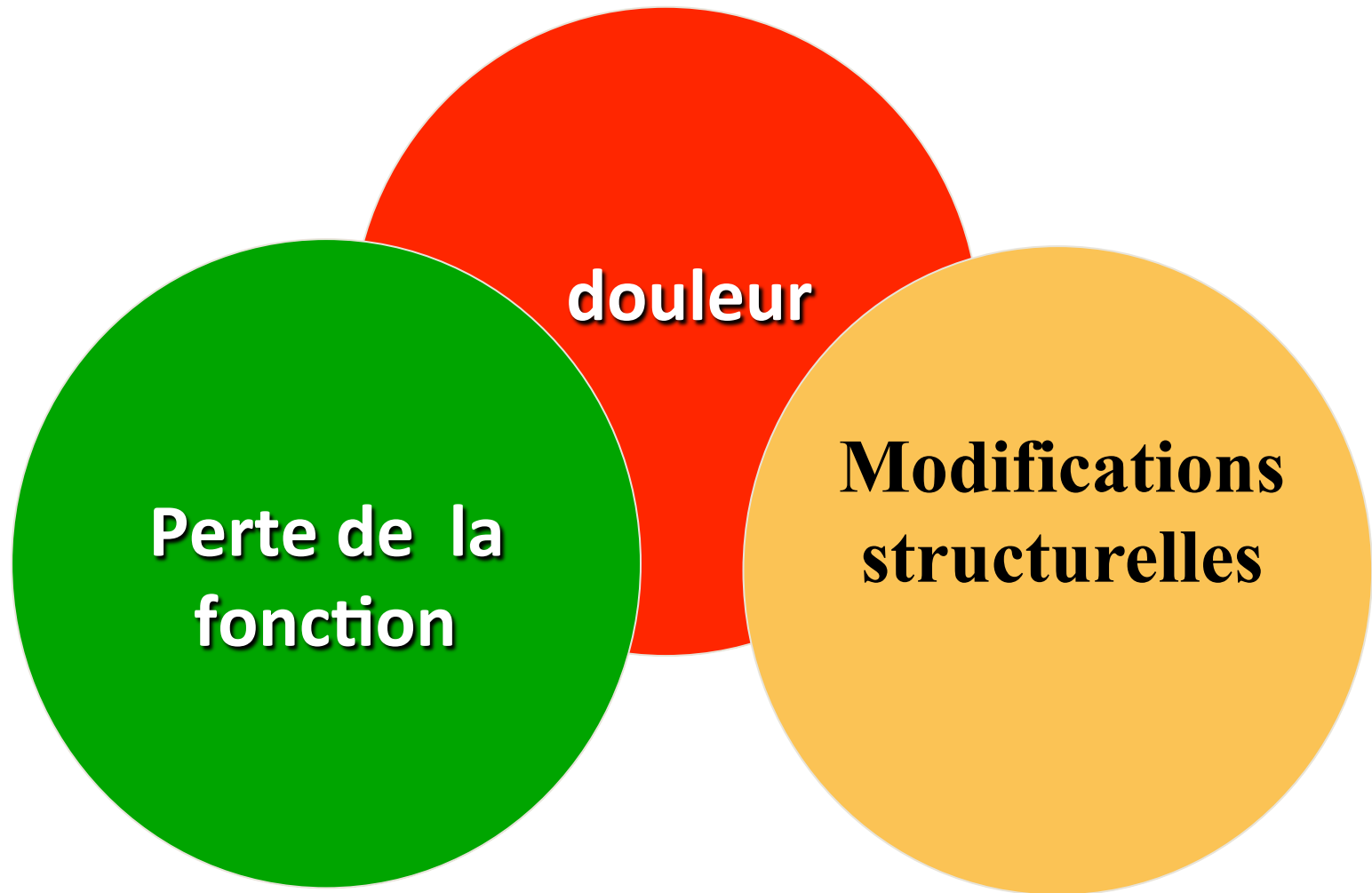
Cartilage : site initial de l'arthrose



Arthrose : Evolution



Manifestation



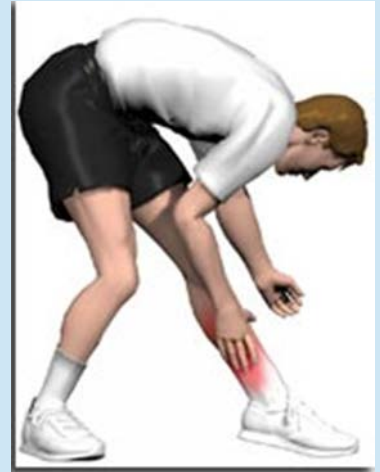
Structures responsables de la douleur dans une arthrose

**Synoviale
os sous le cartilage
périoste
capsule
ligaments
bourses
muscles
stress mécaniques à distance
facteurs psychologiques**

Type de douleurs

Douleurs mécaniques

- Douleurs d'utilisation
- Douleurs diurnes
- Aggravées par les mouvements
- Douleurs nocturnes aux mouvements seulement
- Dérrouillage, mais pas de raideur



Type de douleurs

Douleurs inflammatoires

- Douleurs nocturnes
- Douleurs de repos
- Amélioration par l'activité
- Réveils nocturnes (2^{ème} partie de la nuit)
- Raideur matinale (> 1 heure)



Modifications structurelles

déformations



Arthrose : Autres manifestations

Tuméfaction

Déformation

Boiterie

Lâchage

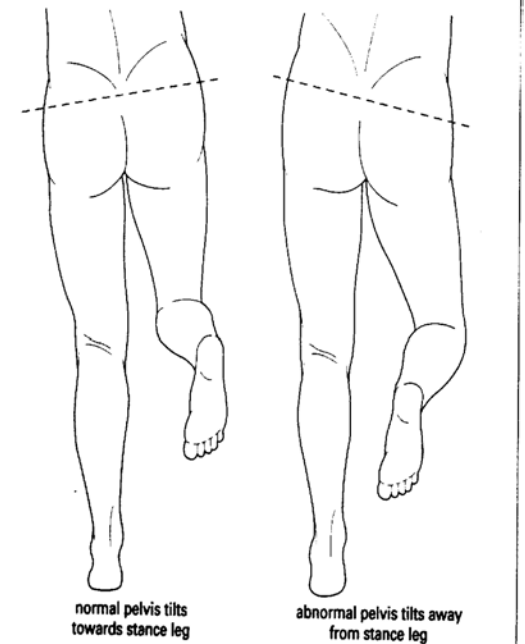
Chute

handicap



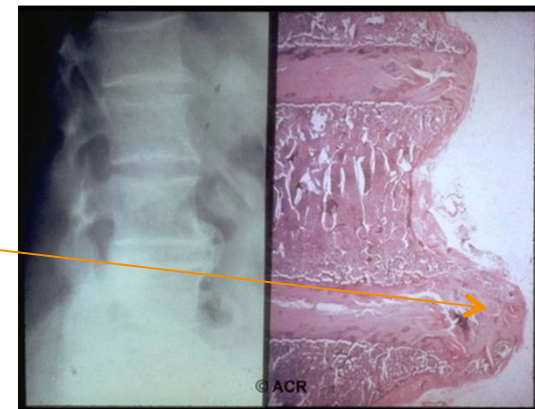
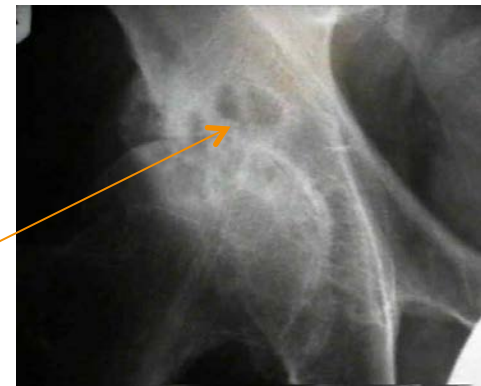
Boiteries

- **Douleur**
 - **Déformation**
 - **Faiblesse musculo-tendineuse**
- Duchenne**
- Trendelenbourg**



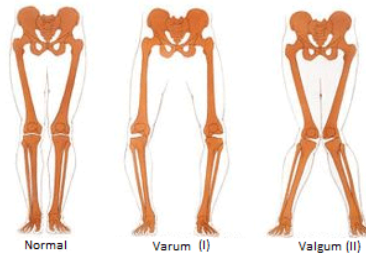
Diagnostic de l'arthrose

- Perte de cartilage
- épaississement de l'os en zone de charge
- trou dans l'os en zone de surpression
- fabrication d'os sur les côtés

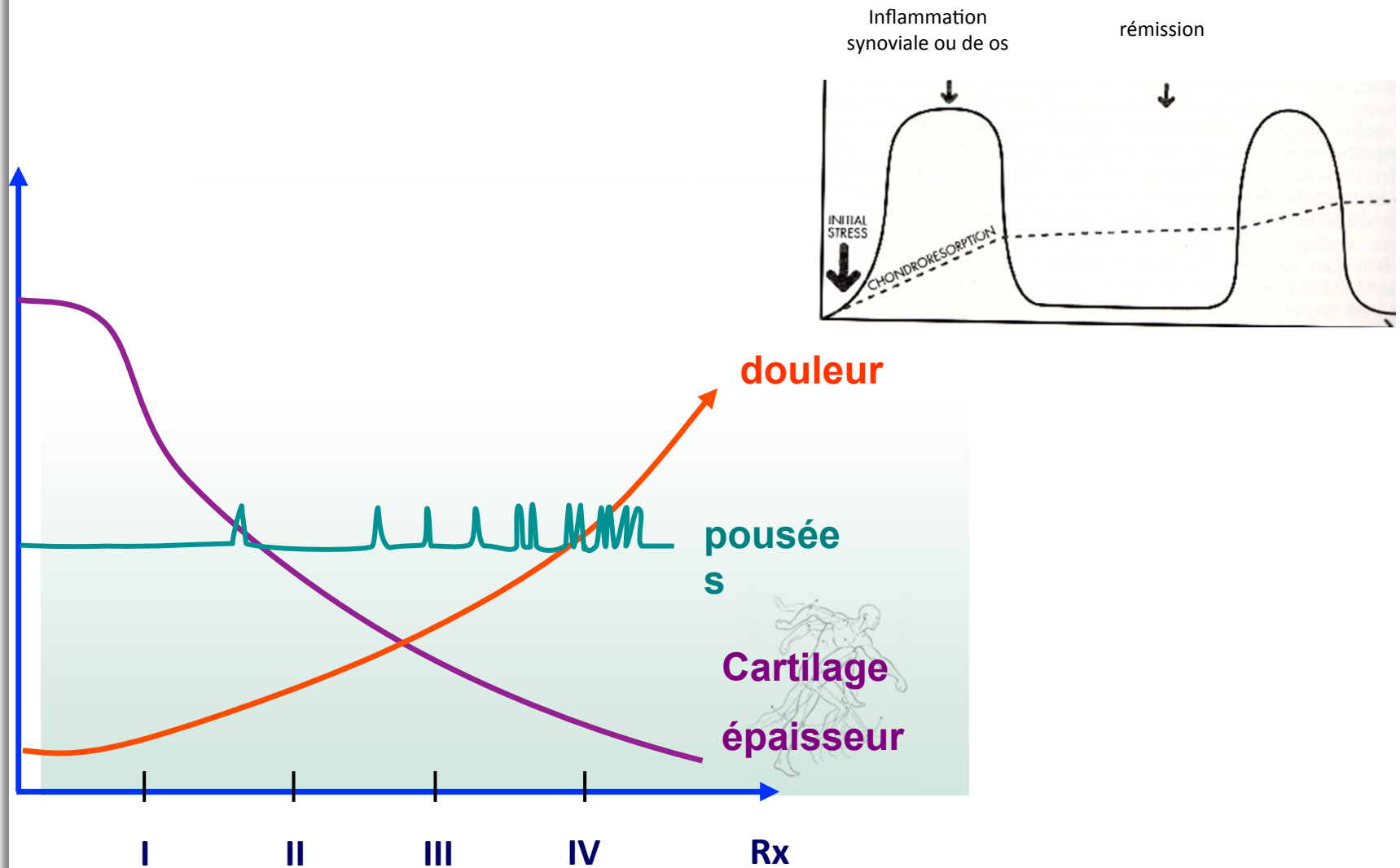


Arthrose : Causes

- Age
- Hérédité
- surcharge pondérale
- Traumatismes
- surcharge dans professions manuelles
- troubles statiques
- laxité ligamentaires
- troubles neurologiques
- arthropathies inflammatoires



Arthrose: évolution temporelle



Arthrose: prise en charge classique

Sévère

faible

Oral
Drugs &
Physical
Therapy

Steroid
Injections

Hyaluronic
Acid (HA)

Opioids

Total Joint
Replacement
(TJR)

Stade précoce

stade avancé

Post-chirurgical

Peu d'innovation dans l'arthrose: pourquoi?



Mauvaise
connaissance de la
maladie

Essais cliniques
longs et coûteux

Manque de
volonté
politique

Contraintes
réglementaires
fortes

Marché peu
réceptif

Innovations: Traitements non chirurgicaux

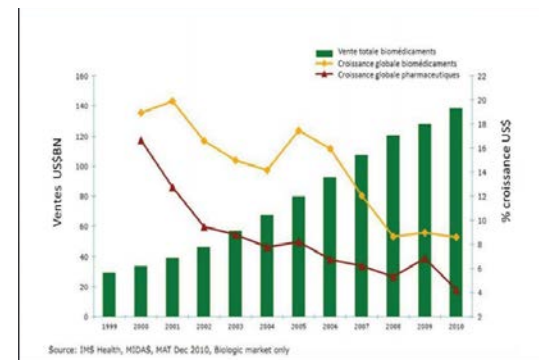
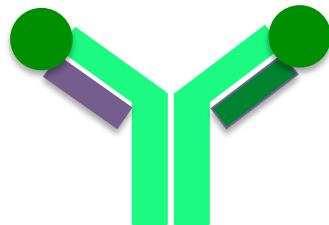
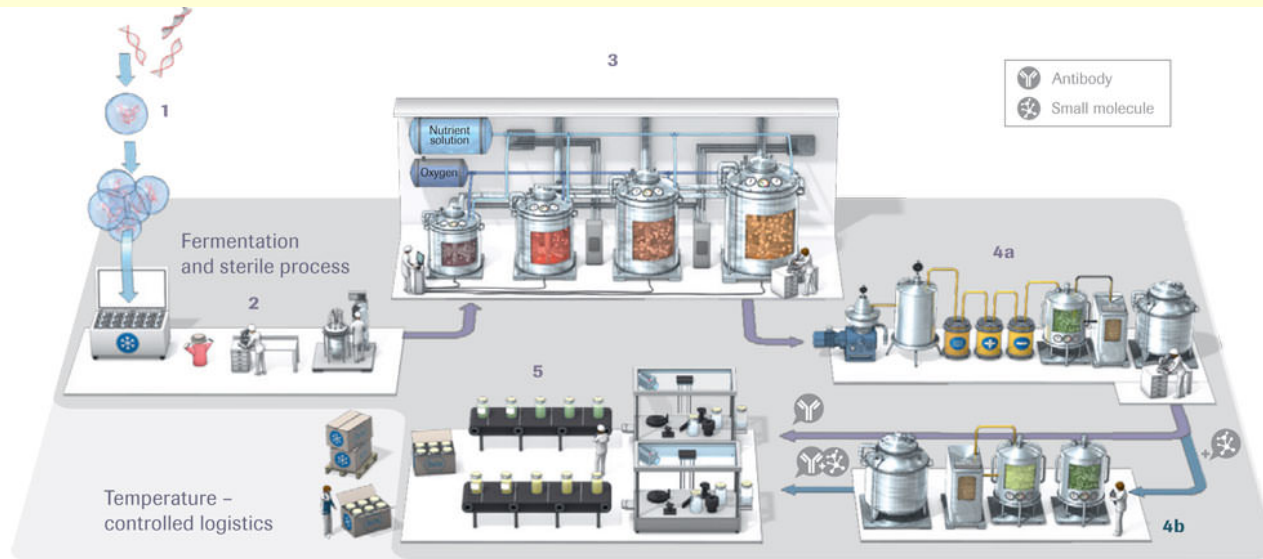
- Douleurs
- Structure
 - Ralentir la progression
 - Réparer les lésions
- Agents systémiques
- Agents locaux

Douleur: glucosamine/ chondroïtine



- Diminue la prise d'autres médicaments
- Effet sur la douleur à court terme
- Inférieur aux AINS
- Peu de toxicité

MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES



Diminution de la douleur: Tanezumab

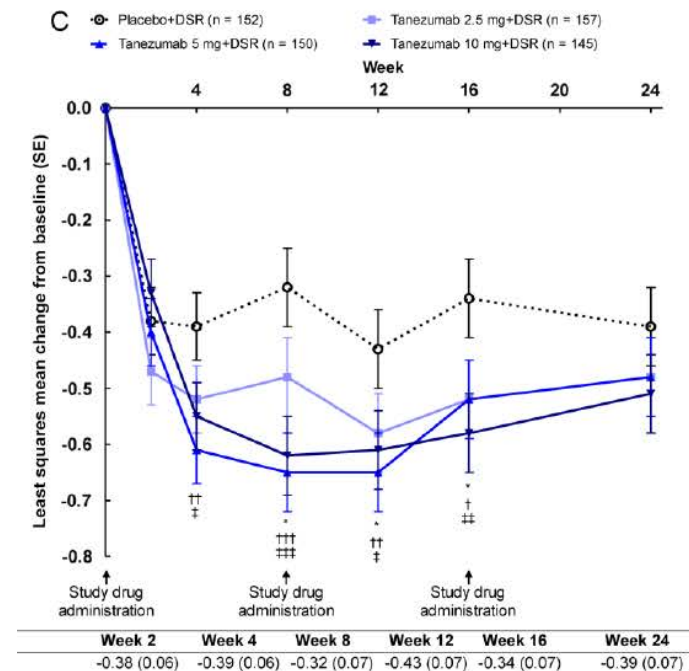
Anticorps monoclonal dirigé
facteur de croissance nerveuse
NGF

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tanezumab for the Treatment of Pain from Osteoarthritis of the Knee

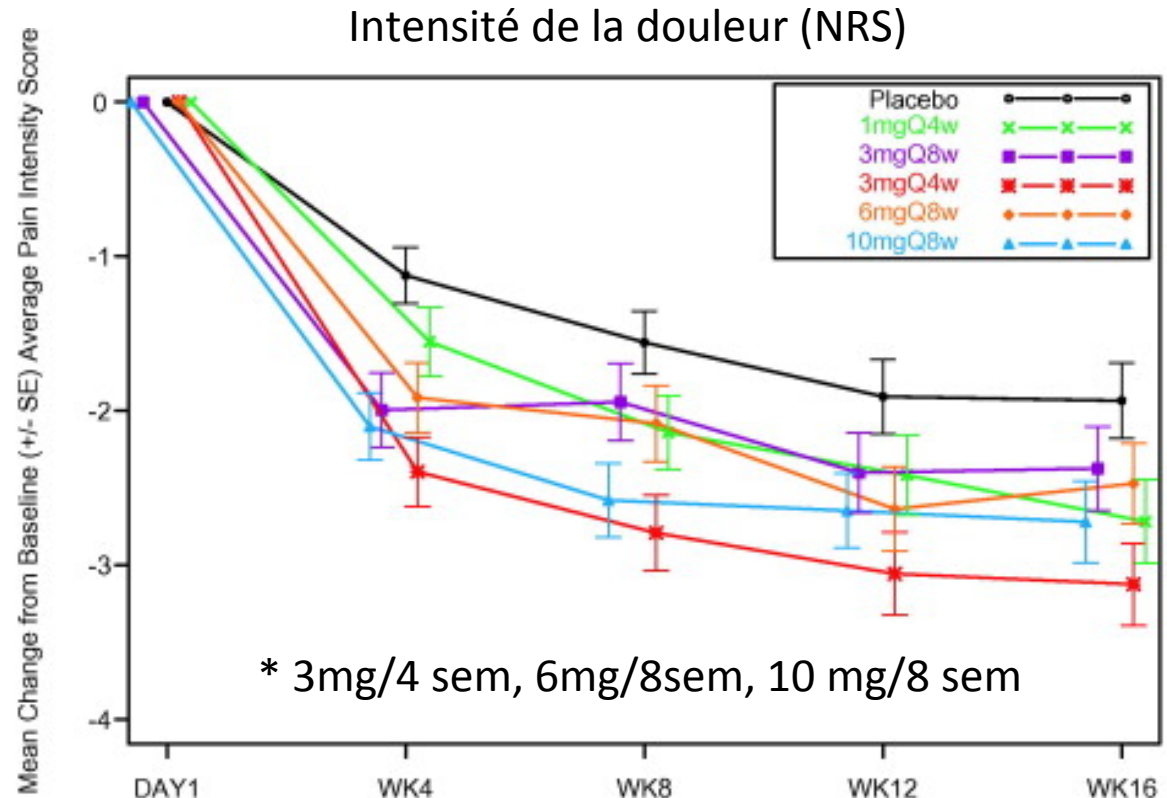
Nancy E. Lane, M.D., Thomas J. Schnitzer, M.D., Ph.D., Charles A. Birbara, M.D.,
Masoud Mokhtarani, M.D., David L. Shelton, Ph.D., Mike D. Smith, Ph.D.,
and Mark T. Brown, M.D.



Douleur : Fulranumab:

monoclonal anti-NGF

- 468 OA (Cox/Gon)
- Sous-cutané
- RCT 6 bras
- 1 ou 3 mg toutes les 4 sem.
- 3, 6 ou 10 mg toutes les 8 sem.



Autres cibles : Cathepsin K, VEGF, aggrecanases (ADAM-TS5)

La curcumine: médecine ayurvédique



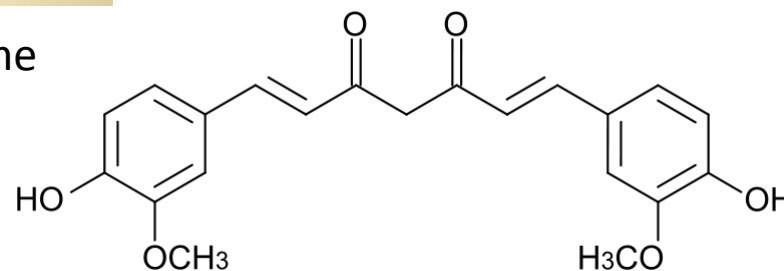
Plante de curcuma Longa
Zingiberaceae



Racine/Rhizome

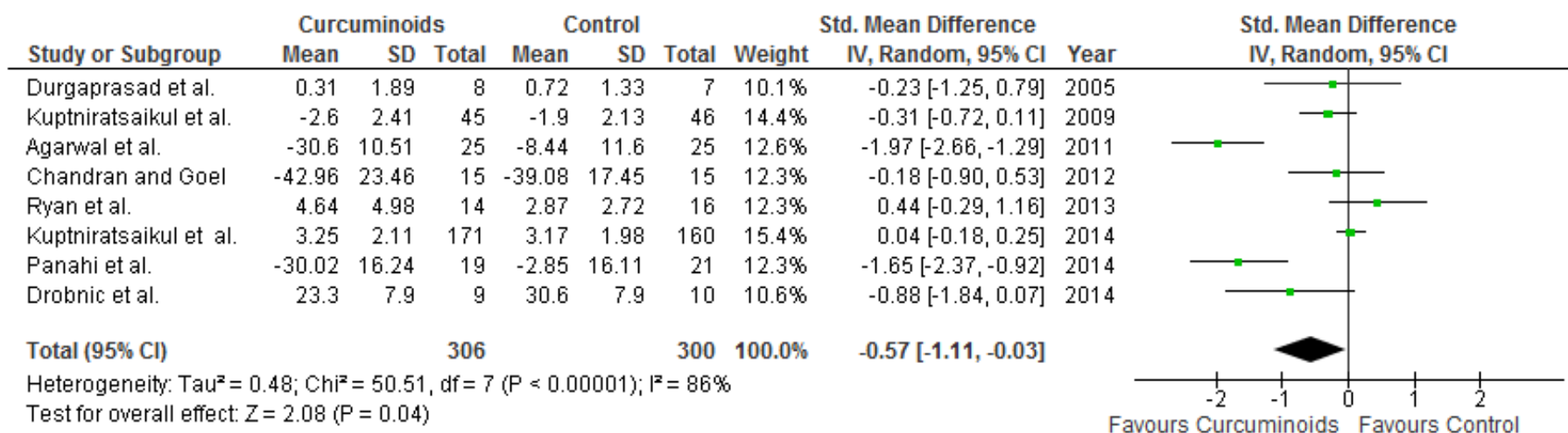


Poudre
Extrait de Curcuminoids



Douleurs: Curcuminoids

Sahebkar A, Henrotin Y AJN, 2014 submitted



Problème:
Biodisponibilité faible



Augmenter la biodisponibilité

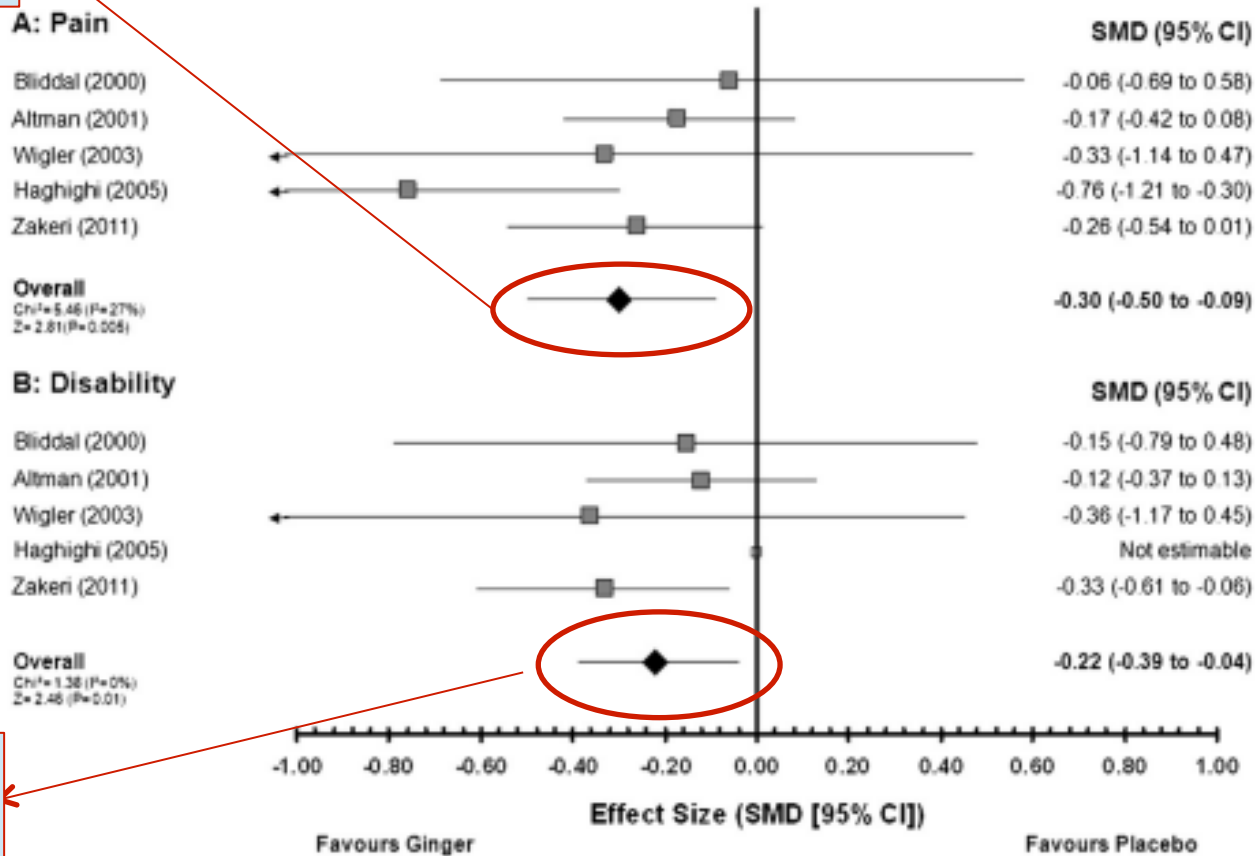
- Pipérine
- Liposomes
- Complexe de phospholipides
- Nanoparticules
- Microsphères

Douleur: Gingembre

Bartels et al. Osteoarthritis Cart, 2014



SMD = -0.30
L² = 27%



SMD = -0.22
L² = 27%

Phyto-molécules: Taille de l'effet sur la douleur

Molécule	Taille de l'effet (Douleur)	Source
Paracétamol	0.14 (0.05, 0.23)	Bannuru, 2010
Ginger	0.30 (0.05, 0.90)	Christensen, 2014
Rosehip	0.37 (0.13, 0.60)	Christensen, 2008
AINS	0.44 (0.33, 0.55)	Lee, 2005
Curcuminoïdes	0.57 (0.03, 1.11)	Shahebkarr, 2014

Comment évaluer effet structurel

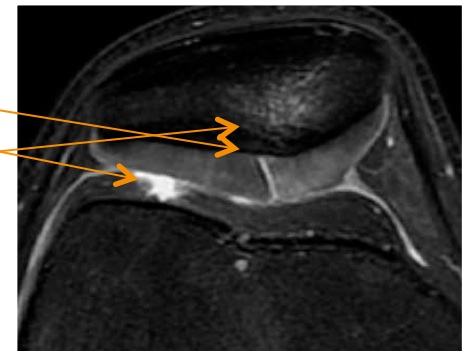
Radiographie standard

- problème de standardisation des mesures
- résolution : > 0.5 mm en moyenne à 2-3 ans

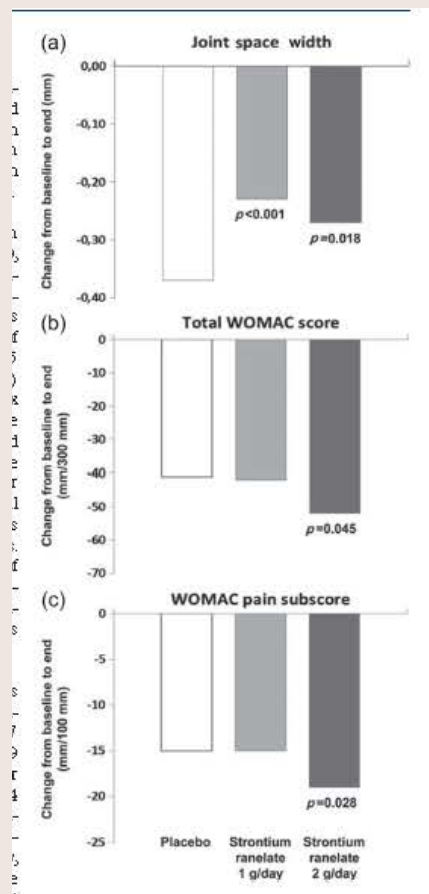


IRM

- fissures
- défauts dans le cartilage
- résolution 0.1/0.2 mm (7 Tesla MRI)
- œdème osseux
- volume du cartilage
- les deux
- 5 scores validés



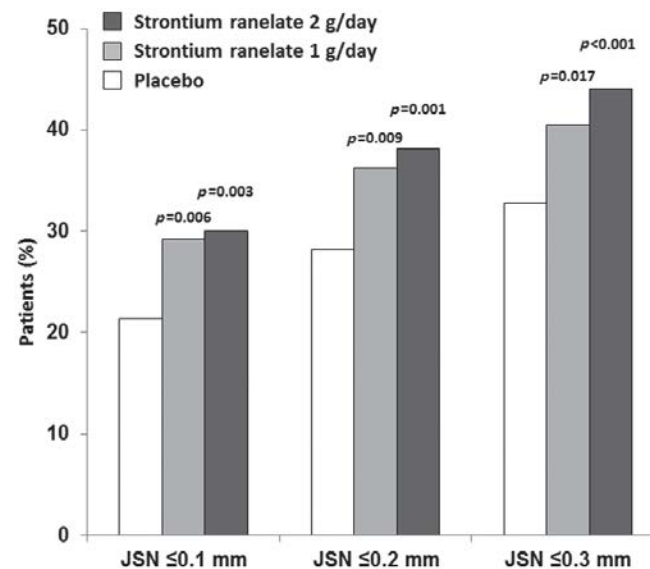
Structure : ranelate de strontium



Epaisseur du cartilage

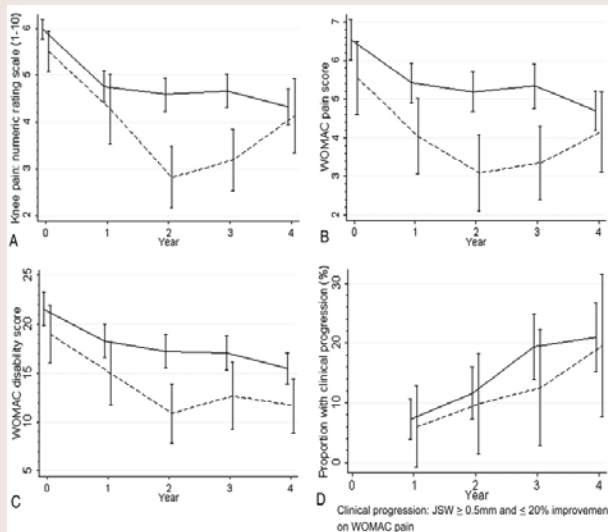
Fonction

Changement après 3 ans



% de non –progressseurs
(JNS: > 0.5 mm)

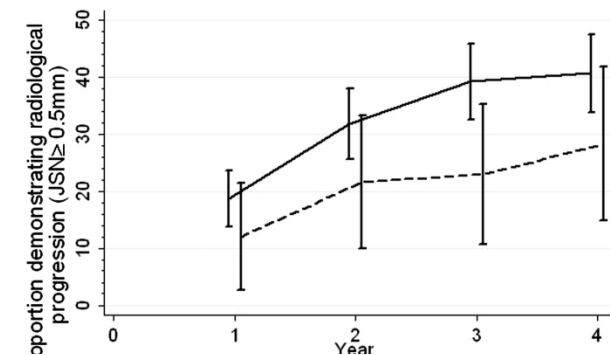
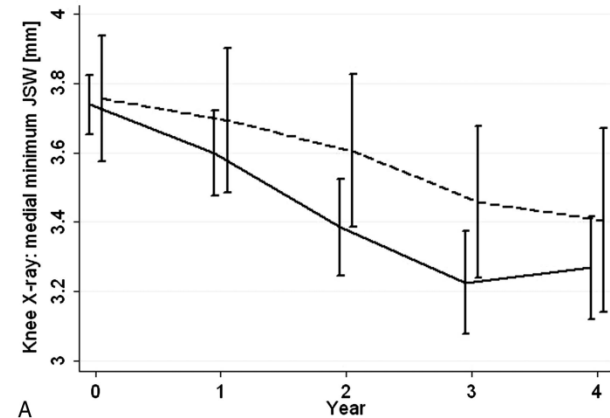
Structure et fonction : bisphosphonates



Epaisseur du cartilage

Fonction

4 ans evolution
Cohort study >4000 pts



% de non -progressseurs
(JNS: >0.5 mm)

Structure: glucosamine/ chondroïtine



-Effet structural reste débattu

-Peu de toxicité

TRAITEMENTS INTRA-ARTICULAIRES

Cortisone

Hyaluronique

Extrait de plaquettes

Facteurs de croissance
biologiques

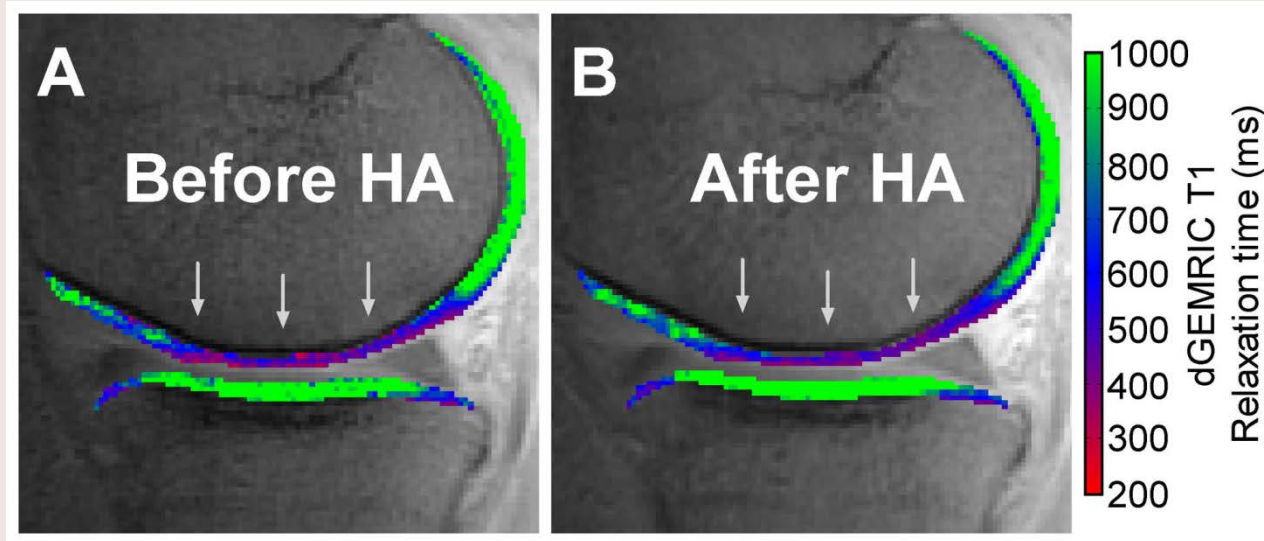
Cellules souches

Délivrateurs de médicament



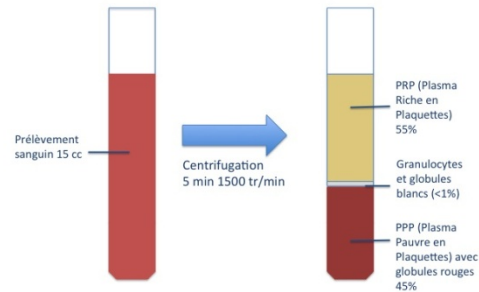
Visco-supplémentation: acide hyaluronique

structural damages



Effet sur la douleur
Pas ou peu d'effet structurel confirmé

Plasma riche en plaquette

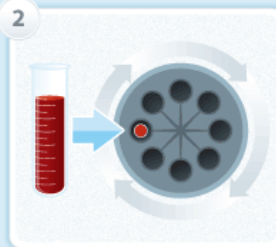


PROCESS OF PRP THERAPY



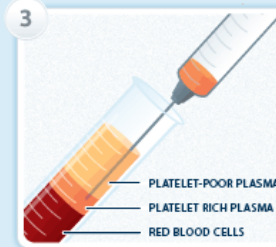
1 Collect blood

30-60ml of blood is drawn from the patient's arm.



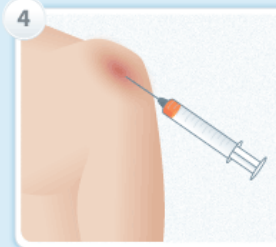
2 Separate the platelets

The blood is then placed in a centrifuge. The centrifuge spins and separates the platelets from the rest of the blood components.



3 Extract platelet-rich plasma

Extract 3-6ml of platelet-rich plasma.



4 Inject injured area with PRP

Using the concentrated platelets, we increase the growth factors up to eight times, which promotes temporary relief and stops inflammation.

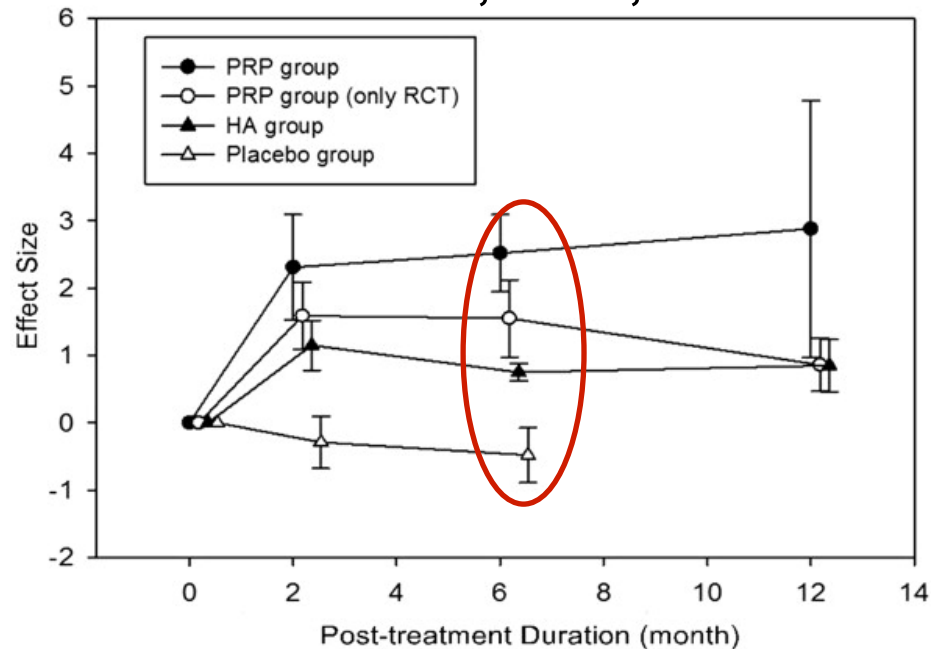
 **IRMO** THE INSTITUTE OF REGENERATIVE & MOLECULAR ORTHOPAEDICS

Plasma riche en plaquettes

Méta-analyse: Chang et al., Arch Phys Med Rehab, 2014

- 16 études incluses
- 26 groupes expérimentaux
 - 18 groupes PRP
 - 7 groupes HA
 - 1 groupe solution saline
- 1543 patients avec gonarthrose (majoritairement KL III)

Taille de l'effet fonction WOMAC, IKDC, KOOS

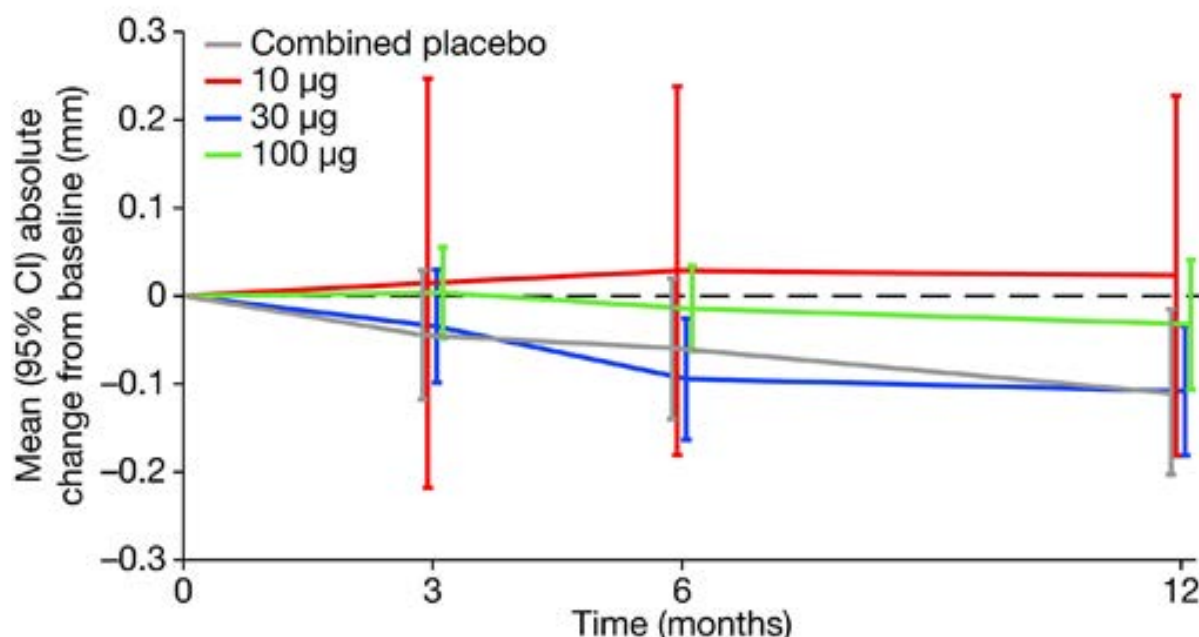


A 6 mois RCT : 1,55 PRP vs 0,75 HA

Pas plus d'effets secondaires que HA

Intra articular de facteur de croissances biologiques : Sprifermin (Recombinant Human Fibroblast Growth Factor I. Arthritis Rheum 2014

Epaisseur du cartilage fémoro-tibial medial



Pas d'effets sur la douleur
et la fonction
Pas d'effets secondaires locaux
ou systémiques

Epaisseur du cartilage fémoro-tibial latéral (qRMN)

Placebo	10 µg	30 µg	100 µg	
- 0.04 mm	- 0.02 mm	+ 0.02 mm	+0.04 mm	P = 0.031

Injection de cellules souches

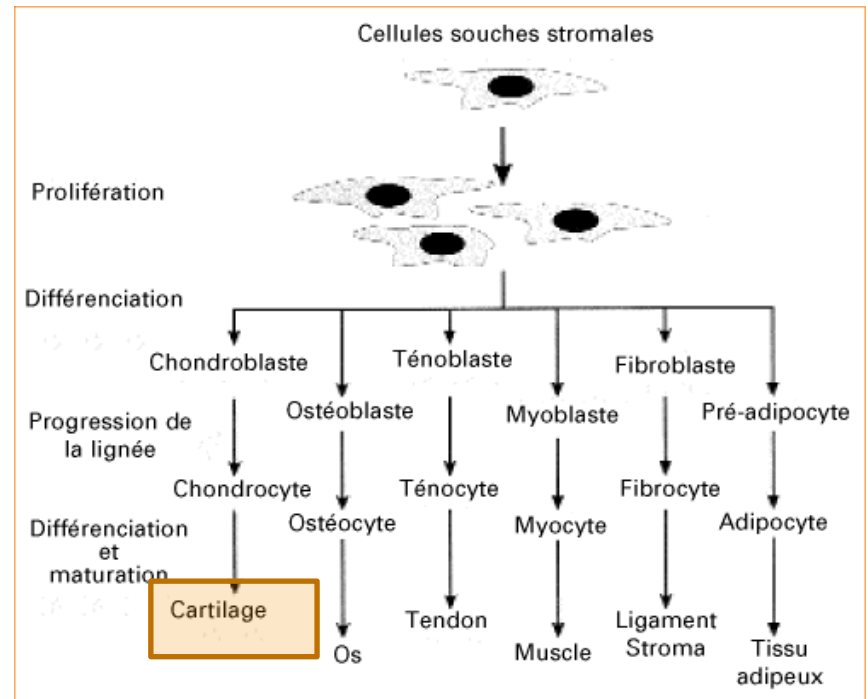
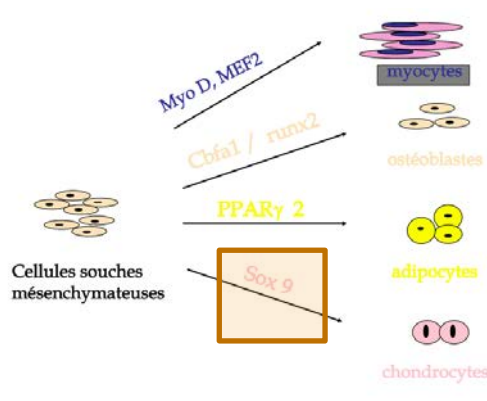
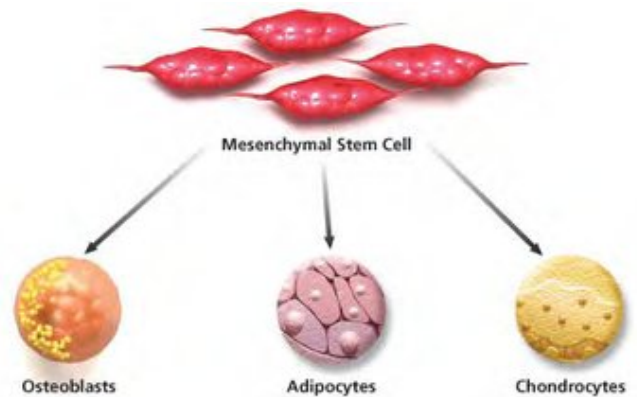


Fig. 7. Les cellules souches stromales peuvent se différencier en différentes lignées de cellules spécialisées.

Injection cellules souches adipeuses

Koh Y et al. J Arthr Rel Surg 2013



Débridement

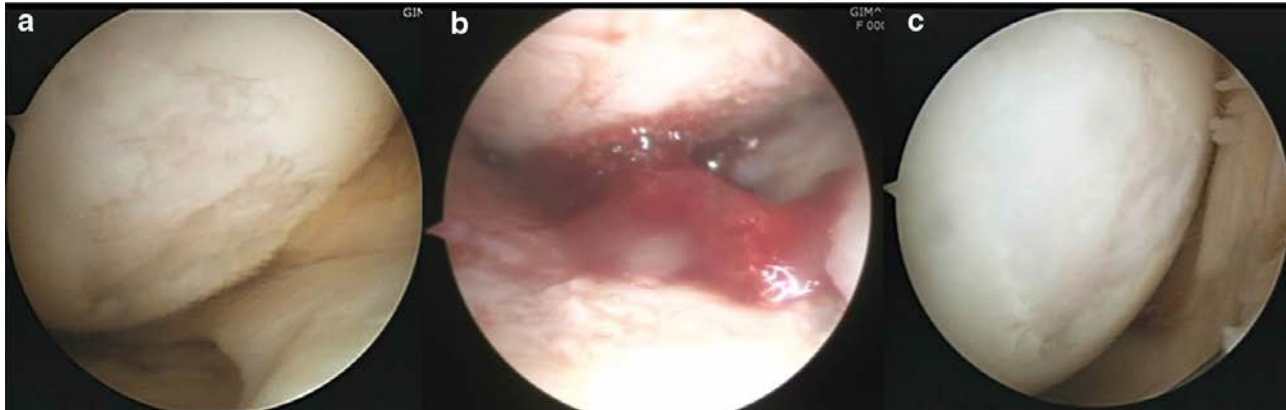
18 patients

3-4 H

0.3×10^6 à 2.7×10^6 MSCs
+ 3 ml PRPCaCl₂

Critères cliniques

	Pré-op	26 M post-op	P value
WOMAC	49,9 ± 12,6	30,3 ± 9,2	<0.001
Lysholm	40,1 ± 12,1	73,4 ± 13,5	<0.001
EVA	4,8 ± 1,6	2,0 ± 1,1	<0.001



Injection cellules souches hématopoïétiques

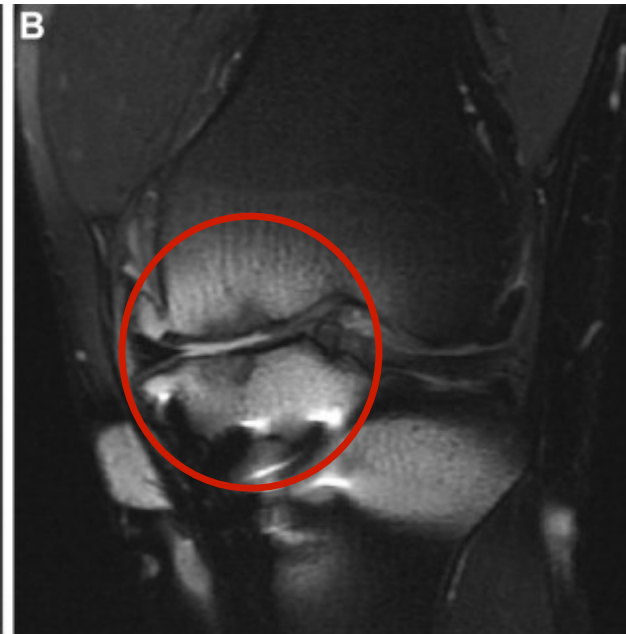
Wong K et al., J Arthr Rel Surg, 2013

1 an après
traitement

HTO + HA + MSCs



HTO + HA



MOCART Total score

	HTO + MSCs + HA	HTO + HA	
Moyenne (DS)	62.32 (17.56)	43.21 (13.55°)	0.001

DRUG DELIVERY SYSTEM

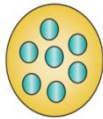


Libération prolongée

Micro-/ nano-capsule Micro-/ nano-sphere Polymer-drug conjugate



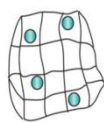
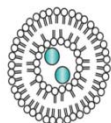
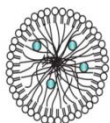
Micelle



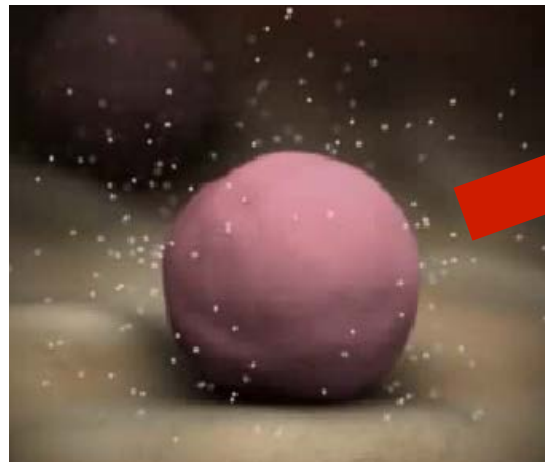
Liposome



Hydrogel



● = Drug



Corticostéroïdes

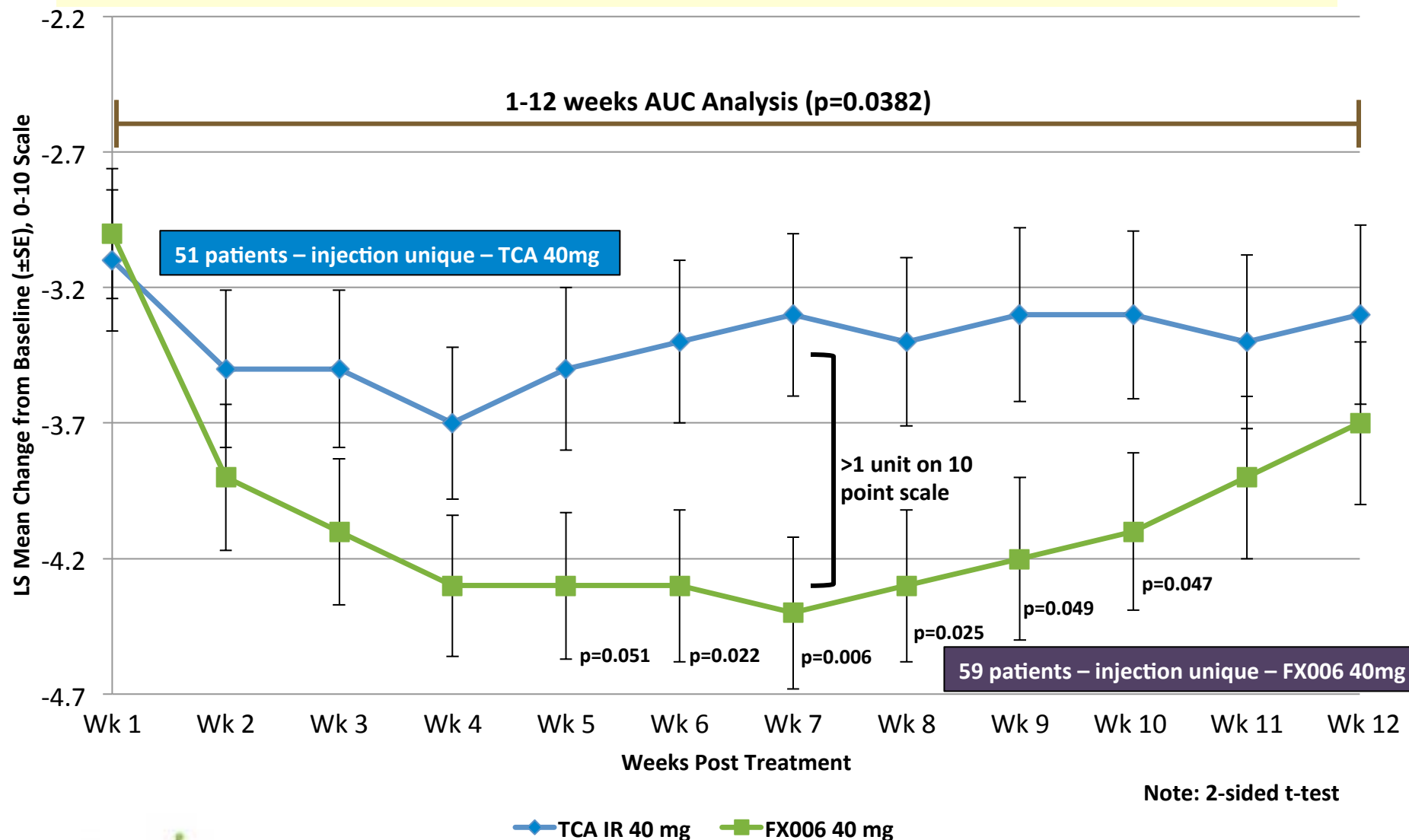
Anticorps
monoclonaux

Curcumine

AINS

Autres

FX006/triamcinolone 40 mg: Effets sur la douleur



Conclusions

Arthrose = problème majeur de santé publique

Peu de thérapeutiques susceptibles de ralentir son évolution

Enfin plus de recherche dans le domaine

Chirurgie reste souvent la seule alternative

Espoir que dans les années à venir apparaîtront
de nouveaux traitements conservateurs