

# Perspectives thérapeutiques dans l'arthrose



F.Z. LAKEHAL, A. MOUSSA MEBAREK,  
H. RAHMOUNI, M. MOUSSA MEBAREK,  
A. MAAMECHE, R. ALLAT, C. HAOUICHAT.  
Service de Rhumatologie,  
CHU Djillali Bounaâma de Douéra, Alger.

## Résumé

Plusieurs avancées thérapeutiques ont été réalisées dans l'arthrose. Ces avancées thérapeutiques ont deux objectifs : le premier est de traiter efficacement la douleur pouvant générer un handicap fonctionnel, le second est de stopper ou 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. Cet article exposera les grandes avancées et les nouveautés thérapeutiques d'avenir qui ciblent l'arthrose.

### >>> Mots-clés :

Arthrose, récepteur, facteur croissance fibroblaste, cartilage, cellules souches.

## Les nouveaux traitements de la douleur dans l'arthrose

### Traitement visant le blocage du NGF (Nerve Growth Factor) : Le Tanezumab®

Le Tanezumab est un anticorps monoclonal contre le NGF. Le NGF est un facteur de croissance nerveuse qui se lie à des récepteurs cellulaires et sensibilise ainsi les terminaisons nociceptives ; en bloquant ce NGF, seront bloquées les phénomènes de transmission douloureuse. Un premier essai randomisé dans la gonarthrose, a été fait, ayant utilisé le Tanezumab® qui a été administré à des doses variant de 10 à 200 µg/kg en perfusions espacées de huit semaines. Cet essai a démontré un effet antalgique spectaculaire : 30% des patients inclus avaient aux termes de l'essai un niveau de douleur inférieure à 20 mm. Cet essai a émané de la survenue au fil des essais, de cas d'arthropathies destructrices à type de chondrolyse rapide du genou cible.

La FDA a suspendu dans un premier temps les essais en

## Abstract

Several therapeutic advances have been made in osteoarthritis. These therapeutic advances have two objectives: the first is to treat pain that can lead to a functional disability, the second is to stop or slow down the anatomical evolution of the disease. This second objective is complicated to achieve because the disease does not only affect one tissue, but several tissues at different activation phases. This article presents the major advances and therapeutic innovations of the future that targets osteoarthritis.

### >>> Key-words :

Osteoarthritis ; receptors ; fibroblast growth factor ; cartilage ; stem cells.

cours. Mais ces cas de chondrolyse rapide ont été rapportés pour des doses élevées d'anti NGF, et en association à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. La FDA a autorisé la reprise des essais sous réserve d'utiliser des doses plus faibles et sans prise concomitante d'AINS.

Un essai récent 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 placebos. Cet essai a inclus des gonarthroses et des coxarthroses. 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. Des effets indésirables dus à ce traitement, ont été rapportés, les plus fréquents sont des paresthésies et des dysesthésies qui sont régressifs à l'arrêt du traitement.

### Traitement visant le blocage des canaux ioniques

Il existe 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. Plusieurs travaux ont montré chez l'animal que le blocage sélectif de ces canaux était susceptible de diminuer les réactions douloureuses chez l'animal.

**La capsaïcine** : est un des composants du piment rouge. Elle a un mécanisme d'action complexe sur la transmission nociceptive. Ce produit est à dose standard pro-nociceptif. 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.

Un essai récent original a étudié chez des patients souffrant de gonarthrose l'effet antalgique d'injections intra-articulaires de capsaïcine qui intervient via un récepteur à voltage transitoire, le récepteur vanilloïdes TRPV1. L'injection intra-articulaire unique de CNTX, inhibiteur de la capsaïcine, à des doses de 0,5 et 1mg, a montré une efficacité antalgique supérieure au placebo dans une série de 172 patients souffrant de gonarthrose. Après une seule injection, l'effet était rémanent jusqu'à 24 semaines. Il n'a pas été noté d'effet secondaire important dans cet essai.

### Traitement visant le blocage des récepteurs liés à la protéine G

Ces récepteurs comprennent les récepteurs à la bradykinine (notamment B2R), aux neuromédiateurs SP et Calcitonine Gene Receptor Protein (CGRP), aux chimiokines, aux récepteurs sensibles aux protéases (PARs). Les résultats précliniques 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 impliquée dans l'afflux in situ dans le ganglion dorsal des macrophages. Ces voies d'inhibition de la douleur n'ont pour l'instant pas été validées en clinique humaine.

### Autres modalités

#### La cryothérapie locale

La cryoanalgésie ou cryoneurolyse, est une technique spécialisée pour soulager la douleur à long terme dans les contextes de gestion interventionnelle de la douleur, elle utilise de l'azote liquide dans un tube creux

isolé à l'extrémité et atteint une température de -190 degrés. Le travail fait par C. Lloyd et al., a conclu que la cryoanalgésie était supérieure à d'autres méthodes de destruction des nerfs périphériques, y compris la neurolyse alcoolique, la neurolyse phénolique ou les lésions chirurgicales. L'application du froid aux tissus crée un bloc de conduction, similaire à l'effet des anesthésiques locaux. Le soulagement à long terme de la douleur causée par la congélation nerveuse se produit parce que les cristaux de glace causent des dommages vasculaires au Vasa vasorum, ce qui produit des lésions endoneurales sévères.

Un autre travail a comparé la cryothérapie 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).

**L'injection de toxine botulique** a aussi montré chez l'homme un effet antalgique, mais certains essais randomisés sont cependant plus nuancés.

D'autres médicaments comme les cannabinoïdes sont également des pistes d'avenir.

### Biothérapies

Plusieurs essais chez l'homme ont utilisé différents inhibiteurs de cytokines, tels que les anti-TNF, les inhibiteurs de l'IL-1. Ils 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. Certains essais ciblant d'autres cytokines comme l'IL6 dans l'arthrose digitale, sont en cours.

### Des inhibiteurs de la voie WNT

La voie de signalisation Wnt, stimulant les ostéoblastes, est intéressante, car certains composés de la famille des Wnt ont un effet pro-catabolique sur le chondrocyte, inhibent la chondrogenèse, et sont présents dans la membrane synoviale. En inhibant le système Wnt, on peut améliorer l'arthrose expérimentale (modèle de souris). SM04690, un petit inhibiteur de la voie Wnt, est en cours de développement en tant que médicament susceptible de modifier la maladie pour l'arthrose du genou.

L'inhibiteur SM04690 est utilisé en injection intra-articulaire à différentes doses. Un essai de phase 2, multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par

placebo (PBO) sur 52 semaines a été mené pour déterminer l'innocuité et l'efficacité du SM04690.

Cet essai a concerné 455 patients : (3 groupes d'inhibiteur Wnt et groupe placebo), les sujets atteints d'arthrose du genou de grades 2 à 3 de Kellgren-Lawrence (KL) ont reçu une injection unique de 2 ml de 0,03 mg ; 0,07 mg ; 0,23 mg de SM04690 ou de PBO dans les genoux cibles (les plus douloureux). La douleur et la fonction analysée par le (WOMAC) ont été évaluées aux semaines 0, 4, 13, 26, 39 et 52, et des radiographies ont été prises aux semaines 0, 26 et 52 pour l'analyse de la largeur de l'espace articulaire médial.

Des améliorations cliniquement significatives des résultats par rapport au niveau de référence ont été observées dans tous les groupes à tout moment.

Dans cette étude de phase 2, des améliorations par rapport au PBO dans le WOMAC douleur et le WOMAC fonction ont été observées dans des sous-groupes d'étude de gonarthrose unique.

Cet essai a montré un effet antalgique dans un sous-groupe de patients ayant une gonarthrose unique sans autre localisation douloureuse. Ces résultats restent néanmoins mitigés et demanderont confirmation dans des essais de plus grande envergure. .

Il faut cependant rester vigilant, car l'administration systémique de l'inhibiteur de la voie Wnt est impliquée non seulement dans le métabolisme osseux, mais aussi dans la cancérogenèse.

### Les traitements visant à protéger le cartilage dits « traitement chondroprotecteur »

Le but du traitement chondroprotecteur est de stopper l'évolution anatomique de l'arthrose. La grande majorité des essais a été réalisée dans la gonarthrose.

**Deux situations se différencient :** la pré-arthrose, définie par la présence d'une ou plusieurs lésions cartilagineuses au sein d'un cartilage sain, le plus souvent post traumatique chez des jeunes sportifs dans un environnement de cartilage sain ; et l'arthrose installée, survenant chez des patients plus âgés, ayant une arthrose radiographique avérée et des lésions du cartilage étendues.

### 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. Cette 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.

La réparation « tissulaire » du cartilage est très souvent associée à des gestes de réparation de lésions concomitantes, ligamentaire ou méniscale. Plusieurs essais ont été faits, certains ont montré un effet bénéfique en termes de réparation du cartilage.

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.

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. Les biomatériaux 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 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 glycosaminoglycane du cartilage néoformé et un remplissage progressif des lésions du cartilage. 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 visco-suppléments (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. 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.

### 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

La synovite semble être un facteur majeur de la progression structurale de l'arthrose. Elle intervient comme un facteur déclenchant la chondrolyse. 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'interleukine1 était prometteuse, elle s'est révélée très décevante chez l'homme. 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 une 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 inter-phalangiennes.

Il existe une autre classe d'inhibiteurs qui bloque les enzymes les plus actives telles que les métallo-protéases et les agrégases. 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. 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.

D'autres voies d'avenir comme l'inhibition des chimiokines et l'inhibition de l'autophagie en sont encore au stade du développement préclinique.

### 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 :

Le FGF-18 est un facteur pro-anabolique et mitogène pour le chondrocyte. Très récemment, un essai a utilisé le FGF18 (sprifermine) en injections intra-articulaires, à des doses différentes, tous les 6 ou tous les 12 mois. Dans cet essai randomisé contre placebo, avec un suivi des patients sur 2 années, la dose la plus élevée de FGF18 est à même d'augmenter l'épaisseur du cartilage mesurée par IRM et ce dans le compartiment le plus atteint.

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.

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 1 an sur les lésions du cartilage en IRM. 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 de 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. 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. 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 anti-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 autologues voire à des exosomes de ces cellules souches.

### 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, avoir montré la capacité à régénérer en partie du cartilage dans des zones déjà atteintes. Quelles que soient les molécules testées ou les cellules implantées, il faudra toujours bien évaluer le rapport bénéfice/risque de ces thérapeutiques, et préciser leur indication en fonction des différents phénotypes de la maladie.

**Date de soumission**

12 Juillet 2020

**Liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.

**Références**

1. Conrozier. T et al ; La prise en charge thérapeutique de l'arthrose en ce début de 3e millénaire. 1re partie : le traitement pharmacologique ; La revue de médecine interne 24 (2003) 183-188 ; DOI:10.1016/S0248-8663(02)00819.
2. L. Galois et al ; Ingénierie tissulaire du cartilage : état des lieux et perspectives ; Pathologie Biologie 53 (2005) 590-598 ; doi:10.1016/j.patbio.2004.12.019
3. Nancy E. et al ; Tanezumab for the Treatment of Pain from Osteoarthritis of the Knee ; N Engl J Med 2010; 363:1521-31. 1521-1531
4. Loeser RF et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. Arthritis Rheum 2012;4:1697-1707.
5. Verbruggen G et al; 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.
6. Christian Roux. Arthrose des membres inférieurs: aspects épidémiologiques, cliniques et fondamentaux. Sciences agricoles. Université Nice Sophia Antipolis, 2014. Français. NNT: 2014NICE4001. tel-01249544
7. 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
8. Cui Z et al ; Treatment with recombinant lubricin attenuates osteoarthritis by positive feedback loop between articular cartilage and

- subchondral bone in ovariectomized rats. Bone 2015;74:37-47
9. Mumme M, Barbero A, Miot S, Wixmerten 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.
10. S. Trichard, E. Dantony, D. Maucourt-Boulch, P.Y. Gueugniaud, V. Piriou, R. Ecochard, C. Busseuil. A Randomised Trial of Cryotherapy Alone or in Combination with Analgesia on Trauma Pain. Ann. Fr. Med. Urgence (2016) 6:395-402.
11. Evans CH et al. Autologous Conditioned Serum. Phys Med Rehabil Clin N Am 2016;27(4):893-90
12. Maumus. M et al. m/s n° 12, vol. 34, décembre 2018 <https://doi.org/10.1051/medsci/2018294>
13. Gérard Chalès. Les perspectives thérapeutiques. Rhumatos, septembre 2017, vol. 14, numéro 127, 197-199.
14. Guermazi A et al. Structural effects of intra-articular TGF-β1 in moderate to advanced knee osteoarthritis: MRI-based assessment in a randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord 2017;16:18:461: 1830-8.
15. Van der Aar E et al. Favorable human safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the Adamt-5 inhibitor GLPG1972, a potential new treatment in osteoarthritis. Arthritis Rheum 2017;69 Suppl S10: 1189.
16. Jouandou. L, Potentiel thérapeutique des cellules souches dans l'arthrose ; Université Toulouse III Paul Sabatier Faculté Des Sciences Pharmaceutiques, Thèse 2015/TOU3/2115
17. Nakamura A, et al. Ann Rheum Dis 2018;0:1-11. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213629
18. Xavier Chevalier, Florent Eymard. Advances and news treatments of Osteoarthritis. Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, no 1-2, 183-194
19. Laetitia Keller, Luc Pijnenburg, YsiaIdoux-Gillet, Fabien Bornert, Laila Benameur, MaryamTabrizian, Pierrick Auvray, Philippe Rosset, Rosa Maria Gonzalo-Daganzo, Enrique Gómez Barrena, Luca Gentile & Nadia Benkirane-Jessel. Preclinical safety study of a combined therapeutic bone wound dressing for osteoarticular regeneration. (2019) 10:2156|<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10165-5>.

**Index thérapeutique**

Vous trouverez sur le site Web de la revue [www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net) un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie.

Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante : [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)