

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 octobre 2016

Faisant suite à l'examen du 20/09/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 04/10/2016.

CONCLUSIONS

CHONDRO-GIDE, membrane de collagène

Demandeur : Geistlich Pharma France SA (France)

Fabricant : Geistlich Pharma AG (Suisse)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :

Réparation par microfractures avec recouvrement des lésions traumatiques chondrales et ostéochondrales, symptomatiques, de grade III ou IV (selon la classification de l'International Cartilage Repair Society ; ICRS), localisées, des surfaces articulaires du **genou (condyles, trochlée, patella)** et dont les dimensions sont comprises entre 2 et 8 cm²

Service Attendu (SA) :

Suffisant, en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** de CHONDRO-GIDE dans le traitement des lésions cartilagineuses de grade III ou IV du genou de surface supérieure à 2 cm² traitées par microfractures.
- **l'intérêt de santé publique** au vu de l'impact de la pathologie sur la qualité de vie.

Insuffisant dans les autres indications revendiquées à savoir les réparations des lésions de la hanche et de la cheville (talus)

Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de CHONDRO-GIDE dans le traitement des lésions chondrales ou ostéochondrales de l'articulation de la hanche ou de la cheville (talus).

Comparateur retenu

Technique de microfractures seules

Amélioration du SA :	ASA de niveau IV (mineure)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p><u>Données spécifiques :</u></p> <p>Genou :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une étude contrôlée randomisée à 5 ans, comparative, multicentrique, chez des patients ayant une ou deux lésions chondrales symptomatiques de grade III ou IV (Outerbridge) comparant l'addition de CHONDRO-GIDE à la technique de microfractures par rapport à la technique de microfractures seules. Deux modes de fixation de la membrane CHONDRO-GIDE sont étudiés : collée ou suturée. Cette étude a inclus 67 patients, 27 dans le groupe CHONDRO-GIDE collée, 22 dans le groupe CHONDRO-GIDE suturée et 18 patients dans le groupe microfractures seules. Les critères de jugement évalués à 5 ans sont le score fonctionnel modifié de Cincinnati et le score fonctionnel ICRS. - Une série prospective multicentrique ayant inclus 27 patients suivis 3 ans. Les critères de jugement sont les scores fonctionnels de Meyer, Lysholm, Tegner, ICRS et Cincinnati, ainsi que l'évaluation de la satisfaction des patients. - Des données issues d'un registre européen ayant inclus 395 patients au total entre 2002 et 2015 dans 18 centres : il s'agit des données provenant de 7 centres participant à ce registre et portant sur 57 patients suivis 2 ans. Les critères de jugement sont le score fonctionnel de Lysholm et la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique. - Une étude pilote prospective monocentrique ayant inclus 10 patients suivis 2 ans. Les critères de jugement sont le score fonctionnel de Tegner, le KOOS total et la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique. - Une revue rétrospective multicentrique ayant inclus 38 patients suivis 2 ans. Les critères de jugement sont les scores fonctionnels IKDC, Lysholm et Tegner, ainsi que la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique. - Une étude de faisabilité monocentrique ayant inclus 17 patients suivis 3 ans. Les critères de jugement sont les scores fonctionnels IKDC et Lysholm ainsi que l'évaluation de la satisfaction des patients. <p>Hanche</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une série rétrospective multicentrique ayant inclus 31 patients dans le groupe microfractures + CHONDRO-GIDE et 26 patients dans le groupe greffe de chondrocytes autologues induite par matrice. Le suivi est de 5 ans. Le critère de jugement est le score fonctionnel de Harris. - Une série rétrospective monocentrique ayant inclus 70 patients dans le groupe microfractures + CHONDRO-GIDE et 77 patients dans le groupe microfractures. Le suivi est de 3 ans. Le critère de jugement est le score fonctionnel de Harris. <p>Cheville (talus) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une série rétrospective monocentrique ayant inclus 26 patients suivis 2 ans. Les critères de jugement sont le score fonctionnel OAFAS et la douleur évaluée sur une échelle visuelle analogique.
---------------------	--

	- Une série rétrospective monocentrique ayant inclus 20 patients suivis 3 ans. Les critères de jugement sont les scores fonctionnels OAFAS et Foot Function Index (douleur, fonction et score total).
--	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Lors de la pose de l'indication, le chirurgien orthopédiste devra prendre en compte les critères de sélection suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la gêne fonctionnelle importante résistante à un traitement médical ; - la stabilité du genou (absence de laxité pathologique par lésion ligamentaire ou atteintes ligamentaires réparées efficacement par ligamentoplastie) avec axe mécanique normal ou corrigé par une ostéotomie ; - l'âge du patient : la réparation par CHONDRO-GIDE doit être réservée aux patients de moins de 50 ans. <p>Les facteurs de comorbidité associés tels que l'obésité (IMC > 30) et la consommation de tabac devront également être pris en compte.</p> <p>Les contre-indications sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'arthrose avérée ; - les défauts d'axe de l'articulation du genou ; - la laxité pathologique du genou ; - les pathologies inflammatoires ; - les pathologies infectieuses ; - les lésions situées en zone non accessible (tibia).
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	Inférieure à 250 patients par an

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence	Désignation
30890.3	CHONDRO-GIDE matrice bicouche en collagène 20 x 30 mm
30915.5	CHONDRO-GIDE matrice bicouche en collagène 30 x 40 mm
30939.9	CHONDRO-GIDE matrice bicouche en collagène 40 x 50 mm

01.2. CONDITIONNEMENT

Conditionnement unitaire stérile contenant une membrane CHONDRO-GIDE et une feuille d'aluminium (gabarit)

01.3. INDICATION REVENDIQUEE ET CONTRE-INDICATIONS

Recouvrement de lésions traumatiques chondrales ou ostéochondrales de stade III ou IV de la classification définie par l'International Cartilage Repair Society (ICRS) (cf. annexe I), traitées par microfractures.

Lésions au niveau de l'articulation du genou (condyle fémoral radial, latéral, trochlée, rotule), de la cheville (talus) ou de la hanche dont la surface est supérieure à 2 cm² et jusqu'à 8,0 cm²

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Technique de microfractures seules
Thérapie ACI/MACI¹

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la 3^e demande d'inscription sous nom de marque sur la LPPR de CHONDRO-GIDE.

¹ ACI ou ACT : « autologous chondrocyte implantation » ou « autologous chondrocyte transplantation » = greffe de chondrocytes autologues ; MACI : « matrix induced autologous chondrocyte implantation » = greffe de chondrocytes autologues induite par matrice, considérée comme l'ACI de 3^e génération.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DE L'ACTE ASSOCIE

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

La membrane de collagène d'origine porcine CHONDRO-GIDE est une matrice bicouche résorbable avec une couche poreuse et une couche compacte ayant une surface lisse. CHONDRO-GIDE est disponible en 3 dimensions : 20 x 30 mm, 30 x 40 mm et 40 x 50 mm.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La matrice CHONDRO-GIDE est destinée au recouvrement des lésions traumatiques cartilagineuses traitées par la technique de microfractures. Les éléments de moelle libérés (notamment des cellules souches mésenchymateuses, des facteurs de croissance et des protéines sanguines impliquées dans le processus de réparation) forment un caillot chirurgicalement induit qui vise à procurer un environnement favorable à la formation de nouveau tissu. Ce caillot favoriserait la migration, la prolifération et la différenciation des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse en chondrocytes.

Les 2 couches de CHONDRO-GIDE ont des fonctions distinctes :

- la couche compacte avec surface lisse a une fonction de barrière ; elle prévient la diffusion des éléments du caillot sanguin issu des microfractures hors du site lésionnel et le protège des sollicitations mécaniques.
 - la couche de structure poreuse favorise la colonisation et la fixation cellulaires.
- Après implantation, la membrane CHONDRO-GIDE se résorbe en 4 à 6 mois.

Un gabarit en aluminium (template) permet de réaliser une empreinte de la lésion et sert de guide de découpe de la membrane CHONDRO-GIDE.

03.4. ACTES ASSOCIES

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM.

L'acte médical spécifique à la technique de microfractures n'est également pas décrit.

Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

Les libellés proposés pour les actes associés sont les suivants :

- Réparation de lésion chondrale ou ostéochondrale du genou par stimulation médullaire, suivi de recouvrement avec une membrane de collagène suturée ou collée ; par arthroscopie
- Réparation de lésion chondrale ou ostéochondrale du genou par stimulation médullaire, suivi de recouvrement avec une membrane de collagène suturée ou collée ; par arthrotomie

L'acte concerne les lésions chondrales et ostéochondrales du genou (condyles, trochlée, patella) de grades III et IV (selon la classification ICRS) de dimensions comprises entre 2 cm² et 8 cm².

Il s'agit d'un acte thérapeutique pratiqué par un chirurgien orthopédiste, en une étape, dans un bloc opératoire au cours d'une hospitalisation complète programmée. Une anesthésie générale ou locorégionale est nécessaire.

La durée moyenne de l'intervention est de 30 minutes.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 2 à 3 jours si l'intervention est effectuée par arthroscopie, et de 2 à 5 jours si elle est effectuée par arthrotomie.

Procédure chirurgicale :

- Réalisation des microfractures

La technique de microfractures consiste en la réalisation de microfractures par perforation de l'os sous-chondral pour permettre l'afflux de moelle osseuse qui comporte des cellules souches et des facteurs de croissance dont l'objectif est d'entraîner une stimulation du cartilage articulaire.

Par arthroscopie ou arthrotomie, la lésion est préparée pour obtenir des bords lésionnels sains, perpendiculaires au cratère. Des perforations sont ensuite réalisées dans la plaque sous-chondrale.

- Mise en place de CHONDRO-GIDE

Le gabarit en aluminium est utilisé pour réaliser une empreinte de la lésion. La membrane CHONDRO-GIDE est découpée, en prenant en compte un gonflement d'environ 10% après hydratation, et placée pour couvrir la zone lésionnelle microfracturée. CHONDRO-GIDE est placée avec la couche poreuse vers la surface osseuse et fixée par des sutures résorbables 5/0 ou collée sur la surface osseuse avec une colle fibrine. La position stable de la membrane est vérifiée en pliant et étendant l'articulation 10 fois. La plaie est alors refermée. Un drain intra-articulaire sans succion peut être inséré.

Protocole de suivi post-opératoire :

Les patients sont hospitalisés pendant 2 à 5 jours après la chirurgie.

Après l'intervention, les patients suivent un programme de rééducation avec mise en charge et mobilisation progressives, et une reprise progressive de l'activité sportive (entre 6 et 18 mois postopératoire, selon les activités).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 24 janvier 2007, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant dans le « traitement des lésions traumatiques chondrales ou ostéo-chondrales de stade III ou IV (classification d'Outerbridge) traitées **par chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) ou par greffe chondrocytaire autologue (ACT)** » compte tenu de l'absence d'autorisation à pratiquer la greffe chondrocytaire autologue en routine en France, et de l'absence de données cliniques suffisantes montrant l'intérêt de CHONDRO-GIDE dans la technique AMIC. Cet avis reposait sur une étude monocentrique contrôlée randomisée (n=100) comparant la mosaïcplastie et la technique de greffe chondrocytaire autologue avec un suivi de 12 mois. Parmi les patients traités par greffe de chondrocytes autologues, 46 ont eu une membrane CHONDRO-GIDE et 6 un lambeau périosté. Aucun élément de preuve n'avait pu être retenu pour l'évaluation de l'utilisation de CHONDRO-GIDE dans la technique AMIC.

Dans son avis du 21/12/2010, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant, dans le recouvrement des lésions traumatiques chondrales ou ostéochondrales de stade III ou IV de la classification définie par l'*International Cartilage Repair Society* (ICRS) **traitées par greffe chondrocytaire autologue**, sur la base des éléments suivants :

- l'étude monocentrique contrôlée randomisée comparant la mosaïcplastie et la technique de greffe chondrocytaire autologue (n=100) prise en compte dans l'avis du 24 janvier 2007.
- une étude monocentrique randomisée comparant deux techniques d'autogreffe de chondrocytes autologues avec lambeau périosté et avec CHONDRO-GIDE (n=68). La durée de suivi est de 24 mois.
- quatre études prospectives non comparatives rapportant les résultats cliniques et arthroscopiques d'autogreffes de chondrocytes avec utilisation de CHONDRO-GIDE (n=14, 30, 63 et 59). Les durées de suivi sont, respectivement, de 33, 12, 36 et 24 mois.

La Commission a estimé que la membrane CHONDRO-GIDE seule ne peut être considérée comme une technologie innovante. La Commission a néanmoins reconnu le caractère innovant de la technique d'autogreffe dans son ensemble comprenant l'acte professionnel, une membrane ou une matrice tridimensionnelle et la suspension de chondrocytes autologues. Le médicament, CHONDROCELECT² (chondrocytes autologues), a été évalué par la commission de la Transparence en 2010 et 2013, dans la réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques du score ICRS (*International Cartilage Repair Society*) des condyles fémoraux du genou chez l'adulte, considérant les éléments suivants :

- une étude de phase III et sa phase d'extension ouverte dont l'objectif était de comparer l'efficacité de CHONDROCELECT par rapport aux microfractures en termes de réparation structurale à 12 mois, avec des données de suivi à 36 mois et 60 mois
- analyses exploratoires en sous-groupes définis *a posteriori*
- un programme d'étude compassionnel publié
- un essai clinique randomisé, et 4 suivis de cohorte

Bien qu'il s'agisse d'une biotechnologie innovante, la Commission de la Transparence a considéré, au regard de ses critères d'évaluation, que le service médical rendu par CHONDROCELECT était insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

- Le tableau ci-dessous donne la liste des publications non retenues pour l'analyse ainsi que le motif de rejet de l'étude.

Publications non retenues	Motif de rejet de l'étude pour la fiche de synthèse
Anders S, Volz M, Frick H, Gellissen J. A Randomized, Controlled Trial Comparing Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) to Microfracture: Analysis of 1- and 2-Year Follow-Up Data of 2 Centers. <i>Open Orthop J.</i> 2013;7:133-43	Les patients inclus dans l'étude Anders <i>et al.</i> sont pris en compte dans le rapport d'étude à 5 ans. (doublet)
Dhollander AA, De Neve F, Almqvist KF, Verdonk R, Lambrecht S, Elewaut D, Verbruggen G, Verdonk PC. Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.</i> 2010;19(4):536-42	Technique utilisée = chondrogénèse autologue induite par matrice avec gel de plasma enrichi en plaquettes ≠ AMIC

² L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de CHONDROCELECT reposent principalement sur une étude randomisée, en simple-aveugle de 12 mois (TIG/ACT/01&EXT/2000) et sa phase d'extension ouverte de 48 mois dont l'objectif était de comparer l'ICA avec CHONDROCELECT sous lambeau périosté à celle des microfractures en termes de réparation structurale à 12 mois et d'efficacité clinique à 12, 36 et 60 mois.

Publications non retenues	Motif de rejet de l'étude pour la fiche de synthèse
Leunig M, Tibor LM, Naal FD, Ganz R, Steinwachs MR. Surgical technique: Second-generation bone marrow stimulation via surgical dislocation to treat hip cartilage lesions. <i>Clinical Orthopaedics and Related Research</i> . 2012;470(12):3421-31	Série de cas avec un très faible nombre de patients (n=4)
Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzucco L, Grigolo B. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartilage lesions: Results at 2-year follow-up. <i>Cartilage</i> . 2011;2(3):286-99	Technique utilisée = greffe de chondrocytes autologues ≠ AMIC
Pascarella A, Ciatti R, Pascarella F, Latte C, Di Salvatore MG, Liguori L, Iannella G. Treatment of articular cartilage lesions of the knee joint using a modified AMIC technique. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</i> . 2010;18(4):509-13	Technique AMIC modifiée (perforations selon la technique de Pridie + membrane CHONDRO-GIDE) ≠ AMIC
Richter M, Zech S. Matrix-associated stem cell transplantation (MAST) in chondral defects of foot and ankle is effective. <i>Foot Ankle Surg</i> . 2013;19(2):84-90	Technique utilisée (implantation de cellules souches autologue + membrane CHONDRO-GIDE) ≠ AMIC
Skowronski J, Skowronski R, Rutka M. Large cartilage lesions of the knee treated with bone marrow concentrate and collagen membrane—results. <i>Ortop Traumatol Rehabil</i> . 2013;15(1):69-76	Technique utilisée (implantation de moelle osseuse autologue + membrane CHONDRO-GIDE) ≠ AMIC
Gobbi A, Karnatzikos G, Sankineani SR. One-step surgery with multipotent stem cells for the treatment of large full-thickness chondral defects of the knee. <i>Am J Sports Med</i> . 2014;42(3):648-57	Technique utilisée = greffe de chondrocytes autologues ≠ AMIC
Walther M, Becher C, Volkering C, Röser A, Süzer F, Thermann H. [Treatment of chondral and osteochondral defects of the talus by Autologous Matrix Induced Chondrogenesis]. <i>Fuss und Sprunggelenk</i> . 2012;10(2):121-9	Publication en allemand

- Les données cliniques retenues sont 10 études : 1 étude contrôlée randomisée (analyses prévues à 2 ans et à 5 ans de suivi) et 9 études observationnelles rapportant entre 2 et 5 ans de suivi (cf. tableau ci-dessous). Les données concernent des lésions chondrales et ostéo-chondrales de stade III ou IV d'Outerbridge (cf. annexe I) dans 3 localisations anatomiques : genou, hanche et talus. Les données sont présentées successivement, selon ces 3 localisations. L'étude contrôlée randomisée est brièvement présentée ci-dessous et détaillée en annexe II. Les résultats fonctionnels des études observationnelles sont rapportés dans des tableaux ci-après.

Genou

- Rapport d'étude à 5 ans (février 2016)

Cette étude contrôlée randomisée en ouvert avait comme objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de la technique de chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) par rapport à la technique de microfractures seules dans le traitement des lésions cartilagineuses du genou. Les critères d'inclusion sont une à deux lésions chondrales symptomatiques de grade III ou IV selon la classification d'Outerbridge, de dimensions comprises entre 2 et 10 cm², chez des patients de 18 à 50 ans.

La technique de microfractures seules (MFx) est réalisée sous arthroscopie et la technique AMIC par arthrotomie (arthroscopie complétée par une incision antérolatérale ou antéromédiale de 8 cm, ou une incision antérieure pour les défauts rétro-patellaires). Deux groupes de traitement AMIC sont constitués en fonction du mode de fixation de la membrane CHONDRO-GIDE : AMIC suturée et AMIC collée (avec colle de fibrine).

Les critères de jugement étaient l'évaluation du remplissage de la lésion et de la qualité de la réparation par IRM et histologie, ainsi que des scores fonctionnels (Cincinnati modifié et ICRS).

Cette étude prévoyant un suivi postopératoire de 5 ans (analyses prévues à 2 ans et à 5 ans) est sponsorisée par Geistlich Pharma AG. Neuf centres de chirurgie orthopédique en

Allemagne participant à cette étude : 2 ont été fermés pour cause de faible recrutement ou de changement d'investigateur, 5 autres ayant un recrutement total de moins de 6 patients ont été fermés à complétion du suivi de 2 ans et ne contribuent pas au suivi à 5 ans. Seuls 2 centres contribuent au suivi postopératoire de 5 ans. Sur un total de 47 patients inclus dans l'étude entre janvier 2004 et juillet 2011 dans les centres de Regensburg et de Ravensburg, un suivi postopératoire de 5 ans est disponible pour 39 patients. A 5 ans de suivi, six patients sont perdus de vue et trois ont quitté l'étude en raison d'une nouvelle intervention (1 arthroplastie totale de genou et 2 greffes de chondrocytes autologues).

Résultats :

Les critères de jugement principaux prévus lors de la mise en place de l'étude sont devenus les critères de jugement secondaires et *vice versa*. En effet, d'une part, l'évaluation histologique n'a pu être réalisée en raison de la demande du Comité d'éthique d'obtenir un accord spécifique des patients pour effectuer les biopsies (ayant donné lieu à un amendement du protocole en 2005). Et d'autre part, dans la mesure où l'interprétation de la structure du cartilage évaluée par IRM reste débattue et n'est pas corrélée aux résultats cliniques, l'évaluation par IRM est devenue un critère secondaire de l'étude. Les critères fonctionnels sont ainsi devenus les critères de jugement principaux. Aussi, seuls les résultats fonctionnels sont rapportés ici, de manière descriptive.

Les résultats relatifs au score modifié de Cincinnati et au score ICRS douleur sont rapportés dans les tableaux suivants.

Score de Cincinnati modifié, en préopératoire et à 1, 2 et 5 ans de suivi postopératoire (valeurs moyennes et SD, données de décembre 2015).

	Baseline	1 an	2 ans	5 ans
MFx	36 ± 18 (n=18)	75 ± 18 (n=16)	73 ± 24 (n=12)	54 ± 25 (n=9)
AMIC suturée	44 ± 18 (n=21)	77 ± 17 (n=16)	80 ± 13 (n=15)	84 ± 21 (n=16)
AMIC collée	47 ± 18 (n=26)	68 ± 24 (n=21)	84 ± 17 (n=19)	92 ± 6 (n=14)

Score ICRS douleur, en préopératoire et à 1, 2 et 5 ans de suivi postopératoire (valeurs moyennes et SD, données de décembre 2015).

	Baseline	1 an	2 ans	5 ans
MFx	61 ± 21 (n=17)	15 ± 15 (n=14)	20 ± 27 (n=10)	31 ± 19 (n=8)
AMIC suturée	55 ± 21 (n=22)	18 ± 20 (n=15)	22 ± 27 (n=14)	16 ± 22 (n=16)
AMIC collée	51 ± 22 (n=26)	15 ± 13 (n=20)	13 ± 23 (n=19)	11 ± 20 (n=14)

Les résultats concernant les scores ICRS (sauf score douleur) n'étant pas renseignés sous forme de données chiffrées mais uniquement sous forme de graphiques, ils ne sont pas rapportés ici.

- **Les 5 études observationnelles** dont les résultats fonctionnels sont rapportés ci-après ont toutes évalué la technique AMIC avec membrane CHONDRO-GIDE.

Auteur / Année	Type et schéma d'étude	Nombre et caractéristiques des patients / Technique chirurgicale / mode de fixation de CHONDRO-GIDE	Durée du suivi	Résultats fonctionnels rapportés																								
Gille, 2010 ³	Série prospective multicentrique (2 centres allemands de Lübeck et Hambourg)	n=27 inclus entre 2003 et 2005 (32 lésions chondrales) Age moyen : 37 ans (16-50) Taille lésions : 4,2 cm ² (1,3 – 8,8) AMIC par arthrotomie CHONDRO-GIDE collée	37 mois en moyenne (24 – 62)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Préopératoire (n=23)</th> <th>1 an (n=23)</th> <th>2 ans (n=23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Score Meyer</td> <td>9±3</td> <td>14±3</td> <td>16±3</td> </tr> <tr> <td>Score Lysholm</td> <td>36±21</td> <td>67±28</td> <td>76±24</td> </tr> <tr> <td>Score Tegner</td> <td>/</td> <td>3,4</td> <td>4,1</td> </tr> <tr> <td>Score ICRS</td> <td>31±15</td> <td>59±24</td> <td>68±22</td> </tr> <tr> <td>Score Cincinnati</td> <td>46±18</td> <td>66±23</td> <td>74±23</td> </tr> </tbody> </table> <p>Satisfaction des patients (n=23) / résultats de l'intervention : - n=20 : très satisfaits, estimant une amélioration de 89% (70-100% ; ±10,7) de la fonction de leur genou [où 0% = fonction du genou ne permettant pas des participer aux activités de la vie quotidienne normale et 100% = fonction du genou permettant au patient toutes les activités, incluant les sports sans limitation au même niveau qu'avant la survenue de la douleur et du handicap] - n=3 : ne tirant aucun bénéfice de l'intervention ; non satisfaits</p> <p>2 complications postopératoires (thrombose veineuse musculaire et effusion suite à une chute) sans conséquence après traitement sont rapportées</p>		Préopératoire (n=23)	1 an (n=23)	2 ans (n=23)	Score Meyer	9±3	14±3	16±3	Score Lysholm	36±21	67±28	76±24	Score Tegner	/	3,4	4,1	Score ICRS	31±15	59±24	68±22	Score Cincinnati	46±18	66±23	74±23
	Préopératoire (n=23)	1 an (n=23)	2 ans (n=23)																									
Score Meyer	9±3	14±3	16±3																									
Score Lysholm	36±21	67±28	76±24																									
Score Tegner	/	3,4	4,1																									
Score ICRS	31±15	59±24	68±22																									
Score Cincinnati	46±18	66±23	74±23																									
Gille, 2013 ⁴	Registre mis en place par la société Geistlich (395 patients inclus entre 2002 et 2015 – 18 centres de 6 pays européens) Données provenant de 7 centres (en Allemagne, Italie et Suisse)	n=57 inclus depuis 2005 Age moyen : 37,3 ans (17-61) Taille lésions : 3,4 cm ² (1-9) AMIC par arthrotomie Mode de fixation de CHONDRO-GIDE non renseigné	2 ans	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Préopératoire</th> <th>1 an</th> <th>2 ans (n=57)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Douleur EVA (mm)</td> <td>7,0 ±1,8 (1-10)</td> <td>2,7 ±2,4 (0-9)</td> <td>2,0 ±2,1 (0-9)</td> </tr> <tr> <td>Score Lysholm</td> <td>50,1 ±19,6 (9-79)</td> <td>79,9 ±21,2 (17-100)</td> <td>85,2 ±18,4 (27-100)</td> </tr> </tbody> </table>		Préopératoire	1 an	2 ans (n=57)	Douleur EVA (mm)	7,0 ±1,8 (1-10)	2,7 ±2,4 (0-9)	2,0 ±2,1 (0-9)	Score Lysholm	50,1 ±19,6 (9-79)	79,9 ±21,2 (17-100)	85,2 ±18,4 (27-100)												
	Préopératoire	1 an	2 ans (n=57)																									
Douleur EVA (mm)	7,0 ±1,8 (1-10)	2,7 ±2,4 (0-9)	2,0 ±2,1 (0-9)																									
Score Lysholm	50,1 ±19,6 (9-79)	79,9 ±21,2 (17-100)	85,2 ±18,4 (27-100)																									
Dhollander, 2014 ⁵	Etude pilote prospective monocentrique	n=10 Age moyen : 37,2 ± 7,1 ans Taille lésions : 4,2 ±1,9 cm ² AMIC par arthrotomie CHONDRO-GIDE suturée	2 ans	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Préopératoire</th> <th>1 an</th> <th>2 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Douleur EVA (mm)</td> <td>73,9±28,0</td> <td>36,0±29,4</td> <td>39,4±28,8</td> </tr> <tr> <td>Score Tegner</td> <td>1,5±1,4</td> <td>2,6±1,4</td> <td>2,5±1,5</td> </tr> <tr> <td>KOOS total</td> <td>176,5±83,2</td> <td>243,2±100,0</td> <td>243,9±85,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Effets indésirables : n=2 hypertrophie du tissu régénéré, traitée par abrasion</p>		Préopératoire	1 an	2 ans	Douleur EVA (mm)	73,9±28,0	36,0±29,4	39,4±28,8	Score Tegner	1,5±1,4	2,6±1,4	2,5±1,5	KOOS total	176,5±83,2	243,2±100,0	243,9±85,9								
	Préopératoire	1 an	2 ans																									
Douleur EVA (mm)	73,9±28,0	36,0±29,4	39,4±28,8																									
Score Tegner	1,5±1,4	2,6±1,4	2,5±1,5																									
KOOS total	176,5±83,2	243,2±100,0	243,9±85,9																									

³ Gille J, Schuseil E, Wimmer J, Gellissen J, Schulz AP, Behrens P. Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010 ;18(11): 1456-64

⁴ Gille J, Behrens P, Volpi P, De Girolamo L, Reiss E, Zoch W, Anders S. Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: Data of the AMIC Registry. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2013;133(1):87-93

⁵ Dhollander A, Moens K, Van der Maas J, Verdonk P, Almqvist KF, Victor J. Treatment of patellofemoral cartilage defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). Acta Orthop Belg. 2014;80(2):251-9

Auteur / Année	Type et schéma d'étude	Nombre et caractéristiques des patients / Technique chirurgicale / mode de fixation de CHONDRO-GIDE	Durée du suivi	Résultats fonctionnels rapportés																																																																
Kusano, 2012 ⁶	Revue rétrospective multicentrique	n=38 <table border="1" data-bbox="475 383 767 562"> <thead> <tr> <th></th> <th>ocF (n=11)</th> <th>cP (n=20)</th> <th>cF (n=9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen</td> <td>25,9 ±3</td> <td>39,2 ±2,8</td> <td>39,4 ±3,6</td> </tr> <tr> <td>Taille lésions (cm²)</td> <td>4,2 ±0,4</td> <td>4,4 ±0,6</td> <td>2,3 ±0,4</td> </tr> </tbody> </table> <p>ocF : defect chondral de la rotule cP : defect chondral du condyle fémoral cF : defect ostéochondral du condyle fémoral</p> AMIC par arthrotomie CHONDRO-GIDE suturée		ocF (n=11)	cP (n=20)	cF (n=9)	Age moyen	25,9 ±3	39,2 ±2,8	39,4 ±3,6	Taille lésions (cm ²)	4,2 ±0,4	4,4 ±0,6	2,3 ±0,4	28,8±1,5 mois (13-51)	<table border="1" data-bbox="933 360 1369 712"> <thead> <tr> <th></th> <th>ocF (n=11)</th> <th>cP (n=20)</th> <th>cF (n=9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IKDC</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Préop</td> <td>44 ±25</td> <td>51 ±25</td> <td>45 ±26</td> </tr> <tr> <td>- suivi</td> <td>88 ±9</td> <td>74 ±17</td> <td>68 ±14</td> </tr> <tr> <td>Lysholm</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Préop</td> <td>50±25</td> <td>58±17</td> <td>56±25</td> </tr> <tr> <td>- suivi</td> <td>94 ±8</td> <td>85 ±13</td> <td>76 ±18</td> </tr> <tr> <td>Tegner</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Préop</td> <td>2 ±2</td> <td>3 ±2</td> <td>4 ±3</td> </tr> <tr> <td>- suivi</td> <td>5 ±2</td> <td>4 ±1</td> <td>4 ±1</td> </tr> <tr> <td>Douleur EVA(mm)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Préop</td> <td>6 ±3</td> <td>6 ±2</td> <td>6 ±3</td> </tr> <tr> <td>- suivi</td> <td>1 ±1</td> <td>2 ±2</td> <td>3 ±3</td> </tr> </tbody> </table>		ocF (n=11)	cP (n=20)	cF (n=9)	IKDC				- Préop	44 ±25	51 ±25	45 ±26	- suivi	88 ±9	74 ±17	68 ±14	Lysholm				- Préop	50±25	58±17	56±25	- suivi	94 ±8	85 ±13	76 ±18	Tegner				- Préop	2 ±2	3 ±2	4 ±3	- suivi	5 ±2	4 ±1	4 ±1	Douleur EVA(mm)				- Préop	6 ±3	6 ±2	6 ±3	- suivi	1 ±1	2 ±2	3 ±3
	ocF (n=11)	cP (n=20)	cF (n=9)																																																																	
Age moyen	25,9 ±3	39,2 ±2,8	39,4 ±3,6																																																																	
Taille lésions (cm ²)	4,2 ±0,4	4,4 ±0,6	2,3 ±0,4																																																																	
	ocF (n=11)	cP (n=20)	cF (n=9)																																																																	
IKDC																																																																				
- Préop	44 ±25	51 ±25	45 ±26																																																																	
- suivi	88 ±9	74 ±17	68 ±14																																																																	
Lysholm																																																																				
- Préop	50±25	58±17	56±25																																																																	
- suivi	94 ±8	85 ±13	76 ±18																																																																	
Tegner																																																																				
- Préop	2 ±2	3 ±2	4 ±3																																																																	
- suivi	5 ±2	4 ±1	4 ±1																																																																	
Douleur EVA(mm)																																																																				
- Préop	6 ±3	6 ±2	6 ±3																																																																	
- suivi	1 ±1	2 ±2	3 ±3																																																																	
Schiavone, 2011 ⁷	Etude de faisabilité monocentrique (résultats préliminaires)	n= 17 Age moyen : 39 ans (22-52) Taille lésions : 4,6 cm ² (2,5-8,0) AMIC par arthrotomie CHONDRO-GIDE collée	36 mois max. (30-48)	<table border="1" data-bbox="933 831 1342 1128"> <thead> <tr> <th></th> <th>Préopératoire (n=17)</th> <th>Dernier suivi (n=17)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IKDC score moyen</td> <td>32 (20-40)</td> <td>82 (74-90)</td> </tr> <tr> <td>Score Lysholm moyen</td> <td>38 (22-50)</td> <td>74 (62-88)</td> </tr> <tr> <td>Satisfaction patients / résultats fonctionnels</td> <td>-</td> <td>n=13 satisfaits ou extrêmement satisfaits</td> </tr> </tbody> </table>		Préopératoire (n=17)	Dernier suivi (n=17)	IKDC score moyen	32 (20-40)	82 (74-90)	Score Lysholm moyen	38 (22-50)	74 (62-88)	Satisfaction patients / résultats fonctionnels	-	n=13 satisfaits ou extrêmement satisfaits																																																				
	Préopératoire (n=17)	Dernier suivi (n=17)																																																																		
IKDC score moyen	32 (20-40)	82 (74-90)																																																																		
Score Lysholm moyen	38 (22-50)	74 (62-88)																																																																		
Satisfaction patients / résultats fonctionnels	-	n=13 satisfaits ou extrêmement satisfaits																																																																		

⁶ Kusano T, Jakob RP, Gautier E, Magnussen RA, Hoogewoud H, Jacobi M. Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012;20(10):2109-15

⁷ Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M. The management of knee cartilage defects with modified amic technique: preliminary results. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24(1 Suppl 2):149-52

Hanche

Deux études observationnelles rétrospectives ont évalué les résultats fonctionnels de la technique AMIC avec CHONDRO-GIDE dans la hanche. Dans ces études, les auteurs ont effectué des comparaisons avec des techniques alternatives : MACI et microfractures seules. Ces analyses comparatives exploratoires ne sont pas retenues.

Auteur / Année	Traitement évalué	Type et schéma d'étude	Nombre et caractéristiques des patients	Durée du suivi	Résultats fonctionnels rapportés																								
Mancini, 2012 ⁸	AMIC avec CHONDRO-GIDE / MACI Mode de fixation de CHONDRO-GIDE non renseigné	Série rétrospective multicentrique	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MACI (n=26)</th> <th>AMIC (n=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen</td> <td>36±9,3 (19-50)</td> <td>36,4±10,3 (19-50)</td> </tr> <tr> <td>Taille lésions (cm²)</td> <td>2,8 ±0,7 (2-4)</td> <td>2,9 ±0,8 (2-4)</td> </tr> </tbody> </table>		MACI (n=26)	AMIC (n=31)	Age moyen	36±9,3 (19-50)	36,4±10,3 (19-50)	Taille lésions (cm ²)	2,8 ±0,7 (2-4)	2,9 ±0,8 (2-4)	5 ans	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MACI (n=26)</th> <th>AMIC (n=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Harris Hip Score moyen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Préopératoire</td> <td>46,5 ±7 (36-62)</td> <td>44,9 ±5,9 (38-60)</td> </tr> <tr> <td>6 mois</td> <td>81,2 ±8,4</td> <td>80,3 ±8,3</td> </tr> <tr> <td>3 ans puis stable jusqu'à 5 ans</td> <td>85,5 ±7,4</td> <td>85,5 ±7,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Aucun évènement indésirable rapporté</p>		MACI (n=26)	AMIC (n=31)	Harris Hip Score moyen			Préopératoire	46,5 ±7 (36-62)	44,9 ±5,9 (38-60)	6 mois	81,2 ±8,4	80,3 ±8,3	3 ans puis stable jusqu'à 5 ans	85,5 ±7,4	85,5 ±7,2
	MACI (n=26)	AMIC (n=31)																											
Age moyen	36±9,3 (19-50)	36,4±10,3 (19-50)																											
Taille lésions (cm ²)	2,8 ±0,7 (2-4)	2,9 ±0,8 (2-4)																											
	MACI (n=26)	AMIC (n=31)																											
Harris Hip Score moyen																													
Préopératoire	46,5 ±7 (36-62)	44,9 ±5,9 (38-60)																											
6 mois	81,2 ±8,4	80,3 ±8,3																											
3 ans puis stable jusqu'à 5 ans	85,5 ±7,4	85,5 ±7,2																											
Fontana, 2015 ⁹	Microfractures seules (MFx) / AMIC avec CHONDRO-GIDE Mode de fixation de CHONDRO-GIDE non renseigné	Série rétrospective monocentrique	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MFx (n=77)</th> <th>AMIC (n=70)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen</td> <td>39,3 (19-55)</td> <td>39,1 (18-55)</td> </tr> <tr> <td>Taille lésions (cm²)</td> <td>3,7 (2-8)</td> <td>3,5 (2-8)</td> </tr> </tbody> </table>		MFx (n=77)	AMIC (n=70)	Age moyen	39,3 (19-55)	39,1 (18-55)	Taille lésions (cm ²)	3,7 (2-8)	3,5 (2-8)	3 ans	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MFx</th> <th>AMIC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Harris Hip Score moyen</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Préop.</td> <td>n=77 47,1 (36-60)</td> <td>n=70 44,7 (34-60)</td> </tr> <tr> <td>6 mois</td> <td>n=77 76,3 (58-98)</td> <td>n=70 79,5 (68-96)</td> </tr> <tr> <td>4-5 ans</td> <td>n=42 72,4 (48-92)</td> <td>n=55 Stable / 6 mois (résultats chiffrés non renseignés)</td> </tr> </tbody> </table> <p>6 patients du groupe MFx ont eu une arthroplastie totale de hanche à 3,2 ans postopératoire en moyenne. Aucune arthroplastie de hanche n'a été nécessaire dans le groupe AMIC.</p>		MFx	AMIC	Harris Hip Score moyen			Préop.	n=77 47,1 (36-60)	n=70 44,7 (34-60)	6 mois	n=77 76,3 (58-98)	n=70 79,5 (68-96)	4-5 ans	n=42 72,4 (48-92)	n=55 Stable / 6 mois (résultats chiffrés non renseignés)
	MFx (n=77)	AMIC (n=70)																											
Age moyen	39,3 (19-55)	39,1 (18-55)																											
Taille lésions (cm ²)	3,7 (2-8)	3,5 (2-8)																											
	MFx	AMIC																											
Harris Hip Score moyen																													
Préop.	n=77 47,1 (36-60)	n=70 44,7 (34-60)																											
6 mois	n=77 76,3 (58-98)	n=70 79,5 (68-96)																											
4-5 ans	n=42 72,4 (48-92)	n=55 Stable / 6 mois (résultats chiffrés non renseignés)																											

⁸ Mancini D, Fontana A. Five-year results of arthroscopic techniques for the treatment of acetabular chondral lesions in femoroacetabular impingement. Int Orthop. 2014;38(10):2057-64

⁹ Fontana A, de Girolamo L. Sustained five-year benefit of autologous matrix-induced chondrogenesis for femoral acetabular impingement-induced chondral lesions versus microfracture treatment. Bone Joint J. 2015;97-B:628-35

Talus – technique AMIC modifiée adaptée pour les lésions de cheville (i.e. associant une greffe d’os spongieux)

Deux études observationnelles ont évalué les résultats fonctionnels de la technique AMIC avec CHONDRO-GIDE dans le talus. Dans cette localisation, la technique de microfractures est complétée avec une greffe d’os spongieux autologue avant de placer la membrane CHONDRO-GIDE sur la lésion.

Auteur / Année	Traitement(s) évalué(s)	Type et schéma d'étude	Nombre de patients/suivi	Durée du suivi	Résultats fonctionnels rapportés															
Valderrabano, 2013 ¹⁰	AMIC avec CHONDRO-GIDE + greffe osseuse autologue CHONDRO-GIDE collée	Série de cas monocentrique	n=26 Age moyen : 33 ans (17-55)	2 ans min. 31 mois en moyenne (24-54)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Préop.</th> <th>Dernier suivi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AOFAS* score</td> <td>60 (17-79)</td> <td>89 (61-100)</td> </tr> <tr> <td>EVA** douleur (0-10 cm)</td> <td>5 (2-8)</td> <td>1,6 (0-7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*AOFAS = American Orthopaedic Foot and Ankle Society score : 0 = résultat le plus mauvais – 100 = meilleur résultat ** EVA** douleur (0-10 cm) : 0 : absence de douleur – 10 : pire douleur imaginable</p> <p>Aucune complication intraopératoire ou postopératoire</p>		Préop.	Dernier suivi	AOFAS* score	60 (17-79)	89 (61-100)	EVA** douleur (0-10 cm)	5 (2-8)	1,6 (0-7)						
	Préop.	Dernier suivi																		
AOFAS* score	60 (17-79)	89 (61-100)																		
EVA** douleur (0-10 cm)	5 (2-8)	1,6 (0-7)																		
Walther, 2013 ¹¹	AMIC avec CHONDRO-GIDE + greffe osseuse autologue CHONDRO-GIDE collée	Série de cas monocentrique	n=20 Age moyen : 39 ans (19-60) Lésions > 2 cm ²	36 mois	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Préop.</th> <th>3 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FFI douleur</td> <td>55,0 (SD 19,6)</td> <td>24,5 (SD 14,5)</td> </tr> <tr> <td>FFI fonction</td> <td>60,1 (SD 13,7)</td> <td>28,1 (SD 21,0)</td> </tr> <tr> <td>FFI total</td> <td>57,9 (SD 13,7)</td> <td>26,5 (SD 17,4)</td> </tr> <tr> <td>AOFAS score</td> <td>50,8 (SD 17,9)</td> <td>81,7 (SD 12,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>FFI = Foot function Index : 0 = meilleur résultat – 100 = résultat le plus mauvais AOFAS score : 0 = résultat le plus mauvais – 100 = meilleur résultat</p>		Préop.	3 ans	FFI douleur	55,0 (SD 19,6)	24,5 (SD 14,5)	FFI fonction	60,1 (SD 13,7)	28,1 (SD 21,0)	FFI total	57,9 (SD 13,7)	26,5 (SD 17,4)	AOFAS score	50,8 (SD 17,9)	81,7 (SD 12,8)
	Préop.	3 ans																		
FFI douleur	55,0 (SD 19,6)	24,5 (SD 14,5)																		
FFI fonction	60,1 (SD 13,7)	28,1 (SD 21,0)																		
FFI total	57,9 (SD 13,7)	26,5 (SD 17,4)																		
AOFAS score	50,8 (SD 17,9)	81,7 (SD 12,8)																		

04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Auteur / Année	Complications rapportées dans les études
Gille, 2010	2 complications postopératoires (thrombose veineuse musculaire et effusion suite à une chute) sans conséquence après traitement sont rapportées
Dhollander, 2014	n=2 hypertrophie du tissu régénéré, traitée par abrasion
Suivi à 5 ans, rapport de l'étude contrôlée randomisée sponsorisé par Geistlich	13 événements indésirables sont rapportés chez 9 patients, aucun n'était considéré comme un événement indésirable grave au regard du protocole. 3 sont considérés comme liés au traitement : 2 effusions postopératoires précoces (1-3 mois) et 1 hématome sous-cutané d'intensité modérée

¹⁰ Valderrabano V, Miska M, Leumann A, Wiewiorski M. Reconstruction of osteochondral lesions of the talus with autologous spongiosa grafts and autologous matrix-induced chondrogenesis. Am J Sports Med. 2013;41(3):519-27

¹¹ Walther M, Martin K. Scaffold Based Reconstruction of Focal Full Thickness Talar Cartilage Defects. Clin Res Foot Ankle. 2013;1(2):115

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté depuis 2010, sur près de 9000 unités implantées en Europe.

Au total, une étude contrôlée randomisée et neuf études observationnelles sont disponibles. Elles concernent des lésions chondrales et ostéochondrales du genou, de la hanche et du talus (cheville) :

- *Genou*

Six études concernent des lésions chondrales et ostéochondrales du genou : une étude contrôlée randomisée comparant la technique de microfractures seules à la technique de chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) avec CHONDRO-GIDE et 5 études observationnelles. Dans ces six études, la technique AMIC est réalisée par arthrotomie. Ces études ne permettent pas de conclure en termes d'efficacité clinique. Néanmoins des améliorations cliniques en termes de fonction et de douleur sont rapportées à 2-3 ans chez des patients (n=196) âgés de 37 à 39 ans en moyenne lors de l'intervention. Des données de suivi à 5 ans proviennent de l'étude contrôlée randomisée.

La faible qualité méthodologique de l'étude contrôlée randomisée et notamment, le caractère parcellaire des données disponibles et l'absence de gestion des données manquantes, limitent l'interprétation de ses résultats. Par ailleurs, pour tenir compte des évolutions de l'état de l'art, l'ordre des critères de jugement a été modifié pour privilégier un critère de jugement clinique.

- *Hanche*

Deux études observationnelles concernent des lésions chondrales et ostéochondrales de la hanche. Elles ne permettent pas de conclure en termes d'efficacité clinique. Néanmoins des améliorations cliniques en termes fonctionnels sont rapportées à 2-3 ans chez des patients (n=101) âgés de 36 à 39 ans en moyenne lors de l'intervention.

- *Cheville (talus)*

Deux études observationnelles concernent des lésions chondrales et ostéochondrales de la cheville. Elles ne permettent pas de conclure en termes d'efficacité clinique. Néanmoins des améliorations cliniques en termes de fonction et de douleur sont rapportées à 2-3 ans chez des patients (n=46) âgés de 33 à 39 ans en moyenne lors de l'intervention. De plus, dans la mesure où la technique chirurgicale étudiée est une technique AMIC modifiée pour les lésions de cheville, i.e. comprenant une greffe d'os spongieux avant le recouvrement de la lésion avec CHONDRO-GIDE, ces études ne permettent pas d'évaluer l'effet propre de CHONDRO-GIDE.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il existe un consensus pour n'envisager de traitement chirurgical que pour les lésions cartilagineuses symptomatiques du genou de grades III et IV selon la classification arthroscopique ICRS^{12,13}.

La technique chirurgicale choisie doit permettre de restaurer le cartilage hyalin par une approche la moins invasive possible sans compromettre la possibilité de réaliser une autre intervention chirurgicale en cas d'échec. Les objectifs thérapeutiques à court et moyen termes sont l'amélioration des performances fonctionnelles, la réduction de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie du patient. L'objectif à long terme est la prévention d'une gonarthrose.

Plusieurs techniques chirurgicales peuvent être proposées selon la nature et la taille de la lésion, et les attentes du patient¹³ :

- la chirurgie conservatrice ou palliative, dont l'objectif est l'élimination des débris microscopiques (lavage arthroscopique, débridement),
- la chirurgie réparatrice dont l'objectif est la formation de fibrocartilage par stimulation des cellules souches de la moelle de l'os sous-chondral (forage de l'os sous-chondral, abrasion, microfractures, implantation de membrane ou de matrice après microfractures, aussi dénommée « chondrogénèse autologue induite par matrice [AMIC] » ou « microfractures plus »),
- le remplacement de la partie d'articulation lésée (prothèse unicompartimentale de genou),
- la chirurgie restauratrice dont l'objectif est la reconstruction de la microarchitecture du cartilage pour restaurer ses fonctions biomécaniques et physiologiques (mosaïcplastie, allogreffe ostéochondrale, autogreffe de chondrocytes ou implantation de chondrocytes ou de cellules souches autologues).

En raison des risques d'échec précoce associés aux microfractures seules et des risques de morbidité au niveau du site de prélèvement associés à la mosaïcplastie, les techniques de microfractures et de mosaïcplastie sont limitées à des surfaces inférieures à 2 cm². L'implantation de membrane après microfractures est utilisée pour les pertes de substance de plus de 2 cm².

L'indication revendiquée par l'industriel concerne les lésions cartilagineuses de dimensions comprises entre 2 et 8 cm².

Concernant les lésions cartilagineuses du talus, les indications ne sont pas consensuelles. Toutefois, le traitement chirurgical est généralement envisagé en seconde intention après échec d'un traitement conservateur allant du traitement orthopédique par immobilisation au traitement fonctionnel. Plusieurs techniques chirurgicales peuvent alors être proposées selon la nature et la taille de la lésion^{14,13} :

- la chirurgie conservatrice (lavage arthroscopique, débridement),
- la chirurgie réparatrice (forage de l'os sous-chondral, abrasion, microfractures, implantation de membrane ou de matrice après microfractures),
- la chirurgie restauratrice (mosaïcplastie, allogreffe ostéochondrale, autogreffe de chondrocytes ou implantation autologue de chondrocytes ou de cellules souches).

Concernant les lésions cartilagineuses localisées ailleurs, et notamment à la hanche, la place de la chirurgie réparatrice dans la stratégie thérapeutique n'est pas définie¹³.

¹² HAS, avis CHONDROCELECT 2013, www.has-sante.fr (consulté le 08/09/2016)

¹³ Versier G, Barbier O, Techniques de reconstruction cartilagineuse, EMC, Techniques chirurgicales Orthopédie Traumatologie, 2015, 9(2) : 1-16

¹⁴ HAS, Microgreffes ostéochondrales autologues, 2006, www.has-sante.fr

La Commission estime que :

- pour l'articulation du genou, malgré les limites des données disponibles et compte tenu de l'absence d'alternative, la membrane CHONDRO-GIDE utilisée dans la technique de chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) a une place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des lésions chondrales et ostéochondrales, symptomatiques, de grade III ou IV (selon classification ICRS) localisées et de dimensions comprises entre 2 et 8 cm².
- pour l'articulation de la hanche, les données disponibles ainsi que l'absence de consensus professionnel relatif à la technique AMIC ne permettent pas de définir la place de la membrane CHONDRO-GIDE dans la stratégie thérapeutique.
- pour l'articulation du talus, en l'absence de donnée permettant d'évaluer l'effet propre de CHONDRO-GIDE, la place de la membrane CHONDRO-GIDE utilisée dans la technique AMIC n'est pas établie dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des lésions chondrales et ostéochondrales.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Pour l'articulation du genou, au vu des données disponibles, et compte-tenu du besoin non couvert pour les lésions de plus de 2 cm², la membrane CHONDRO-GIDE utilisée dans la technique de chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) a un intérêt pour les patients ayant des lésions chondrales et ostéochondrales localisées, symptomatiques, de grade III ou IV (selon classification ICRS).

Pour l'articulation de la hanche, compte tenu que la place de la chirurgie réparatrice n'est pas définie dans la stratégie thérapeutique, les données disponibles sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt de la membrane CHONDRO-GIDE dans la prise en charge des lésions chondrales et ostéochondrales symptomatiques de grade III ou IV (selon classification ICRS) localisées, après microfractures.

Pour l'articulation de la cheville (talus), les données disponibles sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt spécifique de la membrane CHONDRO-GIDE dans la prise en charge des lésions chondrales et ostéochondrales symptomatiques de grade III ou IV (selon classification ICRS) localisées, après microfractures.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les lésions cartilagineuses sont difficiles à diagnostiquer cliniquement car il n'y a pas de corrélation entre la symptomatologie clinique et l'état du cartilage. Le cartilage étant dépourvu d'innervation, il n'y a pas de sensibilité aux lésions précoces. La symptomatologie est variée avec douleur, gonflement, troubles de la mobilité associés éventuellement à un impact important sur la qualité de vie.

Des lésions symptomatiques, profondes, en zone portante, peuvent provoquer des douleurs du genou et une perte de la fonction articulaire entraînant handicap et altération marquée de la qualité de vie. Les lésions du cartilage peuvent évoluer vers l'arthrose, affection articulaire dégénérative chronique pouvant être invalidante.

La cicatrisation spontanée de ces lésions est difficile voire impossible, la capacité de réparation du cartilage articulaire étant très limitée.

Les pertes chondrales et ostéochondrales peuvent être à l'origine d'une altération de la qualité de vie et évoluer à terme vers une arthrose, surtout lorsque les lésions se situent en régions portantes, sans que cette évolution soit réellement documentée.

Les lésions cartilagineuses peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence et l'incidence des pertes ostéochondrales sont peu connues. Elles sont d'origines multiples et la cause la plus fréquente chez le sujet jeune en est le traumatisme sportif. Une série prospective américaine de 1000 arthroscopies consécutives a montré chez 606 d'entre elles (61 %) des lésions cartilagineuses ou ostéocartilagineuses. Une perte de substance chondrale ou ostéochondrale existait pour 193 arthroscopies (19 %) avec dans 80 % des cas des lésions uniques. Des lésions uniques de grade ICRS III ou IV, d'1 cm² minimum, étaient retrouvées chez 5,3 % des patients de moins de 40 ans, chez 6,1 % des moins de 45 ans et chez 7,1% des moins de 50 ans. Selon 2 rapports d'évaluation^{15,16}, la prévalence des lésions chondrales lors d'arthroscopies chez les sujets de moins de 40 ans était estimée pour l'un à 4%, et pour l'autre à 5%. Selon le rapport d'étape de la Haute Autorité de Santé pour l'évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou, 5% des arthroscopies réalisées annuellement en France, objectivent des pertes de substance chondrale, isolées, profondes (stade III et IV) en zone condylienne portante.¹⁷

04.2.3. IMPACT

Le fardeau de santé publique de ces pathologies peut être qualifié de faible compte-tenu de la sous-population des patients susceptibles de bénéficier de CHONDRO-GIDE, c'est à dire des patients adultes ayant des lésions localisées et symptomatiques de grade III et IV (selon classification ICRS) au niveau du genou.

La membrane CHONDRO-GIDE utilisée dans la chondrogénèse autologue induite par matrice répond néanmoins à un besoin non couvert pour les lésions chondrales et ostéochondrales de grade III et IV (ICRS) de surface supérieure à 2 cm².

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'impact des lésions cartilagineuses en zone portante - et notamment celles de l'articulation du genou - sur la qualité de vie et de leur évolution possible vers l'arthrose, et de l'absence d'alternative, la membrane CHONDRO-GIDE utilisée dans la technique de chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) a un intérêt de santé publique attendu dans le traitement des lésions chondrales et ostéochondrales du genou.

Néanmoins, au vu des données disponibles, l'intérêt spécifique du dispositif CHONDRO-GIDE pour la santé publique ne peut être établi dans le traitement des lésions chondrales et ostéochondrales de la hanche et de la cheville.

¹⁵ Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Autologous chondrocyte transplantation in treating cartilage damage in the knee. SBU Alert 1999;15 (Version 1).

¹⁶ Jobanputra P, Parry D, Fry-Smith A, Burls A. Effectiveness of autologous chondrocyte transplantation for hyaline cartilage defects in knees: a rapid and systematic review. Health Technol Assess 2001;5(11)

¹⁷ HAS, Autogreffe de chondrocytes au niveau des condyles fémoraux, 2010, www.has-sante.fr (consulté le 09/09/2016)

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que :

- le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de la membrane CHONDRO-GIDE sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Réparation par microfractures avec recouvrement des lésions traumatiques chondrales et ostéochondrales, symptomatiques, de grade III ou IV (selon la classification de l'International Cartilage Repair Society ; ICRS), localisées, des surfaces articulaires du genou (condyles, trochlée, patella) et dont les dimensions sont comprises entre 2 et 8 cm²

- le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription de CHONDRO-GIDE sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement des lésions chondrales et ostéochondrales de la hanche et de la cheville.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Lors de la pose de l'indication, le chirurgien orthopédiste devra prendre en compte les critères de sélection suivants :

- la gêne fonctionnelle importante résistante à un traitement médical ;
- la stabilité du genou (absence de laxité pathologique par lésion ligamentaire ou atteintes ligamentaires réparées efficacement par ligamentoplastie) avec axe mécanique normal ou corrigé par une ostéotomie ;
- l'âge du patient : la réparation par CHONDRO-GIDE doit être réservée aux patients de moins de 50 ans.

Les facteurs de comorbidité associés tels que l'obésité (IMC > 30) et la consommation de tabac devront également être pris en compte.

Les contre-indications sont les suivantes :

- l'arthrose avérée ;
- les défauts d'axe de l'articulation du genou ;
- la laxité pathologique du genou ;
- les pathologies inflammatoires ;
- les pathologies infectieuses ;
- les lésions situées en zone non accessible (tibia).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

La Commission a retenu comme comparateur la technique de microfractures seules utilisée comme contrôle dans l'étude contrôlée randomisée disponible.

06.2. NIVEAU D'ASA

L'étude contrôlée randomisée disponible ne permet pas d'établir la supériorité de la technique de microfractures associée à CHONDRO-GIDE par rapport à la technique de microfractures seules dans le traitement des lésions cartilagineuses de grades III et IV (ICRS) localisées au niveau des surfaces articulaires portantes du genou et dont les dimensions sont comprises entre 2 et 8 cm². Dans la mesure où la technique de microfractures seules est réservée aux lésions de moins de 2 cm², la Commission estime que l'utilisation de CHONDRO-GIDE apporte une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la technique de microfractures seules en permettant la prise en charge des lésions de dimensions comprises entre 2 et 8 cm².

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Attendu de niveau IV (mineure) de la membrane CHONDRO-GIDE utilisée après microfractures par rapport à la technique de microfractures seules.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients atteints de lésions cartilagineuses de grades III et IV (ICRS) localisées au niveau des surfaces articulaires portantes du genou et dont les dimensions sont comprises entre 2 et 8 cm².

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence spécifique de ces lésions cartilagineuses. Néanmoins, selon 2 rapports d'évaluation^{15,16}, la prévalence des lésions chondrales lors d'arthroscopies du genou chez les sujets de moins de 40 ans était estimée pour l'un à 4%, et pour l'autre à 5%. Selon le rapport d'étape de la Haute Autorité de Santé pour l'évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou, 5% des arthroscopies réalisées annuellement en France objectivent des pertes de substance chondrale, isolées, profondes (stade III et IV) en zone condylienne portante.¹⁷

Le nombre d'actes d'arthroscopies du genou (NFQC001 et NFJC001), réalisés dans les établissements publics et privés, était par ailleurs de 10 549 en 2015.

Code CCAM	Description	Nombre d'actes réalisés en 2015
NFQC001	Exploration de l'articulation du genou, par arthroscopie	1682
NFJC001	Nettoyage de l'articulation du genou, par arthroscopie	8867
	TOTAL	10 549

Considérant qu'entre 4% et 5% des arthroscopies de genou réalisées en France annuellement objectivent des pertes de substance chondrale, l'incidence des lésions chondrales serait comprise entre 420 et 500 cas par an en France.

D'après Arøen *et al.*¹⁸, 55% des lésions chondrales, localisées, de pleine épaisseur (grades III et IV, selon l'ICRS), au genou, sont des lésions de plus de 2 cm². Etant donné que la proportion des lésions de plus de 8 cm² n'est pas connue, si on prend comme hypothèse que les lésions de dimensions comprises entre 2 et 8 cm² représentent entre un tiers et la moitié des lésions chondrales localisées de pleine épaisseur, alors le nombre de cas de lésions chondrales et ostéochondrales de grade III et IV (ICRS) localisées des surfaces articulaires portantes du genou est estimé entre 140 et 250 cas par an en France.

Dans la mesure où tous les cas ne sont pas indiqués pour une prise en charge chirurgicale, et que ceux qui le sont ne répondent pas tous aux critères de sélection de la technique de chondrogénèse autologue induite par matrice avec CHONDRO-GIDE, la population cible de CHONDRO-GIDE est estimée inférieure à 250 patients par an.

La population cible de CHONDRO-GIDE est estimée inférieure à 250 patients par an.

¹⁸ Arøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, Engebretsen L. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. *Am J Sports Med.* 2004 Jan-Feb;32(1):211-5

ANNEXE I – Classifications des lésions du cartilage

Il y a différentes classifications des niveaux de sévérité des lésions du cartilage : l'ICRS, la Classification selon Outerbridge et la classification selon Noyes.

CLASSIFICATION ICRS

L'International Cartilage Repair Society (ICRS) hiérarchise en 4 grades les lésions du cartilage, selon leur profondeur.

- ICRS I (« nearly normal ») : ramollissement chondral ou présence de fibrillations (ICRS Ia) ; s'il existe des lacérations ou des fissures, il s'agit du grade ICRS Ib.
- ICRS II (« abnormal ») : pertes de substance inférieures à 50 % de la hauteur chondrale
- ICRS III (« severely abnormal ») : lésions dépassant 50% de la hauteur avec quatre sous-groupes :
 - IIIa : lésions respectant la couche calcifiée,
 - IIIb : lésions traversant la couche calcifiée,
 - IIIc : lésions jusqu'à la lame sous-chondrale,
 - IIId : lésions profondes et extrusion en surface.
- ICRS IV : lésion ostéochondrale.

SYSTEME DE CLASSIFICATION OUTERBRIDGE

- Grade I : Ramollissement et gonflement du cartilage
- Grade II : Fragmentation et fissuration, moins de 0,5 cm de diamètre
- Grade III : Fragmentation et fissuration, plus de 0,5 cm de diamètre
- Grade IV : Erosion du cartilage jusqu'à l'os sub-chondral exposé

SYSTEME DE CLASSIFICATION NOYES

- Grade 1 : surface du cartilage intacte (1A = une certaine résilience restante ; 1B = déformation)
- Grade 2A : surface du cartilage endommagée (fissures, fibrillation, fissuration, ou fragmentation) ; avec moins de la moitié de l'épaisseur du cartilage impliqué
- Grade 2B : plus de la moitié de l'épaisseur du cartilage concernée mais sans os exposé
- Grade 3 : os exposé (3A = surface intacte; 3B = surface cavitation)

CLASSIFICATION SFA (SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ARTHROSCOPIE) : elle distingue les lésions superficielles de type 1 et 2, les lésions profondes de type 3 (fissures profondes jusqu'à l'os sous-chondral) et les lésions de type 4 (lésions érosives). Elle introduit la notion des surfaces impliquées.

ANNEXE II - Résumé tabulé

Référence	<ul style="list-style-type: none"> - Prococole n°10830-003 (2003) de l'étude multicentrique randomisée "Microfracturing with CHONDRO-GIDE for the treatment of isolated cartilage defects in the knee" - Rapport final d'étude (février 2016) "A phase III multicenter, randomized, controlled and open-label trial comparing the efficacy and safety of treatments using CHONDRO-GIDE to microfracture alone for the treatment of isolated cartilage defects in the knee" - Analyse intermédiaire à 2 ans : Anders S, Volz M, Frick H, Gellissen J. A Randomized, Controlled Trial Comparing Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC) to Microfracture: Analysis of 1- and 2-Year Follow-Up Data of 2 Centers. Open Orthop J. 2013;7:133-43
Type de l'étude	Etude prospective contrôlée randomisée (RCT) multicentrique
Date et durée de l'étude	<p>Durée d'étude prévue initialement : 2003-2009</p> <p>Durée effective d'inclusion : 2004-2011</p>
Objectif de l'étude	Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la technique de chondrogénèse autologue induite par matrice (AMIC) par rapport à la technique de microfractures seules dans le traitement des lésions cartilagineuses du genou.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion : 1 à 2 lésions chondrales symptomatiques de grade III ou IV selon la classification d'Outerbridge, de dimensions de 2 à 10 cm², chez des patients de 18 à 50 ans.</p> <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - plus de 2 lésions, ou des lésions bilatérales, - patients ayant des « signes d'arthrose », une lésion osseuse d'une hauteur > 0,7 cm et une instabilité du genou non corrigée, - arthrite rhumatoïde, pathologies infectieuses, pathologies chroniques cardiaques, métaboliques, endocriniennes ou auto-immunes, déformation en valgus ou en varus, résection méniscale complète ou mosaïcplastie antérieures, traitement par acide hyaluronique et chondropathie ou dysplasie patellaires.
Cadre et lieu de l'étude	<p>D'après le protocole : 4 centres orthopédiques en Allemagne (Hanovre, Hambourg, Regensburg et Lübeck)</p> <p>D'après le rapport d'étude : 10 centres en Allemagne</p> <p>Résultats disponibles concernant 2 centres orthopédiques en Allemagne (Clinique orthopédique de Ravensburg et Département de chirurgie orthopédique de l'université de Regensburg)</p>
Produits étudiés	<p>Trois groupes de traitement sont comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microfractures seules sous arthroscopie (MFx) - Microfractures sous mini-arthrotomie (arthroscopie complétée par une incision antérolatérale ou antéromédiale de 8 cm, ou une incision antérieure pour les défauts rétro-patellaires) + membrane de collagène CHONDRO-GIDE fixée par suture (AMIC suturée)

	- Microfractures sous mini-arthrotomie + CHONDRO-GIDE fixée par colle biologique (AMIC collée)
Critère de jugement principal	<p>Remplissage de la lésion et qualité de la réparation évalués par IRM à 3 et 12 mois puis 5 ans postopératoires et histologie à 2 ans postopératoires.</p> <p>La qualité du cartilage régénéré tient compte de l'intégration, des propriétés de la surface, du remplissage du défaut, du nombre de cellules, du type de cellules et de la composition de la matrice.</p> <p>L'intégration, les propriétés de surface et le remplissage du défaut sont évaluées macroscopiquement à l'aide d'un score standardisé de 0 à 12 points développé par l'International Cartilage Research Society (ICRS).</p> <p>Le résultat du traitement est considéré comme un « succès » si le score ICRS est compris entre 8 et 12 points et si le tissu régénéré est qualifié histologiquement comme étant de type hyalin ou au moins de type mixte.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Evaluation clinique : scores de Cincinnati modifiés à 6 mois, 1, 2 et 5 ans postopératoires et score fonctionnel ICRS (International Cartilage Research Society)</p> <p>Le score de Cincinnati modifié comporte 3 parties : un score fonctionnel du genou (6 à 30 points), un score clinique (0 à 20 points) et le niveau d'activité maximale n'engendrant pas de douleur (0 à 50 points). Un score maximal de 100 points est possible.</p> <p>Le score ICRS modifié comporte des cotations par le patient et par le chirurgien. L'état fonctionnel est évalué par le patient en utilisant le Standard Evaluation Form-2000, et l'état fonctionnel du genou est évalué par le chirurgien en utilisant les parties 3,4 et 7 des documents ICRS. Les tests de Lachmann, du pivot et de la rotation en valgus et en varus sont classés de normal à sévèrement anormal, le grade le plus faible étant retenu pour l'évaluation finale.</p>
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	<p>Méthode non renseignée dans le protocole. Le protocole indique que 120 patients sont nécessaires.</p> <p>Le rapport d'étude précise que le plan statistique était calculé sur la base d'un taux de succès de 66% dans le groupe 1 et de 90% dans les groupes 2 et 3 à 2 ans. Avec un échantillon de 40 et 80 patients, la puissance est de 78% pour détecter une différence de 0,24% entre l'hypothèse nulle selon laquelle le taux de succès est de 90% dans les 2 groupes et l'hypothèse alternative selon laquelle le taux de succès est de 66% dans les groupes 2 et 3, en utilisant un test de Chi-2 bilatéral avec une correction de continuité et un seuil de signification de 0,05.</p>
Méthode de randomisation	Randomisation par tirage au sort (enveloppes) après arthroscopie initiale
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse statistique des effets du traitement par la méthode de Brunner-Langer (méthode non paramétrique, adaptée pour les échantillons de petite taille).</p> <p>Les analyses principales sont prévues en intention de traiter. Des</p>

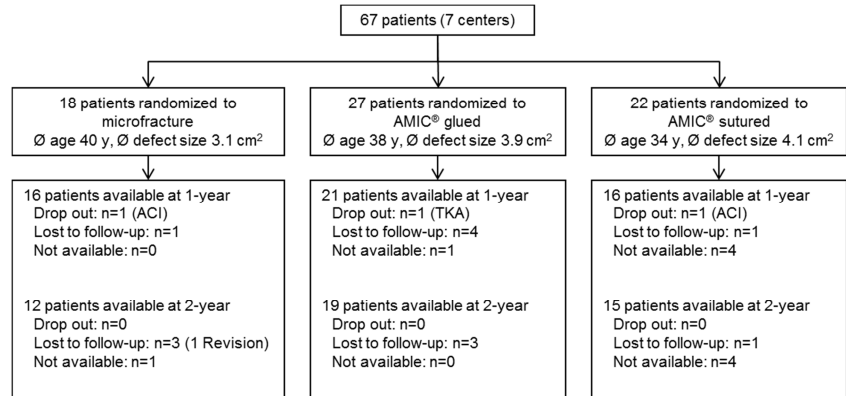
analyses additionnelles *per protocol*, ainsi que des analyses de sensibilité sont prévues.

La gestion des patients perdus de vue et des données manquantes n'était pas prévue dans le protocole.

RESULTATS

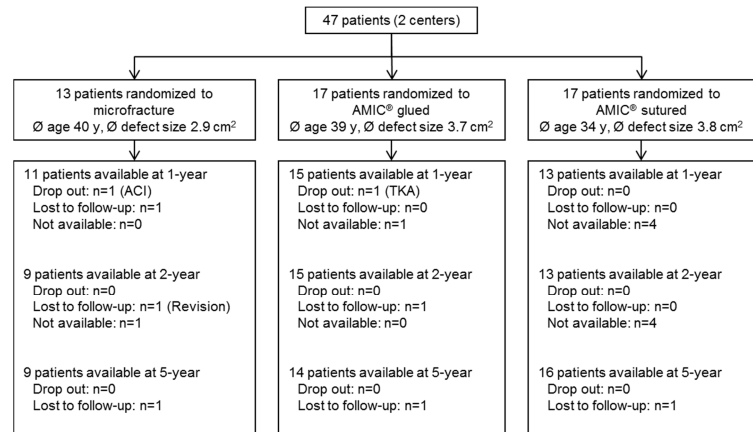
Nombre de sujets analysés

Population ITT des 7 centres qui ont recruté : n=67



Patients	MFx	AMIC suturée	AMIC collée
- randomisés n=67	18	22	27
- analysés à 1 an n=53	16	16	21
- analysés à 2 ans n=46	12	15	19

Population ITT des 2 centres qui ont poursuivi le suivi à 5 ans : n=47



Patients	MFx	AMIC suturée	AMIC collée
- randomisés n=47	13	17	17
- analysés à 1 an n=39	11	13	15
- analysés à 2 ans n=37	9	13	15
- analysés à 5 ans n=39	9	16	14

Durée du suivi

Analyse prévue à 2 ans sur les critères IRM et histologiques

	Suivi poursuivi jusqu'à 5 ans sur les critères de jugement macroscopiques évalués par IRM et les critères fonctionnels																																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Âge moyen 37 ans (21 - 50)</p> <p>Taille moyenne des lésions après débridement : 3,4 cm² (2,1-6,6)</p> <p>Caractéristiques préopératoires des patients globalement comparables entre les 3 groupes, sauf pour</p> <ul style="list-style-type: none"> - le nombre de patients ayant eu une révision du ménisque, - le ratio grade III/IV du type de lésion chondrale, et - le nombre de patients ayant eu un accident. 																																								
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p><i>Les critères de jugement principaux prévus lors de la mise en place de l'étude sont devenus les critères de jugement secondaires et vice versa. En effet, d'une part, l'évaluation histologique n'a pu être réalisée en raison de la demande du Comité d'éthique d'obtenir un accord spécifique des patients pour effectuer les biopsies (ayant donné lieu à un amendement du protocole en 2005). Et d'autre part, dans la mesure où l'interprétation de la structure du cartilage évaluée par IRM reste débattue et n'est pas corrélée aux résultats cliniques, l'évaluation par IRM est devenue un critère secondaire de l'étude. Les critères fonctionnels sont ainsi devenus les critères de jugement principaux.</i></p> <p>Score de Cincinnati modifié, en préopératoire et à 1, 2 et 5 ans de suivi postopératoire (valeurs moyennes et SD, données de décembre 2015).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline</th> <th>1 an</th> <th>2 ans</th> <th>5 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MFx</td> <td>36 ± 18 (n=18)</td> <td>75 ± 18 (n=16)</td> <td>73 ± 24 (n=12)</td> <td>54 ± 25 (n=9)</td> </tr> <tr> <td>AMIC suturée</td> <td>44 ± 18 (n=21)</td> <td>77 ± 17 (n=16)</td> <td>80 ± 13 (n=15)</td> <td>84 ± 21 (n=16)</td> </tr> <tr> <td>AMIC collée</td> <td>47 ± 18 (n=26)</td> <td>68 ± 24 (n=21)</td> <td>84 ± 17 (n=19)</td> <td>92 ± 6 (n=14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Scores ICRS douleur, en préopératoire et à 1, 2 et 5 ans de suivi postopératoire (valeurs moyennes et SD, données de décembre 2015).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Baseline</th> <th>1 an</th> <th>2 ans</th> <th>5 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MFx</td> <td>61 ± 21 (n=17)</td> <td>15 ± 15 (n=14)</td> <td>20 ± 27 (n=10)</td> <td>31 ± 19 (n=8)</td> </tr> <tr> <td>AMIC suturée</td> <td>55 ± 21 (n=22)</td> <td>18 ± 20 (n=15)</td> <td>22 ± 27 (n=14)</td> <td>16 ± 22 (n=16)</td> </tr> <tr> <td>AMIC collée</td> <td>51 ± 22 (n=26)</td> <td>15 ± 13 (n=20)</td> <td>13 ± 23 (n=19)</td> <td>11 ± 20 (n=14)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Les résultats concernant les scores ICRS (sauf score douleur) n'étant pas renseignés sous forme de données chiffrées mais uniquement sous forme de graphiques, ils ne sont pas rapportés ici.</i></p>		Baseline	1 an	2 ans	5 ans	MFx	36 ± 18 (n=18)	75 ± 18 (n=16)	73 ± 24 (n=12)	54 ± 25 (n=9)	AMIC suturée	44 ± 18 (n=21)	77 ± 17 (n=16)	80 ± 13 (n=15)	84 ± 21 (n=16)	AMIC collée	47 ± 18 (n=26)	68 ± 24 (n=21)	84 ± 17 (n=19)	92 ± 6 (n=14)		Baseline	1 an	2 ans	5 ans	MFx	61 ± 21 (n=17)	15 ± 15 (n=14)	20 ± 27 (n=10)	31 ± 19 (n=8)	AMIC suturée	55 ± 21 (n=22)	18 ± 20 (n=15)	22 ± 27 (n=14)	16 ± 22 (n=16)	AMIC collée	51 ± 22 (n=26)	15 ± 13 (n=20)	13 ± 23 (n=19)	11 ± 20 (n=14)
	Baseline	1 an	2 ans	5 ans																																					
MFx	36 ± 18 (n=18)	75 ± 18 (n=16)	73 ± 24 (n=12)	54 ± 25 (n=9)																																					
AMIC suturée	44 ± 18 (n=21)	77 ± 17 (n=16)	80 ± 13 (n=15)	84 ± 21 (n=16)																																					
AMIC collée	47 ± 18 (n=26)	68 ± 24 (n=21)	84 ± 17 (n=19)	92 ± 6 (n=14)																																					
	Baseline	1 an	2 ans	5 ans																																					
MFx	61 ± 21 (n=17)	15 ± 15 (n=14)	20 ± 27 (n=10)	31 ± 19 (n=8)																																					
AMIC suturée	55 ± 21 (n=22)	18 ± 20 (n=15)	22 ± 27 (n=14)	16 ± 22 (n=16)																																					
AMIC collée	51 ± 22 (n=26)	15 ± 13 (n=20)	13 ± 23 (n=19)	11 ± 20 (n=14)																																					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<p>Evaluation histologique :</p> <p>Les biopsies de cartilage à 2 ans n'ont été obtenues que chez 2 patients. Le critère de jugement principal d'évaluation du remplissage de la lésion ne peut être évalué.</p> <p>Les résultats d'imagerie IRM ont été analysés à 1 an (49 patients),</p>																																								

2 ans (41 patients) et 5 ans (24 patients) postopératoires :

		MFx			AMIC collée			AMIC suturée		
		1 an (n=13)	2 ans (n=8)	5 ans (n=6)	1an (n=19)	2 ans (n=18)	5 ans (n=8)	1an (n=17)	2ans (n=15)	5 ans (n=10)
Defect filling	none	0	0	0	1	2	1	2	3	2
	1/3	3	3	3	1	3	2	2	2	1
	1/3-2/3	3	2	1	6	1	2	6	1	1
	> 2/3	7	2	2	10	12	3	6	9	6
	not evaluable	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Surface	largely uneven	4	4	3	3	2	3	6	3	3
	partially uneven	5	1	3	13	7	2	6	4	4
	smooth	4	3	0	2	7	2	2	5	1
	not evaluable	0	0	0	1	2	1	3	3	2
Integration	marginal gap up to 50%	1	2	2	0	1	3	2	1	0
	marginal gap	9	1	4	12	9	2	6	3	2
	complete	2	4	0	6	6	2	4	7	5
	not evaluable	1	1	0	1	2	1	5	4	3
Signal intensity of defect cover	inhomogeneous	9	3	5	9	5	5	10	5	7
	homogenous	4	4	1	8	10	2	5	7	1
	not evaluable	0	1	0	2	3	1	2	3	2
Bone marrow lesion	massive (> 2cm)	0	1	2	1	1	2	1	1	2
	intermediate (1-2 cm)	5	1	2	5	7	3	5	6	4
	small (< 1cm)	6	3	1	9	7	2	10	8	4
	none	1	3	1	4	3	1	1	0	0
	not evaluable	1	0	0	0	0	0	0	0	0

A 1 an postopératoire, la qualité de la surface articulaire régénérée et la couverture de la lésion étaient similaires dans les 3 groupes avec une tendance à une moindre qualité de la surface. Le nombre de lésions de la moelle osseuse était comparable dans les 3 groupes. Aucune ossification ultérieure n'a été observée.

A 2 ans postopératoires, le comblement du défaut était supérieur à 2/3 chez 21 patients (sur 33) des groupes CHONDRO-GIDE et chez 2 patients (sur 8) dans le groupe MFx. L'intégration totale ou avec un espace marginal était comparable dans les 3 groupes (5/8 dans le groupe MFx, 15/18 dans le groupe AMIC collée et 10/15 dans le groupe AMIC suturée).

A 5 ans postopératoires, le comblement du défaut était supérieur à 2/3 chez 9 patients (sur 18) des groupes CHONDRO-GIDE et chez 2 patients (sur 6) dans le groupe MFx. L'intégration totale ou avec un espace marginal était comparable dans les 3 groupes (4/6 dans le groupe MFx, 4/8 dans le groupe AMIC collée et 7/10 dans le groupe AMIC suturée).

Événements indésirables

Treize (13) événements indésirables sont rapportés chez 9 patients, aucun n'était considéré comme un événement indésirable grave au regard du protocole. Parmi ces événements, 3 sont considérés comme étant liés au traitement :

- 1 effusion postopératoire précoce (1-3 mois) est rapportée chez 3 patients, traitée avec une membrane : 2 sont considérées comme étant liées au traitement.
- 1 hématome sous-cutané d'intensité modérée

	<p>Un des événements indésirables a nécessité une chirurgie de révision avec prothèse totale de genou.</p> <p>Réinterventions : n=4</p> <ul style="list-style-type: none">- 2 greffes de chondrocytes autologues 1 an après la première intervention pour gonarthrose (n=1 groupe AMIC suturée) et tendinopathie (n=1 groupe MFX)- 1 retrait de matériel avant le suivi de 2 ans en raison d'éléments articulaires instables (groupe MFX)- 1 arthroplastie totale de genou avant le suivi à 1 an en raison de l'absence d'amélioration clinique à 9 mois postopératoire (groupe AMIC collée)
--	--