

ÉDITION SPÉCIALE

INNOVATION

D É C E M B R E 2 0 2 3



**ARTHROSE RÉFRACTAIRE :
COMPRENDRE LES DÉFIS
ET LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES**

L'arthrose réfractaire demeure un défi clinique important, les traitements standards tels que les injections d'acide hyaluronique, les corticostéroïdes et la chirurgie étant souvent inadéquats. Cet article explore la physiopathologie sous-jacente de l'arthrose réfractaire, en soulignant le rôle de l'inflammation persistante et du stress oxydatif, et met en évidence les limites des traitements actuels. Une alternative prometteuse émerge au travers de l'injection intra-articulaire de carboxyméthyl-chitosane (CM-chitosane), qui assure un soulagement de la douleur et une amélioration fonctionnelle en ciblant des mécanismes différenciés. Des cas cliniques démontrent son efficacité, faisant du CM-chitosane un complément appréciable à l'arsenal thérapeutique, tout particulièrement pour les patients réfractaires.

Évaluer la prévalence de l'arthrose réfractaire

L'arthrose est une pathologie articulaire très fréquente et invalidante qui touche des centaines de millions de personnes dans le monde, à savoir près de 10 % de la population mondiale âgée de plus de 60 ans¹. Le genou est l'articulation la plus souvent touchée ; l'arthrose du genou cause la destruction de l'intégrité du cartilage et engendre des changements pathologiques correspondants au niveau des bords de l'articulation et des os sous-chondraux. L'arthrose du genou est une affection très invalidante qui a des effets considérables sur la qualité de vie quotidienne des patients.

Si de nombreux patients sont soulagés par les traitements standards, une part importante des patients sont **réfractaires** à ces thérapies. Les traitements conventionnels souvent employés (injections d'acide hyaluronique [AH], corticostéroïdes, médications antidouleurs, voire approches plus invasives telles que la chirurgie) ne leur conviennent malheureusement pas, contraignant les patients souffrant d'arthrose réfractaire à subir un inconfort permanent et à rechercher d'autres alternatives².

L'arthrose réfractaire : qu'est-ce que c'est exactement ?

L'arthrose est une affection multidimensionnelle dont le traitement peut s'avérer complexe. Toutefois, il se peut que dans certains cas, les traitements standards

60 %

des patients souffrant d'arthrose connaissent une douleur modérée à sévère*

27 %

des patients souffrant d'arthrose connaissent une souffrance persistante malgré les traitements médicaux*

*Principales conclusions du congrès annuel 2018 de l'EULAR (*National Health and Wellness Survey [NHWS]*, 2 417 participants dans 5 pays européens)²

n'apportent pas le soulagement escompté. D'où le fait que l'on parle d'arthrose « réfractaire ».

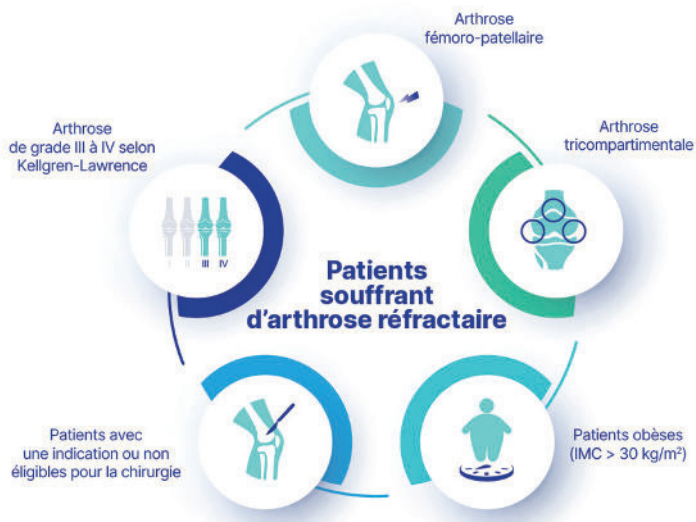
L'arthrose réfractaire va au-delà de la définition conventionnelle de l'arthrose, et se caractérise par une absence chronique de réponse aux modalités de traitement standard. La complexité de l'arthrose réfractaire résulte d'une multitude de facteurs, dont l'hétérogénéité physiologique des patients, les comorbidités et la nature multifactorielle de l'arthrose elle-même. L'arthrose réfractaire est un cas particulier dans le continuum de cette maladie, correspondant aux cas qui résistent aux mesures thérapeutiques conventionnelles³.

Mieux comprendre

La teneur du terme « réfractaire » dans le contexte de l'arthrose varie d'une publication de rhumatologie à l'autre. Ce terme est le plus communément utilisé pour décrire des situations dans lesquelles :

- la douleur arthrosique persiste en dépit du recours à des traitements conservateurs non pharmacologiques;
- la douleur arthrosique persiste en dépit des traitements pharmacologiques couramment utilisés et recommandés;
- la douleur arthrosique persiste dans des cas avancés ayant donné lieu à un traitement chirurgical bien conduit.

Dans le débat plus large concernant l'efficacité des traitements de l'arthrose du genou, et en particulier la viscosupplémentation en AH, certains phénotypes de patients ont été identifiés comme prédicteurs potentiels de non-réponse à la viscosupplémentation en AH. Le groupe d'experts EUROVISCO a notamment identifié certains de ces phénotypes de patients dans sa publication de 2018⁴. Outre d'autres identifiés dans la pratique clinique, ces sujets forment donc un groupe clairement défini de patients atteints d'arthrose réfractaire.



Les complexités de l'arthrose réfractaire débouchent sur une intervention cruciale : la prothèse totale de genou (PTG). Lorsque la douleur arthrosique du genou finit par ne plus répondre à aucun traitement médical ou physique, la PTG s'impose généralement comme l'option ultime pour les patients éligibles.

Cependant, la prévalence des procédures de PTG exerce une pression croissante sur les systèmes de soins de santé. Et, plus inquiétant encore, après une PTG, qui est souvent considérée comme la dernière option thérapeutique, 10 à 20 % des patients continuent d'être aux prises avec une douleur réfractaire au genou (communication de l'OARSI¹). Cela confronte **tant les patients que les systèmes de soins de santé à d'importants défis.**

Identifier les causes de l'arthrose réfractaire

Déterminer les causes profondes de l'arthrose réfractaire est essentiel pour améliorer l'efficacité des traitements. La recherche accorde un intérêt croissant aux mécanismes moléculaires et de nouvelles stratégies thérapeutiques voient le jour.

Une recherche portant sur deux cohortes indépendantes de patients souffrant de douleur réfractaire un an après une arthroplastie totale du genou (ATG/PTG)

a mis en évidence des associations métabolomiques significatives, l'une des études concluant que **les patients souffrant d'arthrose réfractaire présentaient des réponses inflammatoires et oxydatives accrues**, lesquelles jouent un rôle significatif dans les symptômes cliniques de l'arthrose réfractaire (la *Newfoundland Osteoarthritis Study* [NFOAS] et la *Longitudinal Evaluation in the Arthritis Program Osteoarthritis Study* [LEAP OA]¹).

La physiopathologie constitue un élément central dans la différenciation de l'arthrose réfractaire de sa version non réfractaire. Il apparaît que l'arthrose réfractaire s'accompagne d'une réponse immunitaire innée accrue, avec des niveaux élevés de cytokines inflammatoires telles que IL-6, IL-8 et TNF- α . Ces cytokines exacerbent la dégradation du cartilage en favorisant les métalloprotéinases matricielles (MMP) et les agrégases, des enzymes qui détruisent la matrice cartilagineuse⁵. En outre, une augmentation du stress oxydatif était rapportée chez ces patients, mettant en évidence un potentiel cercle vicieux : l'inflammation provoque le stress oxydatif qui, à son tour, amplifie l'inflammation⁶.

On pense que la pathophysiologie implique une inflammation persistante de bas niveau, engendrant un cycle de dégradation du cartilage, un remodelage altéré de l'os sous-chondral et une inflammation synoviale, que les interventions standards ne parviennent pas à traiter de manière adéquate. Ce cycle interrompu contribue non seulement à la progression des lésions articulaires, mais également à la douleur et au handicap chroniques fréquemment observés chez ces patients.

Ces constats mettent en évidence les limites des modalités de traitement actuelles. Dans l'hypothèse d'un échec des traitements conventionnels, quelle est l'étape suivante de notre parcours thérapeutique pour ces patients ?

Trouver de nouvelles alternatives

Confrontée à ces défis, la communauté médicale se met en quête de thérapies alternatives innovantes. Celles-ci diversifient l'arsenal thérapeutique mais visent également à répondre aux besoins uniques des personnes souffrant d'arthrose réfractaire.

Une nouvelle classe de produits est apparue récemment, basée sur des injections intra-articulaires de carboxyméthyl-chitosane (CM-chitosane), un polysaccharide hautement purifié dérivé de *Agaricus bisporus* (champignon de Paris) et une technologie brevetée développée en Belgique, dont le mécanisme

d'action repose sur des propriétés lubrifiantes et de piégeage des radicaux libres améliorées, protégeant l'articulation⁷.

Le CM-chitosane intra-articulaire cible ainsi des mécanismes pathologiques différenciés par rapport aux traitements classiques et offre une alternative dans un domaine où il est important pour les praticiens de disposer d'un éventail de solutions à proposer à leurs patients, et spécifiquement à ceux qui souffrent d'arthrose réfractaire⁸. Le soulagement durable de la douleur et de la raideur arthrosiques du genou ainsi que l'amélioration du fonctionnement physique jusqu'à 6 mois⁹ ont été prouvés dans une étude clinique et même observés jusqu'à un horizon de 9 mois dans le cadre du suivi clinique post-commercialisation. Des cas cliniques montrent également que des patients souffrant d'arthrose réfractaire réagissaient bien à une injection intra-articulaire unique de CM-chitosane, avec des améliorations significatives de la douleur et de la fonction rapportées par le patient.

Découvrez des cas cliniques d'arthrose réfractaire traités par injections intra-articulaires de CM-chitosane

Ces cas mettent en évidence l'utilisation d'injections intra-articulaires de CM-Chitosane, démontrant que cette nouvelle classe de produits génère une différence tangible dans la vie des patients souffrant d'arthrose réfractaire.

- **Cas 1 :** arthrose du genou médiale avec atteinte fémoro-patellaire, douleur arthrosique réfractaire au traitement avant PTG
- **Cas 2 :** arthrose du genou tricompartmentale chez un patient obèse, douleur arthrosique réfractaire au traitement avant PTG
- **Cas 3 :** arthrose du genou de grade III, douleur arthrosique réfractaire après de multiples traitements oraux et intra-articulaires inefficaces
- **Cas 4 :** arthrose bilatérale du genou (KL III) associée à un mauvais état de santé général, douleur arthrosique réfractaire, non éligible à une PTG

INNOVATION

Unique, single-injection fluid implant



www.kiomedine-one.be

Mots clés: arthrose, réfractaire, arthrose réfractaire, douleur persistante, prothèse totale de genou, PTG, injections, carboxyméthyl-chitosan CM-chitosan

Références

1. Costello CA, Rockel JS, Liu M, Gandhi R, Perruccio AV, Rampersaud YR, Mahomed NN, Rahman P, Randell EW, Furey A, Kapoor M, Zhai G. Individual participant data meta-analysis of metabolomics on sustained knee pain in primary osteoarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 May 2;62(5):1964-1971.
2. Doane M, Jaffe D, Dragon E, et al. FRI0716-HPR Assessing the burden of treated and untreated osteoarthritis pain in Europe. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:1806.
3. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Mar;28(3):242-248.
4. Raman R, Henrotin Y, Chevalier X, Migliore A, Jerosch J, Montfort J, Bard H, Baron D, Richette P, Conrozier T. Decision Algorithms for the Retreatment with Viscosupplementation in Patients Suffering from Knee Osteoarthritis: Recommendations from the EUROpean VIScosupplementation COnsensus Group (EUROVISCOC). *Cartilage*. 2018 Jul;9(3):263-275. doi: 10.1177/1947603517693043. Epub 2017 Fév.
5. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):471-8.
6. Henrotin Y, Kurz B, Aigner T. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Aug;13(8):643-54.
7. Vandeweerdt JM, Innocenti B, Rocasalbas G, Gautier SE, Douette P, Hermitte L, Hontoir F, Chausson M. Non-clinical assessment of lubrication and free radical scavenging of an innovative non-animal carboxymethyl chitosan biomaterial for viscosupplementation: An in-vitro and ex-vivo study. *PLoS One*. 2021 Oct 11;16(10):e0256770.
8. Emans PJ, Skaliczki G, Haverkamp D, Bentin J, Chausson M, Schifffers M, Portelange N. Kiomedine® CM-Chitosan is Effective for Treating Advanced Symptomatic Knee Osteoarthritis up to Six Months Following a Single Intra-Articular Injection: A Post Hoc Analysis of Aproove Clinical Study. *The Open Rheumatology Journal*, 2023; 17
9. Emans PJ, Skaliczki G, Haverkamp D, Bentin J, Chausson M, Schifffers M, Hermitte L, Douette P. First-in-human Study to Evaluate a Single Injection of Kiomedine® CM-Chitosan for Treating Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Open Rheumatology Journal*. 2022, 16