

COMMUNICATION

Avancées et nouveautés thérapeutiques dans l'arthrose

MOTS-CLÉS : ARTHROSE. RÉCEPTEUR, FACTEUR CROISSANCE FIBROBLASTE. CARTILAGE. CELLULES SOUCHES

Advances and news treatments of Osteoarthritis

KEY-WORDS: OSTEOARTHRITIS. RECEPTORS, FIBROBLAST GROWTH FACTOR. CARTILAGE. STEM CELLS

Xavier CHEVALIER *, Florent EYMARD

Conflits d'intérêts : aucun avec la rédaction de cet article.

RÉSUMÉ

L'arthrose est une maladie complexe qui comprend différentes localisations anatomiques. Les principales avancées thérapeutiques ont été réalisées dans la gonarthrose. Les nouveaux traitements de l'arthrose ciblent deux objectifs : le premier est le contrôle des symptômes, et notamment de la douleur, le second plus ambitieux concerne la protection du cartilage. L'arrivée des anti-NGF a marqué un tournant dans la prise en charge de douleurs de l'arthrose. Avec ces anticorps monoclonaux, l'effet antalgique a été majeur. Néanmoins, cet effet s'est accompagné d'arthropathie destructrice qui, dans un premier temps, en a limité l'application. Les essais ont repris depuis, avec une forme sous-cutanée, et à des doses moindres. De nombreuses autres molécules qui visent à bloquer les voies de la transmission de la douleur, arrivent sur le marché. En ce qui concerne la chondroprotection, il convient de distinguer deux situations. La première concerne ce qu'on pourrait appeler la pré-arthrose situation où le traitement consiste en une bio-ingénierie tissulaire dont le but est de réparer et de régénérer le cartilage La deuxième situation plus classique concerne des patients ayant une arthrose radiographique avérée. Dans cette situation, beaucoup de traitements se sont révélés inefficaces, aussi bien dans le contrôle de la douleur que dans l'évolution de la maladie. Cependant, un essai récent randomisé contre placebo, utilisant des injections intra-articulaires d'un facteur de croissance, le FGF18 a montré pour la première fois un

* Hôpital Henri Mondor, Service de Rhumatologie, Université Paris XII, UPEC. Bd De Lattre de Tassigny, 94000 Créteil ; e-mail : xavier.chevalier@aphp.fr

Tirés à part : Professeur Xavier CHEVALIER, même adresse

Article reçu le 24 janvier 2018, accepté le 26 février 2018

gain d'épaisseur du cartilage dans la partie la plus atteinte. C'est le premier essai montrant un effet chondroprotecteur avec une biothérapie. De très nombreuses molécules visant à contrôler la destruction du cartilage en bloquant différentes voies, comme le WNT ou les enzymes, les chimiokines, ou encore restaurer l'autophagie sont en cours de développement. Il n'est pas démontré que les traitements qui visent à ralentir la maladie soient également efficaces sur le contrôle des symptômes. Au total, il y a eu des avancées considérables dans le domaine de la recherche fondamentale qui permettent d'espérer la mise au point de nouveaux traitements. Il faudra adapter l'administration en fonction du phénotype des malades, mais également en fonction de l'évolution naturelle de la maladie et bien peser la balance bénéfique / risques de ces nouvelles thérapeutiques.

SUMMARY

The new treatments of Osteoarthritis (OA) target in one hand the symptoms and in the other hand the more ambitious objective: to control the structural evolution. The arrival of the anti-NGF marked a turning point in the management of osteoarthritis pain. These monoclonal antibodies had a major analgesic effect. However, this was accompanied by destructive arthropathy who, initially, limited their application. New clinical trials have been conducted since then, with a subcutaneous form, and at lower doses. Many other molecules which are designed to block the transmission of the pain pathways, are entering the market. Regarding the chondroprotection, two types of situation should be distinguished. The first is what might be called the early or pre-OA. In this situation, the treatment is progressing towards a bio-tissue engineering whose goal is to repair and regenerate cartilage. The second more usual situation concerns patients with proven radiographic osteoarthritis. In this that case, many treatments proved ineffective, as well in the control of pain as in the course of the disease. Notably, many biotherapies resulted in failures. A recent trial, using intraarticular injections of a growth factor, the FGF18, showed for the first time a gain of thickness of cartilage in the most affected compartment. Number of molecules to control the destruction of cartilage either by blocking different routes, like the WNT or enzymes or chemokines, or by restoring the autophagic process are under development. It has not been shown that treatments designed to slow the disease are effective in controlling pain also. To conclude, there have been considerable advances in the field of basic research which give hope for the development of new treatments. It will be needed to individualize administration depending on the phenotype of patients, and also according to the natural history of the disease. The benefit/risk ratio of these news treatments should always be weighted.

INTRODUCTION

L'arthrose est une maladie complexe qui comprend différentes localisations anatomiques dont les principales sont par ordre de fréquence la main, le genou et la hanche. Cependant l'arthrose est une maladie hétérogène non seulement d'une articulation à une autre mais aussi au sein même d'une articulation elle peut revêtir des phénotypes très différents : arthrose très inflammatoire, arthrose à composante osseuse, arthrose avec une douleur neuropathique, etc... Par conséquent, les principales avancées dans la thérapeutique qui ont été réalisées dans la gonarthrose ne sont pas stricto sensu reproductibles à d'autres articulations et doivent tenir compte

des différents phénotypes de la maladie. Il y a deux objectifs en termes de nouveauté et d'avancée thérapeutique dans l'arthrose. Le premier est de traiter efficacement les symptômes qui, dans cette maladie chronique, sont dominés par la douleur et génèrent un handicap fonctionnel. Le second, plus ambitieux et qui est le véritable objectif à termes dans la prise en charge de l'arthrose, est de stopper ou à défaut de ralentir l'évolution anatomique de la maladie. Ce deuxième objectif est compliqué à atteindre car la maladie ne touche pas qu'un tissu, mais plusieurs tissus à des phases d'activation différentes [1]. Il est donc illusoire d'espérer pouvoir trouver un seul traitement susceptible de bloquer l'ensemble des mécanismes impliqués dans la dégradation de la matrice extra-cellulaire du cartilage. On peut pour autant diminuer les phénomènes qui génèrent la dégradation de cette matrice en bloquant des agents tels que les cytokines, ou les enzymes, ou d'autres médiateurs pro-inflammatoires. On peut, en parallèle, espérer stimuler la réparation des lésions du cartilage dès lors qu'elles ne sont pas trop avancées sur le plan anatomique, par l'apport soit de facteurs de croissance, soit de cellules susceptibles de synthétiser les composés de la matrice du cartilage. Cet article exposera les grandes avancées et les nouveautés thérapeutiques d'avenir qui ciblent essentiellement la gonarthrose.

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA DOULEUR DANS L'ARTHROSE

Blocage du NGF

Incontestablement, la grande avancée thérapeutique dans le domaine de l'arthrose a concerné les anticorps monoclonaux dirigés contre le NGF (Nerve Growth Factor) [2, 3]. Ce facteur de croissance se lie à des récepteurs cellulaires et sensibilise les terminaisons nociceptives. En bloquant ce NGF, on peut ainsi bloquer les phénomènes de transmission douloureuse. Le premier essai randomisé dans la gonarthrose, ayant utilisé un anticorps dirigé contre le NGF (Tanezumab®) administré par des perfusions espacées de huit semaines, dosées de 10 à 200 µg/kg, a démontré un effet antalgique spectaculaire : 30 % des patients inclus avaient aux termes de l'essai un niveau de douleur inférieure à 20mm 3 [4]. Malheureusement au fil des essais, sont apparus des cas de chondrolyse rapide notamment au niveau du genou cible. Dans un premier temps, la FDA a suspendu les essais en cours. Ces arthropathies destructrices ont été rapportées pour des doses élevées des anti NGF et à la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [5, 6]. Dès lors, la FDA a autorisé la reprise des essais sous réserve d'utiliser des doses plus faibles et sans prise concomitante d'AINS. Certains de ces anticorps ne ciblent plus le NGF mais ses récepteurs cellulaires tels que le Trka. Un essai écent a utilisé le Tanezumab® soit par voie sous-cutanée (injection hebdomadaire de 2,5 à 10 mg) soit par une perfusion intraveineuse de la même dose et comparé à des *placebo*. Cet essai a inclus à la fois des gonarthroses et des coxarthroses [7]. Les résultats présentés à 8 semaines montrent une efficacité très importante des doses les plus élevées de l'anti NGF aussi bien par voie sous-cutanée que par voie intraveineuse. Il est important de noter

que les effets indésirables dus à ce type de traitement, les plus fréquents sont des paresthésies et des dysesthésies qui sont régressifs à l'arrêt du traitement [6].

Autres pistes

Bloquer les canaux ioniques.

Il y a beaucoup d'autres pistes thérapeutiques qui visent à cibler la douleur dans l'arthrose et qui sont au stade des essais de phase I et II [8]. Le principe consiste à bloquer la transmission nociceptive en bloquant certains canaux ioniques. On distingue plusieurs classes de canaux impliqués à la surface des terminaisons nerveuses sensibles : les canaux sodiques, les canaux calciques, les canaux à voltage non sélectif transitoires, les canaux sensibles à l'acidité [8]. Beaucoup de travaux chez l'animal ont montré que le blocage sélectif de ces canaux était susceptible de diminuer les réactions douloureuses chez l'animal [8-10]. Néanmoins, les résultats chez l'animal ne peuvent être interprétés ni reproduits *de facto* chez l'homme. Ils n'ont qu'une valeur indicative et seuls les essais chez l'homme auront valeur d'avancée thérapeutique.

Un essai récent original a étudié chez des patients souffrant de gonarthrose l'effet antalgique d'injection intra-articulaire de capsaïcine qui intervient via un récepteur à voltage transitoire le récepteur vanilloïdes TRPV1 [11]. La capsaïcine, qui est un des composants du piment rouge, a un mécanisme d'action complexe sur la transmission nociceptive. En effet, ce produit est à dose standard pro-nociceptif [11]. Cependant, utilisé soit à de fortes doses ou de façon répétée dans le temps, elle exerce un effet antalgique paradoxal par épuisement de la transmission nociceptive. L'injection intra-articulaire unique de CNTX, inhibiteur de la capsaïcine, à des doses de 0,5 et 1 mg, a montré une efficacité antalgique supérieure au placebo dans une série de 172 patients souffrant de gonarthrose [12]. Après une seule injection, l'effet était rémanent jusqu'à 24 semaines (notamment pour la dose la plus élevée à 1 mg). Il n'a pas été noté d'effet secondaire important dans cet essai [12].

Bloquer les récepteurs liés la protéine G

Ces récepteurs comprennent les récepteurs à la bradykinine (notamment B2 R), aux neuromédiateurs SP et Calcitonine Gene Recepteur Protein (CGRP), aux chimiokines, aux récepteurs sensibles aux protéases (PARs) [3,12]. Les résultats pré-cliniques chez l'animal sont encourageants pour les inhibiteurs des récepteurs de la bradykinine, pour les antagonistes du récepteur aux tachykinines pour les inhibiteurs des chimiokines (petites molécules antagonistes) notamment du récepteur CCR2 dont l'activation est très impliqué dans l'afflux *in situ* dans le ganglion dorsal de macrophages [15]. Ces voies d'inhibition de la douleur quoique prometteuses, n'ont pour l'instant pas été validées en clinique humaine.

Autres modalités

La cryothérapie locale: comparée à l'application d'un placebo reproduisant une sensation de froid, cette cryothérapie locale a montré un effet antalgique rémanent sur près de trois mois (88 % des patients ont un effet substantiel de réponse contre 61 % dans le groupe placebo) [16]. L'injection de toxine botulique a aussi montré chez l'homme un effet antalgique (dont le mécanisme est complexe) mais certains essais randomisés sont cependant plus nuancés [17]. D'autres médicaments comme les cannabinoïdes sont également des pistes d'avenir.

Biothérapies

A l'instar de ce qui a été fait dans la polyarthrite rhumatoïde, plusieurs essais chez l'homme ont utilisé différents inhibiteurs de cytokines, tels que les anti-TNF, les inhibiteurs de l'IL-1. Ces produits ont été administrés soit de façon locale en intra-articulaire (dans la gonarthrose), soit de façon systémique (par voie sous cutanée dans l'arthrose digitale) avec pour critère principal de l'étude l'évolution de la douleur. Tous ces essais ont été complètement négatifs [18]. Certains essais ciblant de nouvelles cytokines comme l'IL6 dans l'arthrose digitale, sont en cours, notamment un essai coordonné par la section Arthrose de la Société Française de Rhumatologie.

Des inhibiteurs de la voie WNT, car certains membres de cette voie pro ostéogénique ont un effet pro-catabolique et paradoxal au cours de l'arthrose, sont en cours de développement. Ainsi, l'inhibiteur SM04696 utilisé en injection intra-articulaire à différents doses, a montré un effet antalgique dans un sous-groupe de patients ayant une gonarthrose unique sans autre localisation douloureuse [19]. Ces résultats restent néanmoins mitigés et demanderont confirmation dans des essais de plus grande envergure

LES TRAITEMENTS VISANT À PROTÉGER LE CARTILAGE DITS « TRAITEMENT CHONDROPROTECTEUR »

Le but est de trouver un traitement médical qui permette de ralentir voire de stopper l'évolution anatomique de l'arthrose. La modalité d'administration de la molécule testée est un paramètre très important s'agissant de cibler un tissu sans vascularisation comme le cartilage. De sorte que beaucoup d'équipes privilégient la voie locale avec une injection intra articulaire du produit testé. C'est la raison pour laquelle, la grande majorité des essais a été réalisée dans la gonarthrose. Le temps de résidence intra-articulaire du produit injecté est donc un point clef pour espérer un effet rémanent de la molécule injectée.

Il convient de bien différencier 2 situations : la pré-arthrose, définie par la présence d'une ou plusieurs lésions cartilagineuses au sein d'un cartilage sain, succédant à un traumatisme, le plus souvent chez des jeunes sportifs dans un environnement de

cartilage sain, ; de l'arthrose installée, survenant chez patients plus âgés, ayant une arthrose radiographique avérée et des lésions du cartilage étendues en nappe.

Situation de pré-arthrose ou lésion focale du cartilage dans un environnement de cartilage sain

Typiquement, il s'agit de lésions du cartilage isolées parfois très douloureuses et dont on sait à terme qu'elles feront le lit secondaire d'une arthrose. L'objectif est de régénérer et de réparer les lésions vers un tissu cicatriciel le plus proche du tissu originel [20]. Cette thérapeutique dénommée médecine régénérative, consiste à combler la lésion du cartilage, par un biomatériau biocompatible, résorbable contenant des facteurs de croissance, ou des biofacteurs, ainsi que des cellules (chondrocytes autologues ou cellules souches à potentialité chondrogène). Cette approche a été initiée par les premières greffes de chondrocytes autologues implantés sous un lambeau périosté, il y a maintenant près de 20 ans [21]. La réparation « tissulaire » du cartilage est très souvent associée à des gestes de réparation de lésions concomitantes ligamentaire ou méniscale. La littérature abonde de très nombreuses séries qui ont utilisé différents biomatériaux, à des stades lésionnels différents, sur des séries ouvertes avec un nombre limité de patients. La distinction entre l'effet bénéfique de cette bio-ingénierie et l'évolution naturelle est donc parfois difficile à faire. Pour autant, certains essais ont montré indubitablement un effet bénéfique de ces biogels cellularisés en termes de réparation du cartilage [22]. Les biomatériaux d'avenir « tridimensionnels » visent à recréer l'architecture du tissu lésé, comme ceux composés de nanofibres contenant des nanoparticules pouvant libérer de façon retardée des facteurs de croissance et sont susceptibles de former une couche cartilagineuse et un socle osseux sous chondral [23].

Le travail le plus original qui marque peut-être une étape dans la médecine régénérative du cartilage, a été la réparation de lésions focales du cartilage à partir de chondrocytes issus du cartilage élastique du nez [24]. Les biomatériaux cellularisés contenant ces chondrocytes de la cloison nasale, ont été réimplantés dans les lésions focales du cartilage du genou, chez 10 jeunes patients. Les auteurs ont ainsi pu montrer à deux ans de recul, en utilisant une IRM dite fonctionnelle comme mesure d'évaluation du cartilage, une augmentation significative du contenu en glycosaminoglycanes du cartilage néoformé et un remplissage progressif des lésions du cartilage [24]. Ce travail montre qu'à l'avenir, on pourrait s'affranchir de prélèvements de chondrocytes autologues au sein même du cartilage du genou.

Cependant chez des jeunes sportifs, un certain nombre de lésions ne sont pas accessibles à cette bio-ingénierie tissulaire. Améliorer la composition du liquide synovial par injection de viscosuppléments (acide hyaluronique ou lubricine) peut constituer une alternative en protégeant le cartilage superficiel. Les premiers essais faits avec la lubricine dans des modèles expérimentaux, notamment murins, ont montré un effet très bénéfique sur la protection du cartilage [25]. Néanmoins, les essais chez l'homme tardent à venir. Le concept de lubrification au sens large semble évoluer

vers l'association de plusieurs molécules comme l'association de lubricine, d'acide hyaluronique et de phospholipides, voire de plasma enrichi en plaquettes [26].

Traitement chondroprotecteur de l'arthrose évoluée radiographique

Il s'agit d'une équation à multiples inconnues dont la résolution semble a priori très difficile. En effet, à un stade très avancé, il semble illusoire de vouloir totalement réparer des lésions du cartilage.

Diminuer l'activité cytokinique et enzymatique au sein d'une articulation arthrosique

Les essais de chondroprotection chez l'homme sont longs et coûteux et l'investissement pour les firmes est majeur. Ceci explique que beaucoup de cibles potentiellement chondroprotectrices aient été d'abord étudiées sous l'angle de l'évolution des symptômes.

De nombreux arguments plaident pour un rôle délétère de la synovite comme facteur majeur de la progression structurale de l'arthrose [1]. La synovite intervient comme un facteur déclenchant la chondrolyse [1,18]. Les biothérapies utilisées dans la gonarthrose et l'arthrose digitale qui ciblent l'inflammation synoviale ont été un échec en termes d'effet antalgique chez l'homme. Alors même que chez l'animal l'utilisation d'inhibiteur de l'interleukine 1 était prometteuse, elle s'est révélée très décevante chez l'homme [18]. Dans l'arthrose digitale, qui est une forme plus systémique de la maladie, seul l'adalimumab (anticorps monoclonal anti TNF) dans un essai contrôlé contre placebo, sur 1 année, a montré un faible effet de prévention de l'apparition de nouvelles lésions et ce uniquement dans un sous-groupe de patients ayant une synovite clinique au niveau des articulations interphalangiennes [27].

Il existe une autre classe d'inhibiteurs qui bloque les enzymes les plus actives telles que les métalloprotéases et les agrécanases [28]. Aucun essai n'a pour le moment été réalisé chez l'homme. Il faudra rester attentif au profil de tolérance de ces nouveaux inhibiteurs notamment en termes de défense immunitaire et anti cancéreuse.

D'autres voies interviennent dans le catabolisme de la matrice du cartilage comme les WNT [29]. Chez l'homme l'inhibition de la voie des facteurs WNT par injection intra articulaire d'inhibiteur de cette classe, a donné des résultats mitigés et non convaincants [19]. D'autres voies d'avenir comme l'inhibition des chimiokines et l'inhibition de l'autophagie en sont encore au stade du développement pré-clinique [30-31].

Au total, nous ne disposons pas ce jour d'inhibiteurs du catabolisme ayant fait la preuve chez l'homme de son efficacité dans l'arthrose.

Augmenter la capacité de réparation du cartilage au cours d'une arthrose installée

Quoique faible, la capacité de réparation du cartilage n'est pas nulle.

Injections intra-articulaires de facteurs de croissance

Très récemment, un essai très probant a utilisé le FGF18 (sprifermine) en injections intra-articulaire, à des doses différentes, tous les 6 ou tous les 12 mois [32]. Le FGF-18 est un facteur pro anabolique et mitogène pour le chondrocyte. Dans cet essai randomisé contre placebo, avec un suivi des patients sur 2 années, la dose la plus élevée de FGF 18 est à même d'augmenter l'épaisseur du cartilage mesurée par IRM et ce dans le compartiment le plus atteint [32]. Dans les groupes à doses plus faibles ou dans le groupe placebo, il y avait au contraire une perte progressive dans l'épaisseur du cartilage [32].

D'autres essais ont utilisé d'autres facteurs de croissance notamment le TGF Béta1 transfecté dans des chondrocytes hétérologues et injectés localement en intra articulaire, avec un effet positif à 1an sur les lésions du cartilage en IRM [33]. Il faudra rester prudent quant à l'utilisation d'un facteur de croissance comme le TGF beta, dont on sait qu'il peut avoir des effets paradoxaux, en déclenchant une synovite, voire en augmentant la production des ostéophytes ou en entraînant une hypertrophie la couche osseuse sous chondrale.

Injections de cellules souches en intra-articulaire

De très nombreux essais, sans bras placebo, ont été menés chez l'homme. Il s'agit de séries incluant peu de patients [34]. Le principe consiste en des injections de cellules souches mésenchymateuses autologues d'origine diverse (récupérées à partir de moelle osseuse ou de graisse). Le plus souvent les cellules souches proviennent du tissu adipeux sous cutané, car l'obtention en est simple et rentable. En France, un essai nommé ADIPOA a utilisé des cellules souches d'origine adipeuse et montré un effet antalgique sur quelques patients. La tolérance de ces injections de cellules souches semble bonne [35]. Néanmoins, il est impossible de tirer une quelconque conclusion à partir d'essais réalisés en ouvert. Les injections intra-articulaires de cellules souches ont un effet bénéfique principalement par le relargage de facteurs contra-inflammatoires et de facteurs de croissance. Leur rôle comme cellules pouvant potentiellement se différencier, *in situ*, en chondrocytes semble plus qu'aléatoire. Ces thérapeutiques font naître beaucoup d'espoir mais tout reste à valider par des essais contrôlés au long cours, montrant non seulement un effet antalgique, mais aussi un effet chondroprotecteur. L'avenir appartiendra peut être aux cellules iP_s autologues voire à des exosomes de ces cellules souches [36].

Dans le même état d'esprit, on pourra rapprocher l'utilisation de concentré plaquettaire dénommé PRP injecté en intra-articulaire ou de concentrés de leucocytes activés (sérum conditionné autologue) [37, 38]. Des très nombreuses revues de littérature récentes, il est difficile de conclure sur leur efficacité réelle [37]. L'effet antalgique est présent, discrètement supérieur à celui d'un acide hyaluronique. Ces injections de concentré plaquettaire pourraient à l'avenir se combiner à d'autres traitements en injection intra-articulaire.

CONCLUSION

Les progrès en termes de nouveautés thérapeutiques dans le traitement de l'arthrose ont été considérables au cours de ces dernières années. Seul le FGF18 semble, pour la première fois, avoir montré la capacité à régénérer en partie du cartilage dans des zones déjà atteintes. Quelques soient les molécules testées ou les cellules implantées, il faudra toujours bien évaluer le rapport bénéfice/risque de ces thérapeutiques. Il faudra aussi sans aucun doute hiérarchiser ces nouveaux traitements les uns par rapport aux autres et préciser leur indication en fonction des différents phénotypes de la maladie. Il reste donc beaucoup à faire.

RÉFÉRENCES

- [1] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 2012;4:1697-1707.
- [2] Miller RE, Malfait AM, Block JA. Current status of nerve growth factor antibodies for the treatment of osteoarthritis pain. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 107(5):85-87.
- [3] Malfait AM, Miller RJ. Emerging Targets for the Management of Osteoarthritis Pain. *Curr Osteoporos Rep* 2016;4 (6):260-268
- [4] Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010;363:1521-31.
- [5] Hochberg MC, Tive LA, Abramson SB, Vignon E, Verburg KM, West CR, et al. When is osteonecrosis not osteonecrosis?: Adjudication of reported serious adverse joint events in the Tanezumab clinical development program. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:382-91.
- [6] Birbara CA, Dabezies EJ, Burr AM, Fountaine RJ, Smith MD, Brown MT et al. Efficacy and safety of subcutaneous Tanezumab in patients with knee or hip osteoarthritis (NCT01089725). *Arthritis Rheum* 2017;69 Suppl S10: 1195.
- [7] Rahman W, Dickenson AH. Osteoarthritis-dependent changes in antinociceptive action of Nav1.7 and Nav1.8 sodium channel blockers: An *in vivo* electrophysiological study in the rat. *Neuroscience* 2015;295:103-116.
- [8] Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006;444(7121):894-898.
- [9] Liu M, Wood JN. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of neuropathic pain. *Pain Med* 2011;(12 Suppl 3):S93-S99.
- [10] Valdes AM, De Wilde G, Doherty SA, Lories RJ, Vaughn FL, Laslett LL et al. The Ile585Val TRPV1 variant is involved in risk of painful knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(9):1556-1561.
- [11] Stevens R, Petersen D, Ervin J, Nezzar J, Nieves Y, Campbell J, et al. OP0167. Efficacy and safety of CNTX-4975 in subjects with moderate to severe osteoarthritis knee pain: 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;(Suppl 2):121.
- [12] Flechtenmacher J, Talke M, Veith D. Bradykinin-receptor-inhibition-a therapeutic option in osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12 (Suppl 137):S332.

- [13] Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, Pothoulakis C, Bunnett NW. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev* 2014;94:265-301.
- [14] Benschop RJ, Collins EC, Darling RJ, Allan BW, Leung D, Conner EM, et al. Development of a novel antibody to calcitonin gene-related peptide for the treatment of osteoarthritis-related pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:578-585
- [15] Miller RE, Tran PB, Das R, Ghoreisshi-hacck N, Ren D, Miller RJ et al. CCR2 chemokine receptor signaling mediates pain in experimental osteoarthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(50):20602-20607.
- [16] Trescot AM. Cryoanalgesia in interventional pain management. *Pain Physician* 2003;6:345-60.
- [17] Pellett S, Yaksh TL, Ramachandran R. Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins (Basel)* 2015;7(11):4519-4563.
- [18] Chevalier X, Eymard F, Richette P. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(7):400-10.
- [19] Yazici Y, McAlindon T, Gibofsky A, Lane NE, Daniel J, Clauw DJ, et al. Results from a 52 week randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of a novel, intra-articular, WNT pathway inhibitor (SM04690) for the treatment of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2017; 69 Suppl S10: 1196.
- [20] Vinatier C, Merceron C, Guicheux J. Osteoarthritis: from pathogenic mechanisms and recent clinical developments to novel prospective therapeutic options. *Drug Discov Today* 2016 ; 21(12):1932-193.
- [21] Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 1994a;331: 889-95.
- [22] Kim YS, Choi YJ, Lee SW, Kwon OR, Suh DS, Heo DB, et al. Assessment of clinical and MRI outcomes after mesenchymal stem cell implantation in patients with knee osteoarthritis: a prospective study. *Osteoarthritis Cartilage* 2016;24:237-45.
- [23] Keller L, Schwinté P, Gomez-Barrena E, Arruebo M, Benkirane-Jessel N. Smart Implants as a Novel Strategy to Regenerate Well-Founded Cartilage. *Trends Biotechnol* 2017;35:8-11.
- [24] Mumme M, Barbero A, Miot S, Wixmertens A, Feliciano S, Wolf F et al. Nasal chondrocyte-based engineered autologous cartilage tissue for repair of articular cartilage defects: an observational first-in-human trial. *Lancet* 2016;22 : 388(10055):1985-1994.
- [25] Cui Z, Xu C, Li X, Song J, Yu B. Treatment with recombinant lubricin attenuates osteoarthritis by positive feedback loop between articular cartilage and subchondral bone in ovariectomized rats. *Bone* 2015;74:37-47.
- [26] Jahn S, Seror J, Klein J. Lubrication of Articular Cartilage. *Annu Rev Biomed Eng* 2016 11; 18:235-58.
- [27] Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 2012;71:891-8.
- [28] van der Aar E, Dupont S, Fagard L, De Smet M, Amantini D, Larsson S et al. Favorable human safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the Adamts-5 inhibitor GLPG1972, a potential new treatment in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2017;69 Suppl S10: 1189.
- [29] Barroga C, Hu Y, Deshmukh V, Hood J. Discovery of an Intra-Articular injection small molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying treatment for knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2015;67;Suppl S10: 312.

- [30] Longobardi L, Temple JD, Tagliaferro L, Willcockson H, Esposito A, D'Onofrio N, et al. Role of the C-C chemokine receptor-2 in a murine model of injury-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25(6):914-925.
- [31] Carames B, Hasegawa A, Taniguchi N, S. Miyaki S, Blanco FJ, Lotz M. Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71: pp. 575-81.
- [32] Hochberg MC, Guermazi A, Guehring H, Aydemir A, Wax S, Fleuranceau-Morel P et al. Efficacy and Safety of Intra-Articular Sprifermin in Symptomatic Radiographic Knee Osteoarthritis: Results of the 2-Year Primary Analysis from a 5-Year Randomised, Placebo-Controlled, Phase II Study. *Arthritis Rheum* 2017;69 Suppl S10: LB 1
- [33] Guermazi A, Kalsi G, Niu J, Crema MD, Copeland RO, Orlando A, et al. Structural effects of intra-articular TGF- β 1 in moderate to advanced knee osteoarthritis: MRI-based assessment in a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;16:18:461: 1830-8.
- [34] Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 2014;32:1254-66.
- [35] Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F et al. ADIPOA Consortium. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(7):847-56.
- [36] Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, Jorgensen C, Noël D. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. *Sci Rep.* 2017 24;7(1):16214.
- [37] Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* 2017; 33(3):659-670
- [38] Evans CH, Chevalier X, Wehling P. Autologous Conditioned Serum. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2016;27(4):893-90.

DISCUSSION

M. Jean-François BACH

Les produits biologiques que vous avez évoqués semblent avoir un effet thérapeutique remarquable. Ils sont néanmoins très coûteux. Comment envisager leur utilisation dans la maladie clinique qu'est l'arthrose ?

C'est une question à la fois pertinente et très importante et je vous remercie de me la poser. S'agissant d'une maladie chronique, le but n'est pas de traiter de façon continue par des nouveaux agents très onéreux cette maladie mais bien plutôt de réserver ces traitements à des phases plus évolutives de la maladie dont on pense qu'elles correspondent à des phases de dégradation du cartilage. De plus un traitement continu pourrait exposer à des complications qui ne seraient pas acceptables dans une maladie bénigne.

M^{me} Monique ADOLPHE

Trouvez-vous que les biothérapies pourraient avoir un avenir dans la thérapie du futur ?

Les premières biothérapies anti interleukine 1 ou dirigés contre le tumor necrosis alpha ont été des échecs dans l'arthrose. Mais c'est échec tient probablement à ce que nous n'avons pas encore parfaitement bien appréhendé les mécanismes moléculaires précis qui contribuent à la dégradation de la matrice du cartilage. Je pense qu'une biothérapie extrêmement ciblée à un temps T a potentiellement un avenir dans l'arsenal thérapeutique de l'arthrose, singulièrement si cette biothérapie est délivrée localement avec un temps de rémanence intra articulaire suffisamment long.

M. Patrick NETTER

Quelle médecine personnalisée peut être envisagée ? Et quelles sont les évolutions médico-économiques ?

L'arthrose est par excellence la maladie qui se prête *de facto* à une prise en charge personnalisée, d'une part parce que le phénotype varie d'un patient à l'autre y compris dans les modalités de la douleur et d'autre part parce que ce phénotype est susceptible de changer au cours de l'évolution de la maladie chez un même patient.

L'évolution médico-économique doit se mesurer à l'aune de l'émergence de médicaments plus efficaces et donc plus chers mais aussi à la possibilité de retarder la prise en charge chirurgicale et donc à un gain des couts.

M. André VACHERON

Y-a-t-il des avancées thérapeutiques prévisibles dans l'arthrose vertébrale qui frappe les sujets âgés de façon quasi constante ?

L'arthrose vertébrale ne relève pas classiquement de la même problématique que l'arthrose des articulations périphériques. En effet, il s'agit bien d'une arthrose mais dans l'étiologie de laquelle les phénomènes sont plus complexes et de nature multiple : implication de la dégénérescence discale, de l'arthrose des facettes, des problèmes d'équilibre sagittal du rachis, de dégénérescence musculaire, etc.