

ÉVALUATION DE LA GREFFE CHONDROCYTAIRE AUTOLOGUE DU GENOU - RAPPORT D'ÉTAPE

Février 2005

La Haute Autorité de Santé diffuse un document réalisé par
l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
au titre de son programme de travail de 2004

Service Évaluation en Santé Publique

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

La Haute Autorité de santé (HAS) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation des technologies.

Alain COULOMB
Directeur

L'ÉQUIPE

Ce travail a été réalisé par :

Le D^r Marie-Claude HITTINGER,
sous la direction du D^r Bertrand XERRI, responsable du service Évaluation Technologique ;

La recherche documentaire a été effectuée par :

M^{mes} Marie GEORGET et Gaëlle FANELLI, documentalistes ;
M^{me} Maud LEFEVRE, assistante-documentaliste ;
sous la direction de Mme Rabia BAZI, responsable du service Documentation ;

Le secrétariat a été effectué par M^{me} Sophie DUTHU.

GROUPE DE TRAVAIL

P^r Jacques BAHUAUD, Chirurgien orthopédique, Villenave d'Orion

D^r Maïté CORVOL, Directeur de recherche Inserm, Paris

D^r Philippe FOURCHTEIN, EFG, Paris

D^r Olivier GAGEY, Chirurgien orthopédique, Le Kremlin-Bicêtre

D^r Dominique HEYMANN, Responsable contrôle qualité, Nantes

M^{me} Sophie LUCAS, AFSSAPS, Saint-Denis

D^r André MONROCHE, Rhumatologue médecin du sport, Angers

P^r Philippe NEYRET, Chirurgien orthopédique, Calluire

D^r Jean-François POTEL, Chirurgien orthopédique, Cornebarrieu

D^r Pascal RICHETTE, Rhumatologue, Paris

D^r Henri ROBERT, Chirurgien orthopédique, Mayenne

GROUPE DE LECTURE

D^r Laurence BARNOUIN, Responsable Banque de Tissus et Cellules, Bron

D^r Philippe BEAUFILS, Chirurgien orthopédique, Le Chesnay

Dr Francis BERENBAUM, Rhumatologue, Paris

D^r Didier BORDERIE, Biologiste, Paris

D^r Anne COTTEN, Radiologue, Lille

D^r Patrick DJIAN, Chirurgien orthopédique, Paris

D^r Christine DOSQUET, Hémobiologiste, Paris

D^r Jean-Luc DRAPÉ, Radiologue, Paris

D^r Jean-Pierre FRANCESCHI, Chirurgien orthopédique, Marseille

D^r Laurent GALOIS, Chirurgien orthopédique et Traumatologique, Nancy

P^r François GOUIN, Chirurgien orthopédique, Nantes

D^r Christophe HULET, Chirurgien orthopédique, Caen

D^r Jean-Henri JAEGER, Chirurgien orthopédique et traumatologique, Strasbourg

D^r François KELBERINE, Chirurgien orthopédique, Aix-en-Provence

D^r Gilles VERSIER, Chirurgien orthopédique et traumatologique

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

Objectifs

A la demande de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFCOT), l'Anaes a réalisé un rapport d'étape sur la greffe chondrocytaire autologue du genou.

Contexte

Les pertes de substance chondrale du genou, isolées et en zone portante, chez le sujet jeune posent un problème thérapeutique. Ces lésions du cartilage, le plus souvent d'origine traumatique, sont la plupart du temps irréversibles du fait de la faible capacité de réparation spontanée du cartilage. Le consensus professionnel actuel, en l'absence de certitude sur l'histoire naturelle, considère comme probable une évolution de ces lésions vers l'arthrose. La prévalence et l'incidence des pertes de substance chondrale isolées ne sont pas connues.

La greffe chondrocytaire autologue est une option thérapeutique récente puisque les premières publications cliniques datent de 1994. En France, 69 patients devraient être traités dans le cadre de 3 études cliniques dont 2 encore en cours.

Méthode

L'Anaes a réalisé une analyse critique de la littérature clinique de langue française et anglaise de 2000 à 2004. Le rapport d'évaluation technologique britannique du *National Health Service* (NHS) publié en 2001 a servi de document de référence que nous avons actualisé. L'histoire naturelle des lésions chondrales, l'épidémiologie, la réglementation en cours ainsi que les questions éthiques ont également fait l'objet d'une recherche documentaire.

L'analyse critique a été réalisée selon le guide méthodologique de l'Anaes de 2000 : analyse de la littérature et gradation des recommandations

Le résultat de cette analyse critique a été discuté par un groupe de travail pluridisciplinaire de 11 experts. Le document complété des avis du groupe de travail a été relu par un second groupe de 15 experts. Les professionnels de chirurgie orthopédique, de rhumatologie, de biologie, de médecine du sport et de radiologie composant ces deux groupes, avaient été proposés par les sociétés savantes des spécialités concernées. Le groupe de travail a par ailleurs bénéficié de la participation d'un représentant de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et de l'Établissement Française des Greffes (EFG).

Analyse de la littérature

1. La technique

La technique initiale est réalisée en trois temps : biopsie, culture des chondrocytes et implantation. L'arthroscopie permet de valider l'indication et de réaliser la biopsie de cartilage sain dans une zone non portante. La culture chondrocytaire *in vitro* vise à augmenter le nombre de chondrocytes pour que les chondrocytes puissent reconstituer un tissu cartilagineux qui comble la perte chondrale. Sous arthrotomie, la culture chondrocytaire est ensuite injectée sous un lambeau périosté étanche préalablement cousu sur les bords de la lésion.

L'évolution de la technique tend à éviter de refermer la lésion par un lambeau périosté. Il s'agit de cultiver les chondrocytes avec une matrice servant de support, l'ensemble pouvant être introduit et maintenu dans la lésion sans couvercle.

2. Les résultats cliniques

- *Analyse quantitative et qualitative des données disponibles*

Le rapport d'évaluation technologique du NHS ayant une méthode explicite et validée d'élaboration, nous a servi de document de référence.

Douze études cliniques ont été publiées depuis la finalisation du rapport britannique : 2 études randomisées greffe chondrocytaire *versus* mosaïcplastie, 1 étude randomisée greffe chondrocytaire *versus* microfracture, 6 séries de cas prospectives et 3 séries de cas rétrospectives.

Les essais randomisés étaient de niveau de preuve 2, selon la classification Anaes, et les autres études de niveau de preuve 4. Les biais majeurs retrouvés dans la quasi-totalité des études étaient l'absence d'hypothèse testée ; un manque de puissance ; une population étudiée mal définie ; une technique chirurgicale évolutive ; des critères de jugement non standardisés, multiples et non hiérarchisés ; des modalités d'évaluation non précisées ; une analyse statistique non décrite ; un recueil de données non exhaustif notamment en ce qui concerne la tolérance et un suivi prospectif ne dépassant pas 3 ans.

- *Efficacité*

Les études cliniques comparatives montraient une équivalence, à 1 ou 2 ans de suivi, de la greffe chondrocytaire autologue avec les alternatives que représentent les techniques de mosaïcplastie ou de microfracture.

Une année après greffe chondrocytaire autologue, l'amélioration des scores cliniques était estimée à 87 %. Cette amélioration était maintenue à 84 %, dans une série prospective à 3 ans de recul. Les données avec le plus de recul, 5 ans, étaient rétrospectives et montraient une amélioration des scores cliniques de 89 % dans les cas de lésions du condyle fémoral et de 65 % pour les lésions patellaires. Des données préliminaires sur l'efficacité d'une membrane utilisée en lieu et place du lambeau périosté, montraient une amélioration à 1 an de 57 %.

Les échecs de greffe, il faut mentionner l'imprécision des publications en ce qui concerne la définition des échecs, variaient de 5 à 16 %. Ils survenaient précocement dans les 2 années suivant la greffe. L'importance d'une bonne évaluation préalable des facteurs de risque et de la mise en place d'un programme adapté de rééducation a été soulignée pour prévenir les échecs.

- *Tolérance*

Les données sur les événements indésirables étaient souvent parcellaires voire manquantes. Une distinction pouvait être apportée entre les événements indésirables directement liés à la technique de greffe et les événements liés à l'arthrotomie. Les complications spécifiques sont l'hypertrophie du périoste et les adhérences. L'hypertrophie du tissu de réparation pouvait exister jusqu'à 20 % des cas et l'arthrofibrose jusqu'à 5 % des cas.

3. Aspects réglementaires et éthiques

La thérapie cellulaire relève en France d'une réglementation contraignante. Celle-ci impose des autorisations préalables des lieux de production et d'utilisation ainsi que pour toute recherche clinique. L'Afssaps gère ces autorisations ainsi que la biovigilance avec l'appui de l'EFG.

Des standards de sécurité et de qualité pour s'assurer le meilleur taux de réussite et minimiser les risques, ont été proposés à un niveau européen.

Une information loyale, claire et appropriée doit être apportée au patient en précisant que la technique est en évaluation.

4. Conclusion de l'analyse de la littérature

Les données cliniques actuellement disponibles, d'un niveau de preuve intermédiaire, montrent une amélioration clinique encourageante mais avec un manque de recul pour une population et une pathologie hétéroclites. Par manque de recueil exhaustif des événements indésirables, la tolérance est difficile à estimer.

Le rapport bénéfice/risque de la greffe chondrocytaire ainsi que sa place dans la prise en charge des lésions chondrales profondes et isolées ne peut être évalué actuellement.

Cette technique récente encore en pleine phase d'évolution technique, notamment en ce qui concerne les matrices, reste du domaine de la recherche clinique.

Avis des experts

Les experts recommandent que les critères d'inclusions dans les études tiennent compte du contexte étiologique, de critères cliniques (score IKDC) et de critères anatomiques (classification ICRS 2000 : surface, situation, profondeur). Le groupe de travail a proposé unanimement des indications et des contre-indications potentielles de la greffe chondrocytaire autologue.

Les indications de greffe chondrocytaire sont :

- patient âgé de 15 à 45-50 ans en tenant compte du niveau d'activité physique ;
- avec une perte de substance chondrale traumatique unipolaire symptomatique (score subjectif IKDC ou ICRS inférieur à 55) préférentiellement du condyle fémoral ;
- après prise en charge non chirurgicale ;
- et selon la taille de la lésion :
 - . entre 1 et 3 cm² : mettre en balance les microfractures, l'autogreffe ostéochondrale, ou la greffe chondrocytaire autologue ;
 - . entre 3 et 8 cm² : mettre en balance l'autogreffe ostéochondrale, ou la greffe chondrocytaire autologue ;
 - . au-delà de 8 cm² la greffe de chondrocytes n'est pas recommandée ;
- et un environnement mécanique correct ou corrigé (ligaments, ménisque, alignement) ;
- dans les cas d'ostéochondrite avec perte de substance non réinsérable (fragment mobile détaché) proposer l'autogreffe ostéochondrale ou chondrocytaire.

Les contre-indications ont été scindées en contre-indications strictes et en contre-indications relatives.

Les contre-indications strictes sont :

- toutes les pathologies inflammatoires et synoviales ;
- l'arthrose ;
- les lésions en miroir ;
- les lésions inférieures ou égales à 1cm² ;
- la ménisectomie totale.

Les contre-indications relatives sont :

- surpoids ;
- tabagisme ;
- mauvaise compliance au traitement (rééducation).

Les experts ont unanimement souligné le retard pris par la France dans ce domaine qui ouvre d'importantes perspectives pour la régénération du cartilage. Aucune autorisation de procédé n'a ainsi été accordée.

Un programme de soutien de la recherche fondamentale et clinique dans cette option thérapeutique actuellement en pleine évolution est souhaité. La recherche plus fondamentale doit permettre d'affiner la caractérisation des chondrocytes, définir des critères libérateurs de la culture chondrocytaire et l'utilisation de cellules souches voire de la thérapie génique. La recherche clinique devrait permettre d'avancer sur le choix de la meilleure matrice pour remplacer le lambeau périosté.

Les données cliniques disponibles sont encourageantes mais d'interprétation difficile en ce qui concerne l'efficacité de la greffe chondrocytaire. L'évaluation biologique et clinique multicentrique de bonne qualité doit être un préalable à l'utilisation de la technique et devrait être accompagnée et soutenue par les pouvoirs publics.