

Fiche d'information destinée aux patients participant au protocole thérapie cellulaire et arthrose Phase IIb

Information: l'essai clinique pilote phase IIa ci-dessous:

Autorisé par l'ANSM (ex AFSSAPS) le 12/02/2010, Réf : B91251-10; et par le Comité de Protection des Personnes, CPP Sud-Est IV du 8 juin 2010, Réf. : 10/033

Dont le titre est:

Utilisation de Cellules Souches Mésoenchymateuses de Moelle Osseuse Autologue Stimulées par une Matrice Osseuse Déminéralisée, sur Scaffold Résorbable, pour Cicatriser un Défect du Cartilage Articulaire et l'Arthrose du Genou

Promoteur et Investigateur : Dr Michel Assor
Institut du Genou et du Membre Inférieur, IGEMI, Marseille
Centre Arthroport, 11 bd Pugette, 13009 Marseille

est terminé avec un recrutement de 50 patients, au recul minimum de 2 ans; les résultats transmis à l'ANSM, ont fait l'objet de communications scientifiques aux congrès Sofcot 2013 et 2014.

Ce protocole de thérapie cellulaire sur l'arthrose du genou, directement issu des résultats de l'essai clinique réalisé, continue en phase lib (confirmation de l'efficacité).

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer au protocole de thérapie cellulaire de traitement de l'arthrose grave grade 4 du genou. Avant de vous décider, il est important que vous compreniez pourquoi ce protocole est réalisé, ce que l'étude implique, les bénéfices, les risques et les inconvénients possibles.

Prenez votre temps pour lire attentivement cette note d'information destinée à répondre aux questions que vous pourriez vous poser au sujet de cette étude, et si vous le souhaitez, parlez-en avec vos proches, vos amis ou votre médecin de référence. Vous pouvez également vous adresser à votre médecin-investigateur qui vous a proposé cette étude et lui poser toutes les questions que vous souhaitez.

1. QUEL EST L'OBJECTIF DE L'ETUDE ?

Vous avez entre 30 et 75 ans, bonne performance physique, et êtes atteint d'arthrose du genou de taille limitée ou défect chondral : zone sans cartilage avec exposition de l'os (lésion grade IV), de taille inférieure ou égal à 6 cm², et localisé au niveau du condyle interne (ou externe) et/ou tibia: lésions en miroir, et dont l'origine est variable: traumatique, sportive, arthrosique, ostéonécrose, ostéochondrite disséquante.

Il est nécessaire, pour participer à cette étude : (1) que le genou soit stable : ligament croisé présent ou reconstruit au préalable ; (2) que 3/4 du ménisque soit présent, ou greffe de ménisque réalisée au préalable ; (3) que le genou ne soit pas désaxé ("arqué") avec un axe inférieur à 5°, ou ostéotomie de réaxation préalable.

Le défaut chondral est le point de départ vers la dégénérescence du cartilage et de l'arthrose évoluée ; il n'y a pas d'évolution spontanée vers l'amélioration clinique : le cartilage ne peut se régénérer seul.

Les techniques actuelles de réparation ou restauration des zones articulaires sans cartilage ont des résultats imprévisibles et un taux élevé d'échec.

Le but de l'étude est : (1) de régénérer le cartilage naturel (ou cartilage hyalin), en utilisant vos propres cellules souches (mésenchymateuses) aspirées dans la moelle osseuse (au niveau du bassin : crête iliaque), activées par de l'os déminéralisé, et directement implantées – sans mise en culture- sur le genou, contre la zone dénudée avec exposition de l'os, sous arthroscopie ; (2) de reconstituer un cartilage hyalin normal comblant le défaut cartilagineux du genou, d'éviter sa dégradation arthrosique, d'éviter ainsi l'aggravation progressive de la dégénérescence du cartilage ; (3) et d'évaluer la progression des résultats par comparaison des scores cliniques et paracliniques (radiographies et IRM) pré et post-opératoires.

La technique proposée ici est nouvelle, sans culture, expérimentée sur l'animal, régénérant du cartilage naturel hyalin avec des résultats constants, et dont l'expérimentation (ou l'application) débute chez l'homme.

La technique de l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses est très récente, utilisée par quelques équipes, avec ou sans culture, dans diverses pathologies orthopédiques, avec des résultats inconstants. Mais aucune n'utilise les cellules souches stimulées par une matrice osseuse déminéralisée, qui contient les protéines facteurs de croissance de ces cellules souches en os ou cartilage, comme proposé dans cet essai clinique.

2. QUEL EST LE DEROULEMENT DE L'ETUDE ? QUEL SERA LE TRAITEMENT ? QUELS SERONT LES EXAMENS À REALISER ?

▪ En pratique :

Après avoir pris connaissance de ce document et si vous acceptez de participer à cette étude, votre médecin vous demandera de signer un formulaire de consentement de participation.

Avant de débuter le traitement, un bilan médical initial sera effectué afin de vérifier si vous répondez à tous les critères requis pour participer à cette étude.

Ce bilan médical comprendra les examens suivants : bilan pré-opératoire classique, bilan sanguin, bilan cardio-pulmonaire, et bilan du genou : calcul par le chirurgien des scores cliniques, radiographies, mesure de l'axe du genou, et IRM (ou éventuel arthroscanner).

Ces examens font partie de la prise en charge habituelle et seront de toute façon réalisés si vous ne participez pas à cette étude.

Par ailleurs, des honoraires propre aux interventions hors thérapie cellulaire sont à la charge du patient (éventuellement remboursables par votre mutuelle).

▪ **Le traitement :**

- 1e étape : sélection des patients, selon le cadre restrictif de l'essai clinique
- 2e étape : en salle d'opération, les cellules de moelle osseuse autologues sont prélevées par aspiration à la seringue sur la crête iliaque ;
- 3e étape : les cellules souches sont isolées et concentrées en utilisant une centrifugeuse, toujours en salle d'opération ;
- 4e étape : arthroscopie du genou de préparation de la lésion arthrosique par microforages multiples tous les 2 mm, abrasion arthroplastie et débridement des autres lésions éventuelles (résection ostéophytes, polissage méniscal, libération latérale de rotule si lésions évoluées cartilagineuses, ...)
- 5e étape : la préparation contenant les cellules souches est mixée avec des Bmp bone morphométric protein d'os déminéralisé, et de la gélatine hémostatique résorbables, qui fixe les cellules souches, et se présente sous forme malléable ;
- 6e étape : implantation sous pression de la pâte de cellules souches contre la zone articulaire endommagée sous arthroscopie, la recouvrant entièrement et s'y fixant en pénétrant dans les trous d'ancrage.
- 7e étape : Les patients seront évalués selon le calendrier de suivi, cliniquement et avec évaluation par imagerie (radio et IRM) de la reconstruction du cartilage.

▪ **Votre suivi :**

Trois visites de contrôle, avec examen clinique standard du genou et de l'état général, seront effectuées à 2e et 4e semaine, et entre la 6e et la 8e semaine, dans le but de vérifier l'évolution post-opératoire et la cicatrisation du genou, et l'absence ou la présence d'incidents ou complications post-opératoires.

Trois visites de contrôle des résultats seront effectuées au 3e, 6e et 12e mois, avec calcul des deux scores cliniques au 6e et 12e mois.

Les radiographies du genou sont réalisées pendant ces trois périodes, et l'IRM (ou le cas échéant l'Arthroscanner) est pratiquée au 6e et 12e mois.

Un bilan biologique sanguin avec bilan inflammatoire est demandé au 2e mois.

3. QUELS BÉNÉFICES ATTENDRE DE MA PARTICIPATION A CETTE ÉTUDE ?

Les bénéfices attendus pour le patient participant à l'essai clinique, porteur d'une lésion arthrosique du genou au niveau du condyle fémoral (de grade IV type défaut cartilagineux de 6 cm² maximum), avec lésions associées tibiales de grade III à IV, est l'arrêt de la dégradation et dégénérescence du cartilage, la reconstruction et repousse de cartilage hyalin comblant la zone arthrosique nu sans cartilage, l'amélioration de la fonction articulaire, et la régression du syndrome douloureux.

4. QUELS SONT LES RISQUES PRÉVISIBLES ?

Aucun risque spécifique lié à l'utilisation de ces cellules souches, en un temps et sans culture, n'a été relevé : pas d'infection, pas de formation excessive de nouvel os, pas d'induction de formation tumorale, pas de morbidité due à l'aspiration de moelle osseuse de la crête iliaque. L'absence de culture permet d'éviter les manipulations.

Les risques propres sont mécaniques : l'absence d'intégration du composite cellulaire contre le défaut cartilagineux et l'absence de formation de couche cartilagineuse articulaire ; le détachement du composite cellulaire dans

l'articulation (dégradation spontanée) ; aggravation de la dégénérescence arthrosique et handicap fonctionnel pouvant nécessiter une réintervention.
Risques liés au geste chirurgical arthroscopique : raideur, phlébite, Hématome, épanchement, sepsis, pouvant nécessiter un traitement adapté.

5. QUELLES SONT LES CONTRAINTES LIEES À L'ÉTUDE ?

La durée de participation du patient à l'essai clinique est de 1 an, avec les visites de contrôle, la réalisation des radiographies à 3, 6 et 12 mois post-opératoire, et de l'IRM à 6 et 12 mois.

En post-opératoire, la mobilité complète du genou est permise ; la marche est autorisée, protégée par une paire de cannes anglaises, avec appui partiel durant 2 semaines, et rééducation de 2 à 3 mois.

La prise en charge médicale avec les traitements actuels est prévue en cas de poursuite du processus arthrosique, en fin de recherche ou après arrêt prématuré du traitement ou exclusion de la recherche.

6. QUE SE PASSE-T-IL SI JE REFUSE DE PARTICIPER À CETTE ÉTUDE ?

Les autres méthodes traditionnelles de réparation du cartilage vous seront proposées, comme les micro-fractures, l'abrasion arthroplastie, sous arthroscopie le plus souvent, pour combler les défauts de cartilage, qui améliorent dans 70% des cas, et sur des défauts de surface réduite. Mais jusqu'ici aucune n'a été capable de produire le cartilage hyalin normal, mais un fibro-cartilage, avec dégradation progressive dans le temps.

Les autres techniques de restauration (greffe ostochondrale autologue, la transplantation de chondrocytes autologues), ont leur propre limitation et une efficacité restreinte, empêchant un usage clinique large.

7. VOS DROITS

▪ Votre participation à ce protocole est entièrement libre et volontaire

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude qui vous est proposée. En cas d'acceptation, vous êtes libre de changer d'avis en cours d'étude et d'arrêter à tout moment votre participation. Votre acceptation ou votre refus ne modifiera en rien les rapports que vous aurez avec votre médecin : il continuera à vous proposer les soins qui lui paraissent les plus adaptés à votre état de santé.

▪ Votre médecin et le Promoteur de cette étude ont la possibilité de l'interrompre si besoin

De même, votre médecin a la possibilité d'interrompre le traitement s'il juge que c'est dans votre intérêt : par exemple en cas de progression de votre maladie, en cas de mauvaise tolérance, si l'étude est interrompue ou si vous ne pouvez suivre ses modalités.

Le Promoteur de cette étude qui en assure la gestion et la responsabilité est le Dr Michel Assor. Il peut décider d'arrêter l'étude.

▪ **Les informations vous concernant sont strictement confidentielles et anonymisées**

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre prise en charge ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Afin de permettre l'analyse des résultats de la recherche, un traitement informatisé des données enregistrées à l'occasion de cette étude va être mis en œuvre. Conformément aux dispositions de Loi relative à l'informatique et aux libertés (Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition relatif aux données vous concernant. Ce droit s'exerce auprès de votre médecin qui seul connaît votre identité.

▪ **Une assurance Responsabilité Civile couvrant cette étude a été souscrite**

Conformément à la loi française, le Promoteur a souscrit une police d'assurance Responsabilité Civile couvrant la réalisation de cette étude, auprès de la compagnie Gerling France, 111/113 rue de Longchamp, 75116 Paris ; police n° 200900199.

▪ **Cette étude est réalisée conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique relatives aux recherches biomédicales**

Dans ce cadre, l'Autorité Compétente (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ANSM, ex-AFSSAPS) a autorisé cet essai le 12/02/2010, sous la référence : B91251-10.

De plus, elle a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est IV en date du 08/06/2010, sous le N° 10/033.

Ce protocole est directement issu des résultats de l'essai clinique réalisé.

▪ **Vous pourrez être informé des résultats de la recherche**

De plus, selon les dispositions de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, vous pourrez être informé par votre médecin, sur demande, des résultats globaux de l'étude une fois que celle-ci sera terminée.

8. SI VOUS SOUHAITEZ PLUS D'INFORMATIONS

Votre médecin, le Dr Michel Assor, téléphone : 0491221212, 0491231231, 0491186544, reste responsable de votre traitement.

C'est la personne à contacter si vous souhaitez plus d'informations sur cette étude ou pour tout autre élément.

Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, nous vous demandons de donner votre consentement écrit en datant et signant le formulaire joint. Cette signature ne dégage en rien le médecin de ses responsabilités ; elle atteste simplement que vous avez été informé de cette étude et que vous y participez librement.

Date :

Signature Patient

Signature Investigateur
Dr Michel Assor