

Le projet arthrose de DMS Biotech : une réponse simple, peu coûteuse et efficace à un besoin médical non satisfait

DMS Biotech, division de **Diagnostic Medical Systems Group (Euronext Paris - FR0012202497 - DGM)** dédiée aux biotechnologies et spécialisée dans le développement de solutions techniques innovantes pour l'utilisation du tissu adipeux en médecine, détaille sa stratégie de développement pour ses technologies de traitement de l'arthrose consécutivement aux résultats positifs de l'essai clinique dans le traitement de l'arthrose du genou.

L'arthrose : un problème de santé publique avéré

L'arthrose est la principale atteinte des articulations et constitue, à ce titre, un véritable problème de santé publique. On estime entre 9 et 10 millions le nombre de cas rien qu'en France. 65% des personnes, âgées de plus de 65 ans, sont touchées ce qui induit un coût économique pour la collectivité particulièrement important (14 millions d'ordonnances et 300 000 examens radiologiques). Cette situation est équivalente dans l'ensemble des pays développés.

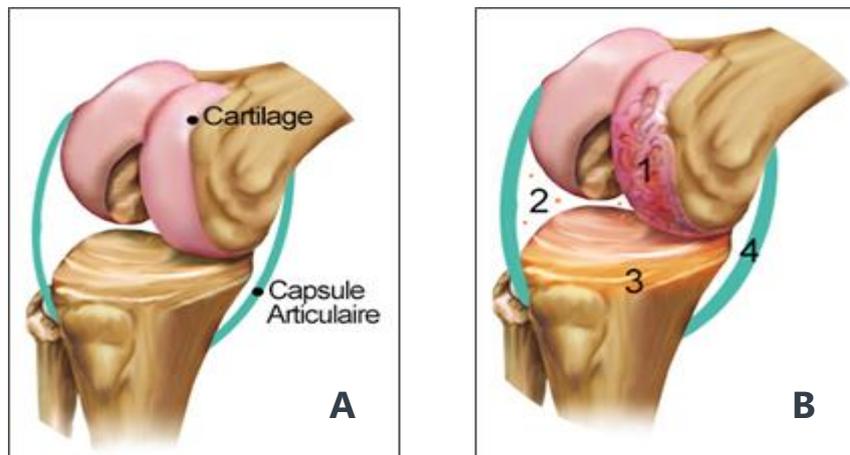
Toutes les articulations peuvent être concernées, cependant l'épaule, le coude, le poignet et la cheville sont plus rarement atteints. La fréquence de la maladie varie en fonction de la localisation:

- **L'arthrose de la colonne vertébrale** est la plus fréquente dans la tranche d'âge 65 ans-75 ans (70% à 75% des personnes atteintes) mais reste le plus souvent silencieuse cliniquement donc indolore ;
- **L'arthrose des doigts** est la deuxième localisation la plus fréquente (60%) et se traduit par des déformations le plus souvent irréversibles et donc très invalidantes ;
- **Les arthroses du genou (gonarthrose) et de la hanche** concernent respectivement 30% et 10% des personnes de 65 à 75 ans. Elles sont aussi très invalidantes car elles réduisent sévèrement la mobilité des personnes atteintes.

Le cartilage tapisse les extrémités osseuses d'une articulation et permet leur glissement relatif optimal. L'arthrose se caractérise par une destruction du cartilage qui perd en épaisseur, se fissure et finit par disparaître. Cependant, il est désormais établi que l'arthrose ne se limite pas à l'atteinte du cartilage seul, les autres parties de l'articulation étant également endommagées. Comme le schématise la figure 1 ci-après, on retrouve une inflammation de la membrane synoviale et un épaissement de la capsule articulaire, une modification de la composition du liquide synovial avec notamment des calcifications, une sclérose et un remodelage de l'os sous-chondral.

C'est donc une atteinte globale de l'articulation qui est en cause dans l'arthrose.

Figure 1 : schémas d'une articulation saine (A) et d'une articulation atteinte d'arthrose (B)



- 1 : destruction du cartilage hyalin
- 2 : calcification dans le liquide synovial
- 3 : sclérose de l'os sous-chondral
- 4 : épaissement de la capsule articulaire

L'arthrose : un besoin médical non satisfait compte tenu de l'absence de traitement étiologique

Actuellement, les mécanismes de cette dégradation sont mal connus. Les causes sont multifactorielles et donc difficiles à comprendre et à identifier. Il est actuellement établi que, dans l'arthrose, l'activité des chondrocytes (cellules qui fabriquent le cartilage) est perturbée et conduit à l'activation excessive d'enzymes cataboliques de la matrice, appelées métalloprotéases qui vont dégrader le cartilage.

Cette méconnaissance des causes inductrices de l'arthrose explique qu'il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique, c'est-à-dire permettant une guérison. Aucune découverte récente n'a été effectuée permettant d'envisager une stratégie thérapeutique d'un traitement curatif. Seuls des traitements symptomatiques, visant à soulager l'inflammation et/ou la douleur, ont été développés jusqu'à présent.

En effet, l'arthrose se manifeste par l'inflammation et la douleur, bien qu'il existe une dissociation entre les symptômes et la sévérité de l'atteinte de l'articulation. Dans tous les cas, ces atteintes provoquent une diminution de la mobilité qui va favoriser la progression de la pathologie. En effet, la baisse de motricité va induire une fonte des structures stabilisatrices de l'articulation (muscles et tendons) qui va provoquer une laxité articulaire c'est à dire permettre des mouvements rotationnels dans des axes normalement non permis. Ces glissements inappropriés vont induire une atteinte cartilagineuse qui va augmenter la douleur et amplifier à son tour l'immobilisme du patient. L'instauration de ce cercle vicieux auto-amplificateur conduit à l'installation de la pathologie dont le patient ne pourra malheureusement pas sortir, et qui va se manifester par des phases chroniques, au cours desquelles la gêne quotidienne est modérée et gérable, et des crises douloureuses aiguës accompagnées d'une forte inflammation. Afin de gérer cliniquement ces situations plusieurs types de traitements de l'arthrose du genou sont à l'heure actuelle utilisés.

- **Les gels visco-élastiques** peuvent être injectés au sein de l'articulation afin de diminuer les contraintes et les frottements entre les parties cartilagineuses sources de douleur (technique appelée visco-supplémentation). Le produit le plus connu est l'acide hyaluronique. Il présente une action thérapeutique limitée dans le temps. Par ailleurs sa faible efficacité a conduit au déremboursement par la Haute Autorité de Santé (HAS) de ce type de traitement ;

- **Les antalgiques** sont prescrits pour lutter contre la douleur. Le principal est le paracétamol, mais d'autres molécules sont disponibles et adaptées à différents paliers de douleur. Les molécules antalgiques, bien qu'efficaces, présentent des effets indésirables non négligeables comme une toxicité hépatique et rénale, ce qui oblige à limiter la posologie ;
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et stéroïdiens (AIS)**, administrés par voie orale ou sous forme de gel ou encore sous forme d'infiltration sont utilisés pour diminuer l'inflammation. Dans le cas de poussées inflammatoires importantes, une infiltration de corticoïdes, consistant à injecter ces anti-inflammatoires stéroïdiens puissants directement dans l'articulation est souvent préconisée. Mais les glucocorticoïdes présentent une toxicité vis-à-vis des chondrocytes, et donc du cartilage, ce qui oblige à limiter le nombre d'injections à trois par an pour une même articulation ;
- **Les plaquettes sanguines**, connues depuis de nombreuses années, peuvent sécréter de nombreuses molécules à la suite d'une activation. Les produits utilisant cette source sécrétoire sont appelés PRP (acronyme anglais signifiant Plasma Riche en Plaquettes). Les études utilisant ce produit semblent contradictoires et les éventuels résultats positifs de courte durée.

Ainsi, aucun des traitements conventionnels n'apporte de satisfaction thérapeutique, surtout en terme de durée et d'efficacité, ce qui nécessite de renouveler fréquemment le traitement engendrant dans certains cas, des risques de toxicité, et des frais non négligeables pour la prise en charge du patient.

De nouvelles molécules sont en développement ou en cours d'évaluation clinique, et de nombreuses équipes essaient de développer des approches thérapeutiques innovantes non pharmacologiques afin de s'affranchir de ces inconvénients. La majorité passe par la thérapie cellulaire via l'utilisation des Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM). Ces cellules sont capables de s'auto-renouveler et de se différencier en un certain nombre de types cellulaires notamment en chondrocytes.

Quasiment tous les tissus de l'organisme possèdent des cellules souches mésoenchymateuses. Néanmoins le tissu adipeux représente la principale source utilisée en clinique car les CSM y sont abondantes et le tissu est facilement accessible de manière peu invasive par lipoaspiration.

L'arthrose : la solution de la thérapie cellulaire

Pour le traitement de l'arthrose, deux stratégies d'utilisation des CSM sont possibles :

- La première stratégie consiste à utiliser les capacités de différenciation des CSM en chondrocytes, et d'injecter ces cellules une fois différenciées au sein de l'articulation. L'objectif vise ainsi à fabriquer un cartilage qui pourra combler les zones lésées au sein de l'articulation arthrosique. Les cellules sont souvent couplées à un biomatériau permettant aux chondrocytes injectés de se greffer et de se multiplier de façon optimale. Certaines équipes de recherche poussent cette stratégie à son paroxysme en essayant d'élaborer du cartilage in vitro, en cultivant les chondrocytes afin de fabriquer des implants permettant de reconstituer partiellement ou intégralement une articulation abîmée. Mais ces techniques nécessiteront encore de nombreuses années de recherche et de développement avant de devenir éventuellement efficaces sur le plan thérapeutique. Considérant les défis techniques à relever, personne ne peut garantir à l'heure actuelle que cette stratégie aboutira à un succès ;
- La seconde stratégie consiste à utiliser les capacités sécrétoires des CSM. Elles sont en effet capables de sécréter des facteurs de croissance, ainsi que des molécules anti-inflammatoires. Les facteurs de croissance permettent de stimuler les cellules souches endogènes, présentes au sein de l'articulation, pour produire du cartilage. Les molécules anti-inflammatoires permettent de stopper l'inflammation destructrice de cartilage lors des poussées aiguës de la maladie et donc d'arrêter l'érosion du cartilage.

Plusieurs études basées sur l'injection de CSM après leur purification par culture cellulaire ont été conduites ou sont en cours de réalisation. Le programme ADIPOA 2, conduit par le professeur Christian Jorgensen (CHU de

Montpellier) et le professeur Frank Barry (Galway, Ireland), s'est mis en place fin 2015 pour la réalisation d'un essai clinique multicentrique (avec Paris et Toulouse) et sur 10 centres en Europe. Cette étude a prévu d'inclure 150 patients sous forme d'une étude randomisée (2 bras de 50 patients chacun avec une injection de cellules souches à des doses différentes et un bras de 50 patients sans injection de cellules souches). Néanmoins le protocole de cette étude est basé sur l'isolement des CSM par digestion tissulaire par la collagénase et expansion des cellules par culture en laboratoire.

Or la procédure de culture et de digestion tissulaire par la collagénase se révèle, à la lecture de la réglementation, extrêmement contraignante (niveau équivalent à un médicament) et pose de nombreuses contraintes d'ordre technique et surtout financières qui handicapent fortement tout développement commercial car le prix du traitement sera potentiellement élevé, pour un succès incertain.

DMS Biotech : un protocole thérapeutique simple et efficace

Une étude pré-clinique chez le chien a été réalisée et les résultats sont très positifs en termes de diminution de la douleur et de la boiterie. Ceci a permis d'élaborer une étude clinique chez l'homme conduite sur 40 patients (lire le communiqué de presse du 22 mai 2019).

Cette étude est finalisée et les résultats sont en cours de rédaction pour une publication scientifique. Le protocole mis au point a ainsi permis de diminuer significativement la douleur jusqu'à un an chez les patients arthrosiques traités. Cet effet peut probablement se prolonger au-delà de cette période mais la durée de suivi des patients inclus dans l'étude ne permet pas de le savoir.

En conclusion, le protocole thérapeutique développé par DMS Biotech est simple et efficace. La durée de la procédure est de l'ordre de 30 minutes (du prélèvement du tissu adipeux jusqu'à la réinjection des cellules dans l'articulation) et l'ensemble de la procédure est effectué en bloc opératoire, sous anesthésie locale. Par ailleurs, celui-ci permettra d'éviter de surcroît les nombreuses séances de rééducation post-opératoires nécessaires, après une prothèse du genou, par exemple.

La mise en œuvre de la procédure est basée sur l'utilisation d'un kit à usage unique dont plusieurs éléments innovants sont brevetés.

Le traitement proposé présente une bonne tolérance sans effets indésirables, est réalisé sans l'ajout d'un corps étranger ou produits chimiques nocifs, et présente une efficacité sur la douleur sur une période d'au moins un an pour une seule injection.

Le coût financier du kit et de l'intervention sera faible, ce qui devrait permettre une prise en charge du traitement par un remboursement de l'assurance maladie compte tenu du ratio coût/efficacité, pour le bénéfice du plus grand nombre.

