Arthrose IV localisée du Genou:

Traitement en un temps sous arthroscopie par microfractures et cellules souches mésenchymateuses activées (CSM)

1ère Partie: Pourquoi les CSM ?

Dr Michel Assor
Institut du Genou Arthrosport, Marseille
www.cellulesouches.org

Arthrose grade 4 localisée du Genou

- Arthrose IV - défect ostéo-chondral : ne peut se régénérer seule
- Traitement non résolu;
- Impact social et économique ++
- Elle doit être réparée, avec restauration de la mécanique du genou (ligament, ménisque, déformation axiale)

→ éviter la dégénérescence et la progression vers l'arthrose terminale

Limites des techniques actuelles de réparation régénération du cartilage dans les grades 4

Thérapies adjuvantes médicales:

- Glucosamine et sulfate chondroïtine
- Viscosupplémentation : AH ;
- PRP (plasma riche plaquettes)

Chondroprotecteur, ; petit defect, grade 2-3

Thérapie chirurgicale

- Microfractures et abrasion arthroplastie
- Greffe ostéochondrale
- Greffe ostéochondrale autologue ou mosaïcplastie
- Implantation de chondrocytes autologues (ACI) :
- Ostéotomie de réaxation pour défect grade 4: dégradation à < my 2 ans

Nécessité d'une meilleure technique de réparation causant moins de morbidité

SOFCOT 2013

Techniques réparation cartilage	Micro-fractures	Greffe ostéo-chondrale mosaïcplastie	Implantation Chondrocytes Autologues	Technique Proposée: CSM
TAILLE DEFECT	Toute taille pas de kiss lesion	Jusqu'à 2 cm^2 pas de kiss lesion	Jusqu'à 4 cm^2, traumatique, pas de kiss lesion	Large surface, kiss lesion ++
TAUX DE SUCCES à 2 ANS	Jusqu'à 70% dans défects petits et circonscrits, fibrocartilage, Résultats médiocres	Jusqu'à 70% dans petits défects Résultats médiocres	Jusqu'à 80%, mais résultats non satisfaisants, pas de différence avec microfractures	Semble le plus prometteur, basé sur données animales et résultats cliniques préliminaires
CHIRURGIE REQUISE	Une seule procédure	Une seule procédure	Deux procédures	Une seule procédure
TYPE DE CHIRURGIE	Arthroscopie	Arthrotomie arthroscopie	Arthrotomie	Arthroscopie
REHABILITATION	Appui à 4 semaines post	Appui partiel immédiat	Appui à 3 mois post	Appui partiel immédiat

Arthrose latéralisée du genou grade 4
et patients actifs 'jeune'

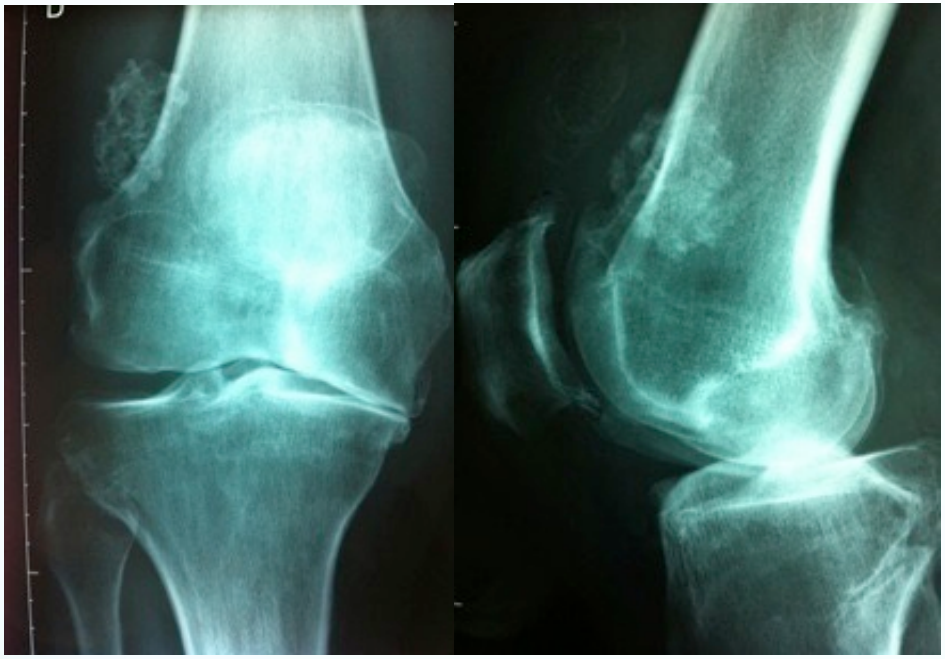
- **Population particulière 'zone frontière'** adultes actifs encore jeunes : 34 - 62 ans (au-delà?)
  bonne performance physique sportifs
  Antécédents intervention LCA et ménisque
  Déformation axiale de 5° à 10°-13°
- Handicap fonctionnel et sportif
- Population **:**
  difficile à traiter,,
- Traitement inefficace: médical, arthroscopie, ostéotomie

- Indications classique de prothèse unicompartimentale PUC
- Refus prothèse, prématurée
- Peut-on envisager d'éviter la PUC pour cette population 'frontière' ?

Technique: Ovt +Arthroscopie + Csm

Même principe si rupture du LCA, reconstruction LCA et Csm, indiquée aussi jusqu'à 62-65ans si bonne performance physique

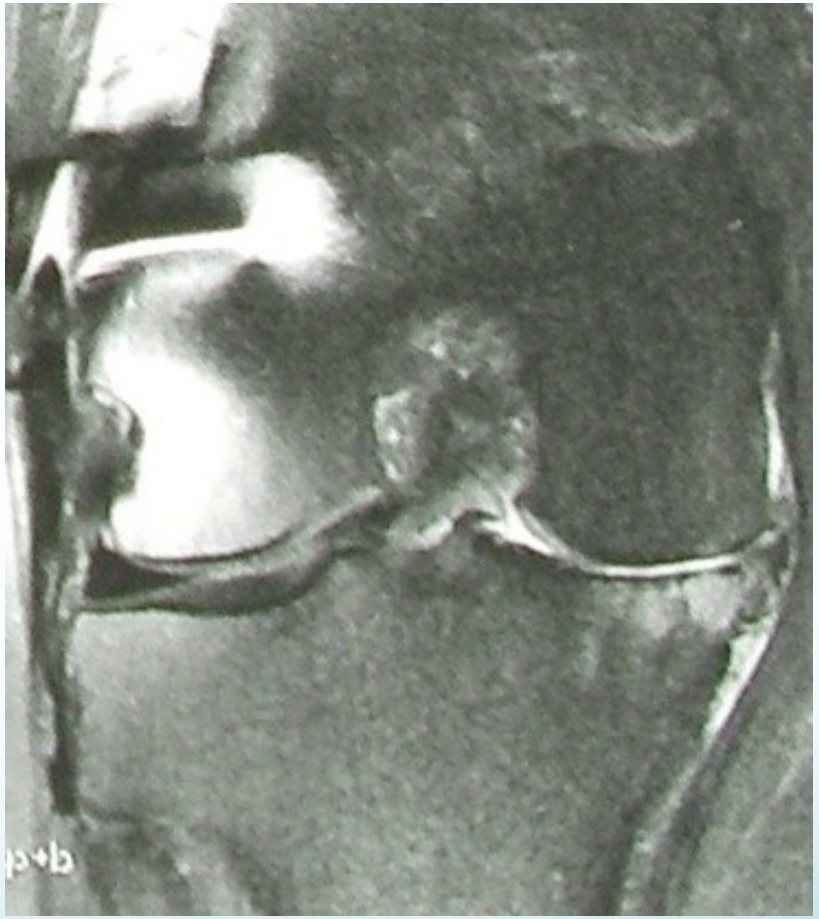
Arthrose latéralisée du genou grade 4
exemples



Mr Ren. 58 ans, varus 8° , sportif et handicap majeur
1er cas de la série: OVT et arthroscopie Csm

Mr Bas. 62 ans, Varus bilatéral 7° et arthrose
Médiale 4, marin-pompier et club jogging

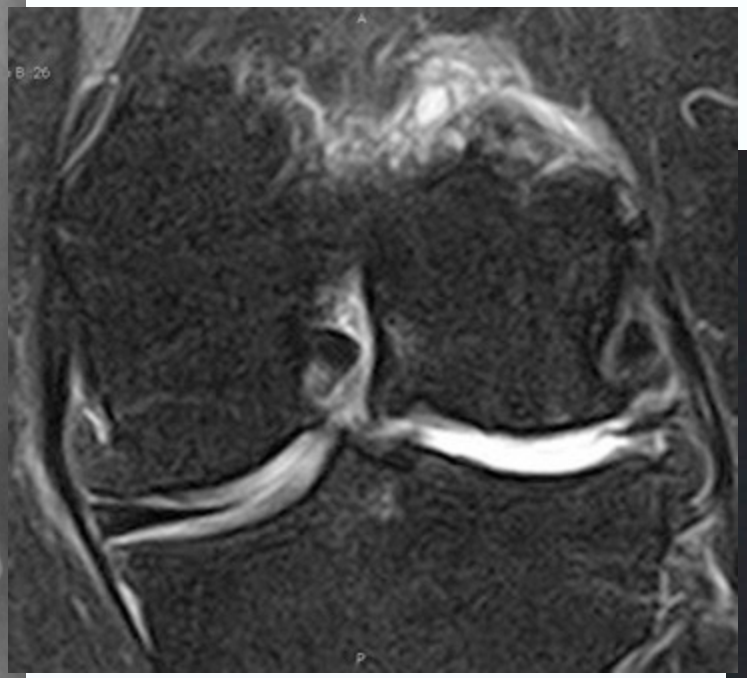
Arthrose latéralisée du genou grade 4
exemples



Mme Rig. 46 ans, LCA et méniscectomie partielle interne, prof de gym
AFTI localisée grade 4

SOFCOT 2013

Arthrose latéralisée du genou grade 4
exemples



Mlle Tho. **34 ans**, méniscectomie partielle externe, AFText localisée grade 4 et valgus.

Arthrose latéralisée du genou grade 4
exemples

Mme Ri. 59 ans, AFTI majeure et varus 8°
Handicap permanent

Mr Bar. 46 ans, prof de judo varus 9°

Arthrose latéralisée du genou grade 4 exemples

Mr Cor. 63 ans, varus 9° , AFTI grade 4, flessum handicap sévère, bonne Performance physique globale

SOFCOT 2013

Arthrose latéralisée grade 4 du genou

- Ostéotomie de réaxation du genou : bons résultats à long terme dans les chondropathies de grade 2, < à 7 ans dans les grades 3.
- Dans les grades 4, échec des ostéotomies **isolées:** avec poursuite de la dégradation chondrale à 2 ans en my dans la littérature.

SOFCOT 2013

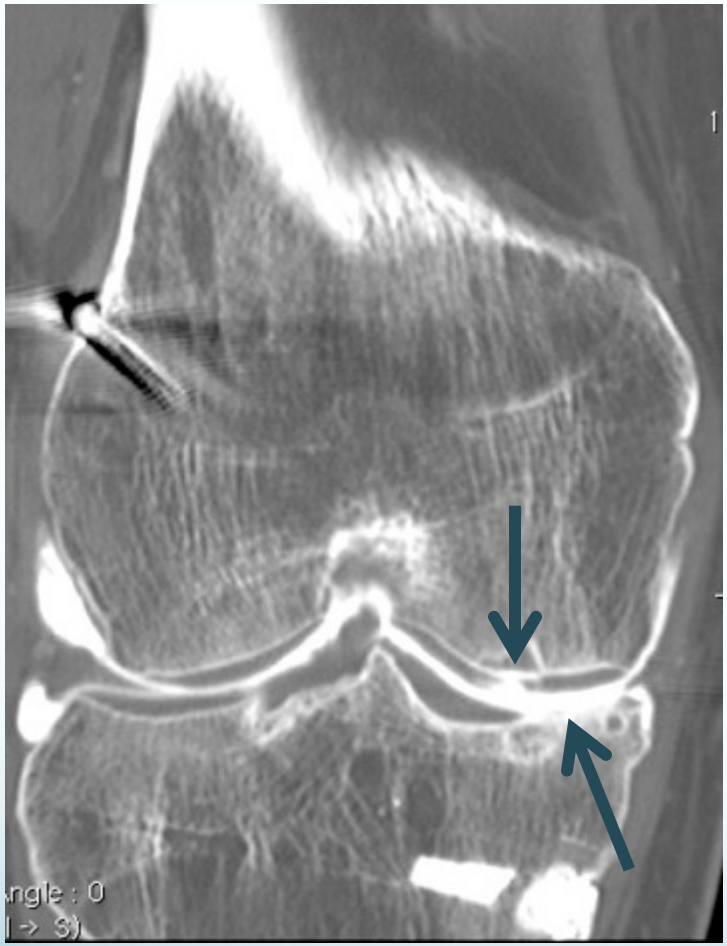
Arthrose latéralisée grade 4 du genou
Echecs des ostéotomies isolées

All., 43 ans, OVT et LCA
Échec à 2 ans

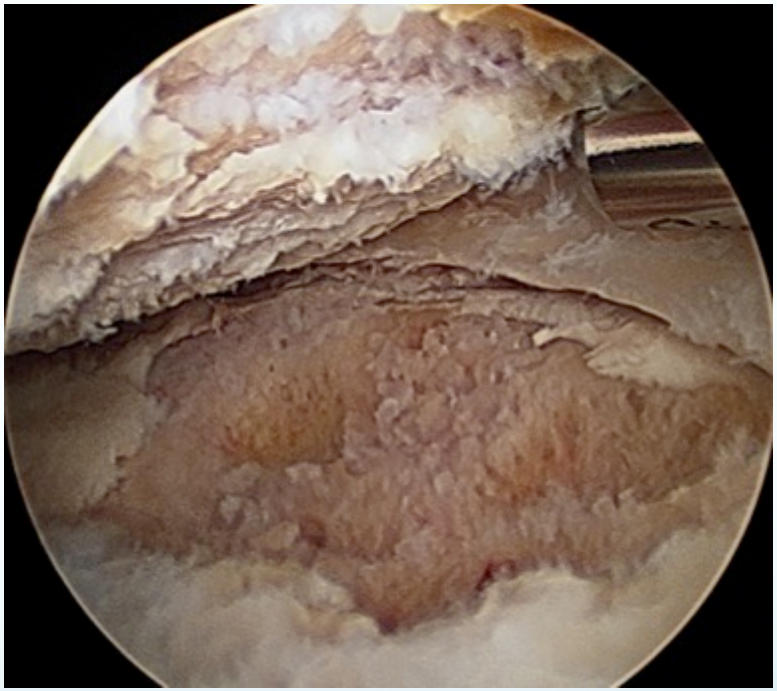
Riv. 51 ans, antécédent méniscectomie;
OVT droite, sans arthroscopie et gestes sur les défects: échec à 1 ans

SOFCOT 2013

Arthrose latéralisée grade 4 du genou
Echecs des ostéotomies isolées



Vie. 58 ans, OVT et LCA
Échec; aggravation AFTI 4



Arthroscopie + microforages + CSM

SOFCOT 2013

Arthrose latéralisée grade 4 du genou les PUC

- Durée de vie limitée

- Problème fréquent de malposition rotatoire des implants

Revue de Chirurgie Orthopédique
et Réparatrice de l'Appareil Moteur
Volume 92, Issue 5, September 2006, Pages 473–484

Influence de la malposition rotatoire de l'implant condylien dans les échecs de prothèse unicompartimentale médiale du genou: Évaluation à l' aide d'un modèle géométrique dans une série de 276 interventions avec un recul de 7 à 15 ans

M. Assor[1], J.-M. Aubaniac[2]
[1] Institut Genou Arthrosport, 11 Bd Pugette, 13009 Marseille
[2] Service de Chirurgie Orthopédique, Hôpital Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Arthrose grade 4 Genou

Thérapie Cellulaire par cellules souches mésenchymateuses

Technique récente de réparation du cartilage (1)

- Peu de données cliniques sur traitement des défects ostéochondraux par CSM,
- mais plusieurs études animales : CSM augmente la régénération cartilage. Wakitani, Fortier (cheval, CSM > microfractures, 2010)
- Quelques essais cliniques avec modalités techniques variables: USA, Nejadnick 2010: CSM et ACI similaires; Corée (Saw); Italie (Gobbi, Budda); Belgique (Scipioni); France (Assor, Marseille; Adipoa,Montpellier)

- La plupart des études:

--- CSM non activées (pas de facteurs de croissance);

--- ou **étendues en culture** : procédures chirurgicales en deux temps, risque contamination et transformation maligne en cas d'altérations génétique, méthodes coûteuses, régulations administratives.

Arthrose Genou et CSM
Réparation du cartilage par thérapie cellulaire (2)

- Concentration approximative moyenne de 100 CSM sur $1x10^6$ cellules de moelle osseuse (MO) : isolée par centrifugation avec un gradient Ficoll, puis extension en culture.
- Des séparateurs cellulaires permettent d'isoler en un seul temps opératoire, les CSM et progéniteurs en grande quantité à partir de la moelle osseuse aspirée (ou du tissu graisseux);
- BMAC Harvest: 60cc de MO ($4,5x10^6$ cellules mononucléées/ml) produisent 10cc avec $19x10^6$de cellules mononucléées/ml ;
  CSM: 0,01 à 0,001% des cellules mononucléées ; 3040 CFU/cm^3

SOFCOT 2013

Arthrose Genou et Thérapie Cellulaire: les cellules souches mésenchymateuses

- Les CSM sont des cellules adhérentes au plastique et d'apparence fibroblastique en culture; Capables de générer *in vitro* des CFU-f (unités formant des colonies de type fibroblastiques
- Phénotypes CD73+, CD90+, CD105+ (…) / CD34-, CD45 ; Origines : MO, T. Adipeux (500 fois plus), …
- Capables de : se renouveler ; se différencier; Multipotentes: produisent les tissus d'un feuillet : capables de donner cellules os, cartilage, adipeux(mésoderme)
- **Plasticité : différenciation des CSM en chondrocyte ou en ostéoblaste dans un environnement cartilagineux ou osseux ; effet trophique: mobilisation et homing au site lésé, sécrétion facteurs bioactifs;**
- Réparation / Régénération tissulaire: Stimuler les cellules présentes ; Apport de nouvelles cellules; facteurs stimulants pour la différenciation, car les CSM seules sont quiescentes +++

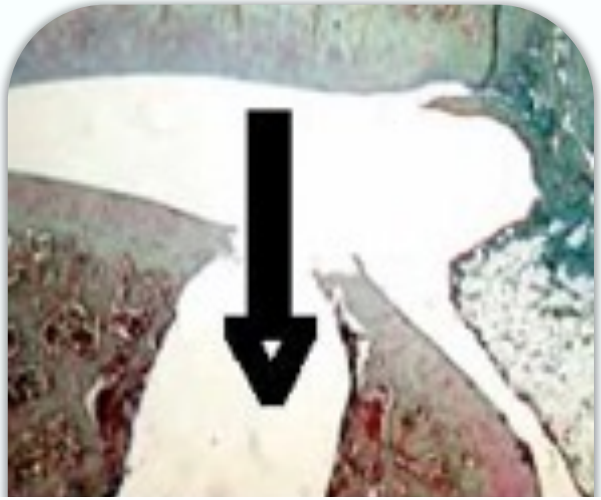
Arthrose Genou et Thérapie Cellulaire: Ingéniérie tissulaire

3 composants sont indispensables	… pour la régénération tissulaire
Les CSM	différenciation des CSM en chondrocyte ou en ostéoblaste dans un défect chondral ou osseux
Facteurs de croissance (Bone Morphometric Protein BMP) : demineralized bone matrix DBM	L'activation des CSM permet d'éviter l'expansion en culture ++
Le scaffold	Vecteur biomatériel: matrice 3D à rôle de transport des CSM
Cette procédure à 3 composants et en 1 temps opératoire …	Efficace dans la création du cartilage hyalin lors des expérimentations précliniques animales

Arthrose et Thérapie Cellulaire: Expérience préclinique sur l'animal (1)

Réparation de cartilage par CSM et DBM
Rats et chèvres (**Slavin, Assor**)
S Slavin. Stem Cells, 2003;21:588-597

Arthrose et Thérapie Cellulaire: expérience préclinique sur l'animal (2)



Défect ostéochondral d'un genou de rat

Reconstruction du complexe ostéochondral 1 mois après traitement par CSM et BMP (os déminéralisé)

Pas de régénération avec CSM seules

Arthrose genou et thérapie cellulaire: Essai clinique de recherche biomédicale

- **A partir du modèle animal pré-clinique, une demande d'essai clinique a été déposée**
- **Titre**: Utilisation de cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse autologue stimulées par une matrice osseuse déminéralisée, sur scaffold résorbable, pour cicatriser un défect du cartilage articulaire et l'arthrose du genou
- En 1 temps sans culture, sous arthroscopie avec microfractures, CSM activées
- **Promoteur** :
  Dr Michel Assor, Institut du genou, Marseille, France
- **Collaborateur** : Prof Slavin, International Center for Cell Therapy & Cancer Immunotherapy, Tel Aviv, Israel
- Autorisation de l'autorité compétente, ANSM (ex.AFSSAPS) du 16/02/2010, réf : B91251-10
- Autorisation du Comité de Protection des Personnes : CPP sud-est IV du 8 juin 2010, Réf. : 10/033
- 50 patients
  Clinique Vert Coteau
  Marseille (Fr)
- Début de l'essai clinique: 17/07/2010
- Publication 2è-3è trimestre 2014:
  50 patients à 2 ans minimum de recul (2 à 4 ans).