



Stratégies de prise en charge de l'arthrose de genou : innovation et évaluation médico-économique

Moustafa Naja

► To cite this version:

Moustafa Naja. Stratégies de prise en charge de l'arthrose de genou : innovation et évaluation médico-économique. Médecine humaine et pathologie. Université de Strasbourg, 2022. Français. NNT : 2022STRAJ031 . tel-04008823

HAL Id: tel-04008823

<https://theses.hal.science/tel-04008823>

Submitted on 28 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

INSERM-UNISTRA UMR 1260 : Nanomédecine régénérative

THÈSE présentée par :

Moustafa NAJA

Soutenue publiquement le 28/06/2022

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Spécialité : Sciences médicales - Recherche clinique et innovation technologique

**Stratégies de prise en charge de l'arthrose de genou :
innovation et évaluation médico-économique**

THÈSE DIRIGÉE PAR :

Anne-Marie MUSSET

PU-PH, Université de Strasbourg

EXAMINATEUR INTERNE :

Laurent ARNAUD

PU-PH, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Sylvie AZOGUI-LEVY

PU-PH, Université Paris-Cité

Jean-Noël VERGNES

PU-PH, Université de Toulouse

MEMBRE INVITÉ :

Damien OFFNER (Co-directeur)

MCU-PH, Université de Strasbourg

REMERCIEMENTS

Au Professeur Anne-Marie Musset, je vous remercie infiniment de m'avoir accordé votre confiance pour la réalisation de ce travail et pour avoir dirigé cette thèse. Soyez assurée de ma reconnaissance.

Au Professeur Damien Offner, pour m'avoir encadré dans l'élaboration de ce projet, pour ton aide, pour tes disponibilités et tes précieux conseils. Je t'adresse mes plus sincères remerciements.

Au Docteur Nadia Jessel, je te remercie de me donner l'opportunité de faire cette thèse dans ton laboratoire, aussi pour ta présence et ton aide. Sois assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Sylvie Azogui-Levy, au Professeur Jean-Noël Vergnes et au Professeur Laurent Arnaud, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude.

Au Docteur Dominique Scipioni, je te remercie infiniment pour ton aide dans la réalisation de ce travail.

Au futur Docteur Rana Smaida, pour tous ces moments partagés ensemble au laboratoire et dans le même bureau. Tu es tout simplement la meilleure amie que l'on puisse avoir.

À Hussein BH, Anas N, Julien D, Mohamad K, Marouah J, Hélène V, Pierre C, Gabriel FDG, Jacky H, Elise P, Abdelaziz A, Noura S, Hanine I, Ali M, Walaa F, Eloy SP, Mustafa T, Benjamin A, Ysia YG, Hervé J. Merci pour ces années passées à vos côtés au CRBS, merci pour votre gentillesse et votre amitié. J'espère que nous resterons en contact.

Enfin je dédie cette thèse à ma Mère, mon Père, mon Frère et ma Sœur, merci pour votre aide, votre soutien, votre présence et vos encouragements qui ont été des ingrédients précieux pour l'accomplissement de ce travail. JE VOUS AIME.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR : AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

ADSC : ADIPOSE-DERIVED STEM CELLS

AINS : ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

ANSM : AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

ATIH : AGENCE TECHNIQUE DE L'INFORMATION SUR L'HOSPITALISATION

BLOKS : BOSTON LEEDS OSTEOARTHRITIS SCORE

BM-MSC : BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS

BMAC : BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATE

BMN : BÉNÉFICE MONÉTAIRE NET

BNI : BÉNÉFICE NET INCRÉMENTIEL

BSN : BÉNÉFICE SANITAIRE NET

CAH : COMPTABILITE ANALYTIQUE HOSPITALIÈRE

CCAM : CLASSIFICATION COMMUNE DES ACTES MEDICAUX

cm : CENTIMÈTRE

CMD : CATÉGORIE MAJEURE DE DIAGNOSTICS

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

CS : CORTICOSTÉROÏDES

CSM : CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES

DCE : DISCRET CHOICE EXPERIMENT

DIM : DÉPARTEMENT D'INFORMATIONS MÉDICALES

EME : ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

ENCC : ÉTUDE NATIONALE DE COÛTS A MÉTHODOLOGIE COMMUNE

EQ-5D-5L : EUROPEAN QUALITY OF LIFE INSTRUMENT-5 DIMENSIONS - 5 LEVELS

EVA : ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE OU LA VISUAL ANALOGUE SCALE

EXB : EXTRÊMEMENT BAS

EXH : EXTRÊMEMENT HAUT

F : FEMME

FGF- β : FIBROBLAST GROWTH FACTOR

FVS : FRACTION VASCULAIRE STROMALE
GHM : GROUPE HOMOGENE DE MALADES
GHS : GROUPE HOMOGENE DE SEJOURS
GLM : GENERALIZED LINEAR MODEL
GME : GROUPES MEDICOECONOMIQUES
H : HOMME
HA : ACIDE HYALURONIQUE
HAS : HAUTE AUTORITE DE SANTE
IC : INTERVALLE DE CONFIANCE
ICER : INCREMENTAL COST-EFFECTIVENESS RATIO
IGF : INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR
IKDC : INTERNATIONAL KNEE DOCUMENTATION COMMITTEE
IL-1 : INTERLEUKIN-1
IL-1 β : INTERLEUKINE-1
IMC : INDICE DE MASSE CORPORELLE
IRM : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE
ISCT : INTERNATIONAL SOCIETY FOR CELLULAR THERAPY
K&L : KELLGREN ET LAWRENCE
KOOS : KNEE OSTEOARTHRITIS OUTCOME SCORE
LPPR : LISTE DES PRODUITS ET DES PRESTATIONS REMBOURSABLES EN SUS
DES PRESTATIONS HOSPITALIERES
MCID : MINIMAL CLINICALLY IMPORTANT DIFFERENCE
MCMC : MARKOV CHAIN MONTE CARLO
MCO : MEDECINE CHIRURGIE OBSTETRIQUE
ml : MILLILITRE
mm : MILLIMETRE
MOAKS : MAGNETIC RESONANCE IMAGING OSTEOARTHRITIS KNEE SCORE
NF κ β : NUCLEAR FACTOR KAPPA LIGHT CHAIN ENHANCER OF ACTIVATED B
CELLS
NICE : NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE
OAI : OSTEOARTHRITIS INITIATIVE
OARSI : OSTEOARTHRITIS RESEARCH SOCIETY INTERNATIONAL
OMERACT : L'OUTCOME MEASURES IN RHEUMATOLOGY CLINICAL TRIALS

OMS : ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
PMSI : PROGRAMME DE MEDICALISATION DES SYSTEMES D'INFORMATIONS
PRISMA : PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND
META-ANALYSES
PROMS : PATIENT REPORTED OUTCOME MEASURES
PRP : PLASMA RICHE EN PLAQUETTES
PTG : PROTHESE TOTALE DE GENOU
QALYs : QUALITY ADJUSTED LIFE YEARS
QOL : QUALITY OF LIFE
R² : R-SQUARED
RDCR : RATIO DIFFERENTIEL COUT-RESULTAT
RE : RATIO D'EFFICIENCE
RMSE : ROOT-MEAN-SQUARE ERROR
RSS : RESUME STANDARDISE DE SORTIE
RUM : RESUME D'UNITE MEDICALE
SE : ERREUR TYPE
SF-6D/ SF-36 / SF-12 : SHORT FORM HEALTH SURVEY
SSR : SOIN DE SUITE ET DE READAPTATION
T2A : LA TARIFICATION À L'ACTIVITÉ
TGF- β : TRANSFORMING GROWTH FACTOR
TKA : TOTAL KNEE ARTHROPLASTY
TNF- α : FACTEUR DE NECROSE TUMORALE
TTO : TIME TRADE OFF
VAS : VISUAL ANALOGUE SCALE
WOMAC : WESTERN ONTARIO ET DE MCMASTER OU WESTERN ONTARIO
AND MCMASTER UNIVERSITIES ARTHRITIS INDEX
WORMS : WHOLE ORGAN MAGNETIC RESONANCE IMAGING SCORE
 λ : SEUIL D'EFFICIENCE, D'ACCEPTABILITE

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Vue postérieure (à gauche) et antérieure (à droite) du genou

Figure 2. Les principales articulations touchées par l'arthrose diagnostiquée en radiologie avec leur taux moyen en France calculés par rapport au nombre de cas d'arthrose observés

Figure 3. Comparaison d'un tissu normal et d'un tissu arthrosique. Effets de l'arthrose sur l'articulation : dégradation des cartilage, ménisque et os sous-chondral, avec libération de débris dans le liquide synovial, développement d'ostéophytes, inflammation de la membrane synoviale et du liquide synovial, affaiblissement des ligaments, des muscles et tendons

Figure 4. Échelle Visuelle Analogique

Figure 5. Illustration des grades radiologiques de l'arthrose selon l'échelle de Kellgren et Lawrence

Figure 6. Mécanisme d'action du PRP

Figure 7. Préparation du PRP avec le protocole Arthrex

Figure 8. Rôle des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement de l'arthrose

Figure 9. Radiographie de face du genou, 1) PTG à glissement standard, 2) PTG à glissement avec quille d'extension tibiale, 3) PTG de révision

Figure 10. Le plan coût-efficacité

Figure 11. Modèle de Markov. Les transitions peuvent se faire vers des états de santé différents (flèches rectilignes) ou vers le même état de santé (flèches curvilignes)

Figure 12. Diagramme en tornade. L'importance de chaque paramètre est présentée de haut en bas. Les extrémités de chaque barre indiquent l'ICER maximum et minimum pour chaque paramètre. La ligne pointillée représente l'ICER de référence

Figure 13. Distribution des scores des dimensions de EQ-5D-5L

Figure 14. Distribution des scores d'utilités EQ-5D-5L

Figure 15. Matrice de corrélation des différentes variables

Figure 16. Relation entre les scores du WOMAC et l'EQ-5D

Figure 17. Distribution des scores d'utilités en fonction du score du WOMAC total. Les points en violets correspondent aux outliers.

Figure 18. Résultats de la régression linéaire

Figure 19. Comparaison de la performance des modèles avec RMSE

Figure 20. Graphique des résidus de l'algorithme boosting de gradient

Figure 21. Rapport d'importance des variables dans la construction du modèle et la prédiction de l'utilité

Figure 22. Analyse de sensibilité probabiliste avec 1000 itérations. Le graphique représente la dispersion des ratios coût-utilité incrémentiels obtenus pour chaque itération.

Figure 23. Courbes d'acceptabilité coût-utilité montrant la probabilité d'efficacité des injections de CSM (courbe bleue) et de la prothèse immédiate (courbe pointillée rouge) par rapport à différents seuils de consentement à payer. Les courbes d'acceptabilité des deux stratégies intègrent l'incertitude autour de tous les paramètres.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères de classification de la gonarthrose selon l'American College of Rheumatology

Tableau 2. Grades radiologiques de la gonarthrose selon Kellgren et Lawrence

Tableau 3. Décréments d'utilité de l'EQ-5D-5L pour chaque dimension et niveau de sévérité

Tableau 4. Références nationales et caractéristiques statistiques du coût moyen du GHM pour arthroplastie totale de genou de première intention

Tableau 5. Les distributions de probabilité des paramètres du modèle de décision

Tableau 6. Les caractéristiques des participants à l'étude OAI. *calculé à partir des données de l'OAI

Tableau 7. Comparaison des scores d'utilités post-CSM estimés avec la méthode de Bilbao *et al.* et avec la méthode d'apprentissage automatique

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Questionnaire WOMAC : index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs

Annexe 2. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Annexe 3. L'EQ-5D : European Quality of Life Instrument

Annexe 4. Arbre de décision de la prise en charge de la gonarthrose

Annexe 5. Validation croisée (K-Fold = 5)

Annexe 6. 1er arbre de décision généré par l'algorithme boosting de gradient

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre I. L'ARTHROSE	12
A. DÉFINITION DE L'ARTHROSE	13
B. ARTHROSE DU GENOU : GONARTHROSE	13
1. ANATOMIE DE L'ARTICULATION DU GENOU	13
2. DÉFINITION DE LA GONARTHROSE	15
C. EPIDEMIOLOGIE	15
D. FACTEURS DE RISQUES	17
E. PHYSIOPATHOLOGIE	17
F. CLASSIFICATION	18
G. CRITERES DIAGNOSTIQUES	19
1. RECOMMANDATIONS	19
2. EXAMEN CLINIQUE	21
2.1 OUTILS SPECIFIQUES	21
2.2 OUTILS GÉNÉRIQUES	23
2.3 DIFFÉRENCE MINIMALE CLINIQUEMENT IMPORTANTE	25
3. EXAMEN D'IMAGERIE	25
3.1 LA RADIOGRAPHIE	25
3.2 L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNETIQUE	27
3.3 ARTHROSCOPIE	27
H. PRISE EN CHARGE DE LA GONARTHROSE	28
1. TRAITEMENT MEDICAL NON PHARMACOLOGIQUE	28
2. TRAITEMENT MEDICAL PHARMACOLOGIQUE	29
2.1 PARACETAMOL	30
2.2 AINS	30
2.3 OPIOÏDES	30
2.4 CORTICOSTEROÏDES	31
2.5 INJECTION INTRA-ARTICULAIRE D'ACIDE HYALURONIQUE	31
2.6 THÉRAPIE CELLULAIRE	32
3. TRAITEMENT CHIRURGICAL : PROTHÈSE TOTALE DU GENOU (PTG)	39
Chapitre II. ÉCONOMIE DE LA SANTÉ	41
A. INTRODUCTION	42
1. ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE ASSOCIÉE AUX ÉTATS DE SANTÉ	43
1.1 LA VALORISATION PAR PARI STANDARD « STANDARD GAMBLE »	44
1.2 LA VALORISATION PAR TIME TRADE OFF (TTO)	44
1.3 LA VALORISATION PAR DES CHOIX DISCRETS (DCE)	44
1.4 L'ESTIMATION DES ÉCHELLES D'UTILITÉ	44

2. VALORISATION DES COÛTS	46
2.1 PERSPECTIVE OU POINT DE VUE A ADOPTER	47
2.2 HORIZON TEMPOREL ET ACTUALISATION	47
2.3 IDENTIFICATION DES COÛTS.....	48
2.4 COÛTS HOSPITALIERS	48
3. PROGRAMME DE MEDICALISATION DES SYSTEMES D'INFORMATIONS (PMSI)	49
3.1 LE FINANCEMENT LIÉ A L'ACTIVITÉ.....	49
3.2 LE RESUMÉ D'UNITÉ MEDICALE.....	49
3.3 LE RÉSUMÉ STANDARDISÉ DE SORTIE	50
3.4 ÉTUDE NATIONALE DE COÛTS A METHODOLOGIE COMMUNE (ENCC)	52
4. INTERPRÉTATIONS DES RÉSULTATS	53
4.1 RATIO COÛT-RESULTAT	53
4.2 BÉNÉFICE NET INCRÉMENTIEL.....	56
4.3 PROBABILITÉ D'EFFICIENCE ET COURBE D'ACCEPTABILITÉ	56
5. MODÈLES DE DÉCISION : MODÈLE DE MARKOV	57
5.1 ANALYSE DU MODÈLE DE MARKOV.....	59
6. MÉTA-ANALYSE.....	62
6.1 META-ANALYSE BAYESIENNE.....	64
 Chapitre III. OBJECTIFS.....	 66
 Chapitre IV. REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE.....	 69
 Chapitre V. ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE.....	 94
A. PRP VS PTG.....	95
B. CSM VS PTG.....	116
1. MODELISATION DE LA RELATION ENTRE LE WOMAC ET L'EQ-5D	117
2. IDENTIFICATION DES PARAMÈTRES DU MODÈLE	125
3. RÉSULTATS.....	126
3.1 ANALYSE DE SENSIBILITÉ PROBABILISTE.....	127
 Chapitre VI. CONCLUSIONS.....	 129
 Chapitre VII. PERSPECTIVES	 131
 Chapitre VIII. ANNEXES.....	 134
 Chapitre IX. BIBLIOGRAPHIE	 144
 Chapitre X. LISTE DES ARTICLES ET COMMUNICATIONS	 155

CHAPITRE I. L'ARTHROSE

A. DÉFINITION DE L'ARTHROSE

L'arthrose ou ostéoarthrite est une maladie chronique caractérisée par une dégénérescence progressive du cartilage articulaire, qui s'étend à toutes les autres composantes de l'articulation, notamment la membrane synoviale, l'os sous-chondral, la capsule et les ligaments. La définition de l'arthrose selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la suivante :

« L'arthrose est la résultante de phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être provoqué par de multiples facteurs : génétiques, congénitaux, métaboliques ou traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation diarthrodiale et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral associée à la formation d'ostéophytes et de géodes. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale » (1).

L'arthrose se caractérise donc par une modification phénotypique et métabolique des cellules cartilagineuses : les chondrocytes, entraînant un déséquilibre entre l'anabolisme et le catabolisme au profit du catabolisme.

B. ARTHROSE DU GENOU : GONARTHROSE

1. ANATOMIE DE L'ARTICULATION DU GENOU

Le genou est une articulation complexe connue comme étant la plus grande articulation du corps humain qui peut supporter 3 à 4 fois son poids. Afin d'assurer ses fonctions, le genou a la particularité de bouger selon 3 axes de rotation : la flexion-extension, l'adduction-abduction et la rotation interne-externe. Il est composé à la fois d'os, de cartilages, de ménisques, de ligaments et de muscles.

Le genou est constitué de 4 os : le fémur, le tibia, la rotule (ou patella) et le péroné (ou fibula). Le cartilage recouvre l'extrémité du fémur, le dessus du tibia et la face postérieure de la patella et il permet aux os de l'articulation de glisser avec le moins de frottement possible et ainsi permettre le bon fonctionnement de l'articulation (Figure 1). Le cartilage recouvre les zones de frottement de l'articulation sur une épaisseur de 3 à 4 mm en moyenne. La cavité articulaire du genou est recouverte d'une membrane synoviale qui secrète le liquide synovial permettant ainsi la lubrification de l'articulation.

Les ménisques sont des fibrocartilages qui ont un rôle stabilisateur et d'amortisseur du genou entre le fémur et le tibia. Les ligaments sont des structures essentielles dans la stabilité du genou, ils sont constitués de tissu conjonctif fibreux très solide, ils permettent le maintien des os entre eux. Enfin, les tendons sont des structures fibreuses assez rigides qui permettent de relier les muscles aux os et transmettent la force de contraction du muscle à l'articulation permettant le mouvement de l'articulation.

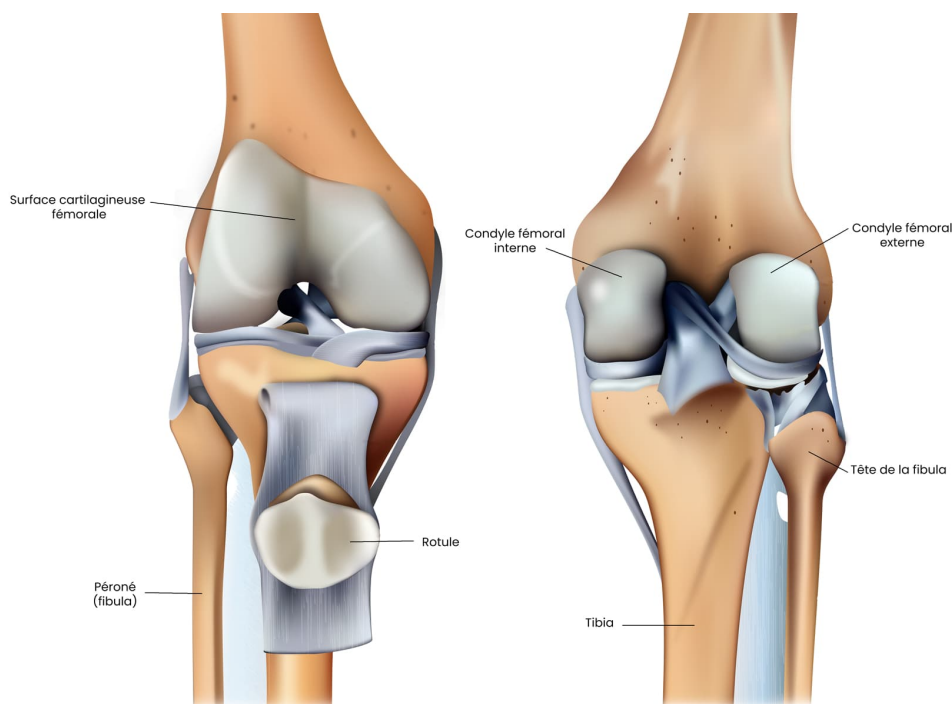


Figure 1. Vue postérieure (à gauche) et antérieure (à droite) du genou (2)

Le genou est une articulation qui se décompose en deux sous-unités fonctionnelles malgré son unique cavité articulaire :

- L'articulation fémoro-patellaire est l'articulation entre l'extrémité inférieure du fémur et la face postérieure de la rotule.
- L'articulation fémoro-tibiale est une articulation double qui relie l'extrémité inférieure du fémur comprenant deux condyles à l'extrémité supérieure du tibia.

2. DÉFINITION DE LA GONARTHROSE

L'arthrose du genou, ou gonarthrose, est une détérioration du cartilage des articulations qui permettent les mouvements du genou par le glissement des surfaces cartilagineuses. Dans la majorité des cas, elle affecte l'articulation fémoro-tibiale. Toutefois, elle peut aussi affecter l'articulation fémoro-patellaire. Enfin, il existe quelques cas où les deux articulations sont touchées simultanément (3).

L'arthrose du genou est une véritable maladie qui impacte la vie quotidienne des personnes atteintes. Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont les douleurs et les limitations fonctionnelles dues au gonflement et/ou à la raideur du genou. A cela s'ajoute d'autres symptômes comme une déformation progressive (en genou varum ou genou valgum) et une diminution de l'espace compris entre le fémur et le tibia, allant jusqu'au contact entre les deux (pincement de l'interligne articulaire). Ces symptômes peuvent entraîner un isolement social et un syndrome dépressif chez les personnes les plus touchées (4). L'arthrose est donc responsable d'une diminution de la qualité de vie des personnes atteintes, affectant l'une ou plusieurs de ses dimensions (5).

C. EPIDEMIOLOGIE

L'arthrose est la maladie articulaire la plus fréquente. La fréquence de l'arthrose dans la population générale est très variable suivant l'articulation atteinte, l'âge, le sexe et la zone géographique. En France, la prévalence de l'arthrose a été estimée à 17 % dans la population générale, soit près de 10 millions de Français. Les estimations prévoient une tendance à la hausse avec 23 % de la population touchées par l'arthrose en 2030 (6,7). L'incidence de l'arthrose augmente avec l'âge, de façon significative après 50 ans, et se stabilise après 80 ans. L'incidence est de 3% chez les sujets de moins de 45 ans, elle monte à 65 % chez les sujets de

plus de 65 ans et 80 % chez les sujets plus de 80 ans (8). L'arthrose est significativement plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un sex-ratio F/H = 1,96 dans une étude en population française avec une moyenne d'âge de 66,2 ans (9).

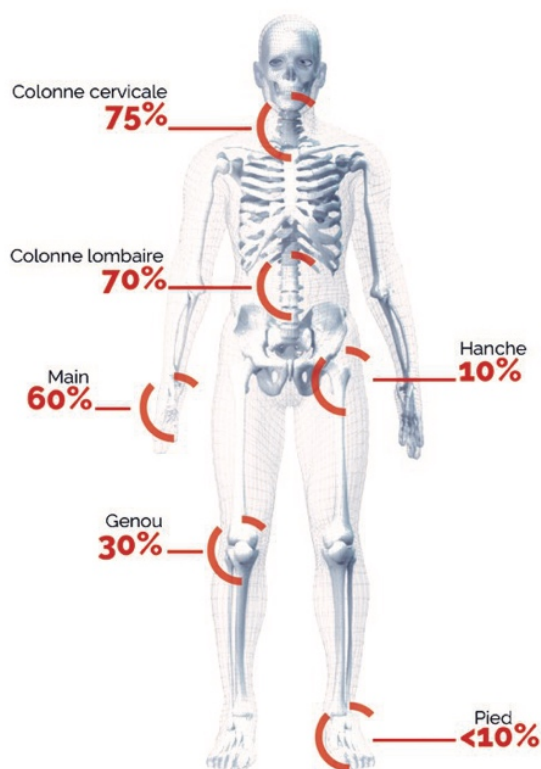


Figure 2. Les principales articulations touchées par l'arthrose diagnostiquée en radiologie avec leur taux moyen en France calculés par rapport au nombre de cas d'arthrose observés (10)

L'arthrose peut toucher toutes les articulations. Le genou est la localisation la plus fréquente de l'arthrose des membres inférieurs (Figure 2). L'arthrose fémoro-tibiale est la plus fréquente et représente 45 à 50 % des cas tandis que l'arthrose fémoro-patellaire représente 35 % des cas (9). La prévalence standardisée de l'arthrose du genou est de 4,7% chez l'homme et de 6,6% chez la femme dans une étude en population française menée dans 6 régions entre 2007 et 2009 (3). Cette maladie concerne 30% des personnes de 65 à 75 ans (11). La part de ces patients qui se plaignent essentiellement de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle caractérisée par une limitation dans la vie quotidienne représente 81,5% (6).

D. FACTEURS DE RISQUES

Les causes exactes de l'arthrose ne sont pas encore parfaitement identifiées. L'arthrose est un processus résultant d'une combinaison de facteurs locaux (traumatisme et exercice), systémiques (obésité, alimentation), mécaniques, tissulaires, cellulaires et biochimiques.

Les principaux facteurs associés à l'apparition des symptômes de l'arthrose du genou sont : l'obésité (odds ratio = 2,66), le sexe féminin (odds ratio = 1,68) et les traumatismes antérieurs (odds ratio = 2,83) (12).

Certains peuvent être corrigés comme la perte du poids, d'autres sont incontournables comme l'âge, le genre et la prédisposition génétique (8,13).

E. PHYSIOPATHOLOGIE

Le cartilage est un tissu ni vascularisé, ni innervé de surface blanche, un peu translucide chez l'adulte. La nutrition du cartilage se fait par imbibition à partir du liquide synovial et de l'os sous-chondral. Le cartilage le plus épais est celui de l'articulation fémoro-patellaire (avec une épaisseur de l'ordre de 6-7 mm), dans le compartiment fémoro-tibial, l'épaisseur est de l'ordre de 5-6 mm (14,15).

Le cartilage est composé d'un seul type de cellules, les chondrocytes, une cellule différenciée ne se multipliant que peu ou pas, entourée d'une matrice extracellulaire comprenant deux grands composants : les fibres de collagène de type II et les agrégats de protéoglycanes.

En situation normale, le chondrocyte maintient un équilibre dynamique entre la synthèse et la dégradation des protéines structurales de la matrice. Cette homéostasie est assurée par de nombreuses cytokines, en particulier l'interleukine-1(IL-1 β), le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et les facteurs de croissance tels que le transforming growth factor (TGF- β), le fibroblast growth factor (FGF- β), l'Insulin-like growth factor (IGF) (16).

L'arthrose est le résultat d'un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage. Les chondrocytes sont activés dans un premier temps par un stress traumatique ou inflammatoire et secrètent des enzymes (métalloprotéases) qui vont dégrader la matrice, déplaçant l'équilibre en faveur du catabolisme. Dans un deuxième temps, ces chondrocytes rentrent en apoptose, aboutissant à une diminution de leur nombre total. Une érosion et une fissuration apparaissent

initialement dans la couche superficielle du cartilage, et progressent au fil du temps vers les couches profondes, entraînant éventuellement de larges lésions cliniquement observables.

L'altération du cartilage impacte l'os sous-chondral avec une excroissance osseuse en périphérie de l'articulation (ostéophyte) et, dans les stades avancés de la maladie, une densification osseuse (sclérose) (17). La dégradation du cartilage se traduit également par la libération de fragments dans la cavité articulaire, provoquant une inflammation de la membrane synoviale, ainsi qu'une augmentation de la production du liquide synovial induisant un épaissement de la capsule articulaire (Figure 3) (17,18).

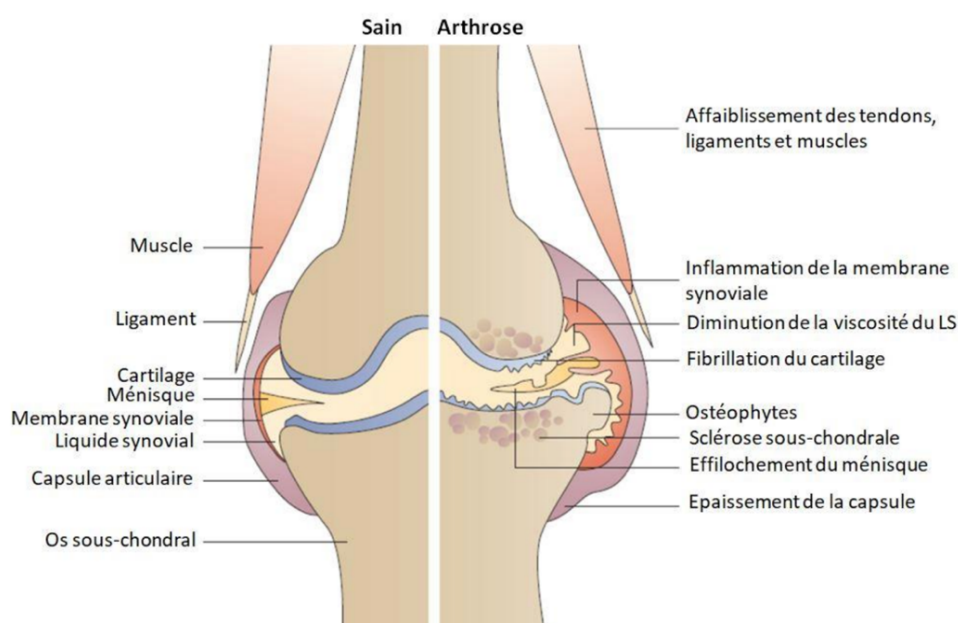


Figure 3. Comparaison d'un tissu normal et d'un tissu arthrosique. Effets de l'arthrose sur l'articulation : dégradation des cartilage, ménisque et os sous-chondral, avec libération de débris dans le liquide synovial, développement d'ostéophytes, inflammation de la membrane synoviale et du liquide synovial, affaiblissement des ligaments, des muscles et tendons (18)

F. CLASSIFICATION

On peut distinguer les arthroses primitives et les arthroses secondaires :

- S'il n'existe pas de lésion préexistante de l'articulation, on parle d'arthrose « primitive ». L'arthrose primitive peut être favorisée par certains facteurs comme

l'âge, la surcharge mécanique de l'articulation ou aussi les anomalies du métabolisme comme le diabète. Il peut exister également une prédisposition familiale (19).

- Si l'arthrose survient sur une articulation fragilisée par des lésions ou une maladie du cartilage, on parle d'arthrose « secondaire ». L'arthrose peut être secondaire à un traumatisme de l'articulation, comme une atteinte d'un ménisque ou d'un ligament croisé du genou ou une maladie inflammatoire articulaire qui aurait abîmé une articulation (19).

G. CRITERES DIAGNOSTIQUES

1. RECOMMANDATIONS

Les critères les plus communément utilisés pour identifier les sujets avec une arthrose sont ceux de l'American College of Rheumatology (ACR) (20). Le diagnostic repose sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques (Tableau. 1).

<i>Critères</i>	Critères cliniques et biologiques	Critères cliniques et radiologiques	Critères cliniques
	<i>Douleur au genou et au moins 5 des 9 critères suivants</i>	<i>Douleur du genou et au moins 1 des 3 critères suivants</i>	<i>Douleur au genou et au moins 3 des 6 critères suivants</i>
	▪ Age > 50 ans ▪ Raideur matinale < 30 minutes ▪ Crépitement ▪ Douleur osseuse périarticulaire à l'examen ▪ Hypertrophie osseuse articulaire ▪ Absence de chaleur locale à la palpation ▪ VS < 40mm à la première heure ▪ Facteur rhumatoïde < 1:40 ▪ Liquide synovial mécanique	▪ Age > 50 ans ▪ Raideur matinale < 30 minutes ▪ Crépitements et présence d'ostéophytes à la radiographie du genou	▪ Age > 50 ans ▪ Raideur matinale < 30 minutes ▪ Crépitements ▪ Douleur osseuse périarticulaire à l'examen ▪ Hypertrophie osseuse périarticulaire ▪ Absence de chaleur locale à la palpation

Tableau 1. Critères de classification de la gonarthrose selon l'American College of Rheumatology

2. EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique comporte l'examen physique et un interrogatoire du patient. Il est réalisé à l'aide d'outils : questionnaires, scores, indices. Plusieurs domaines peuvent être évalués comme la douleur, l'invalidité fonctionnelle, la mobilité articulaire, l'appréciation globale de l'activité ou de la sévérité de la maladie, la qualité de vie, le recours à la chirurgie, etc.

Une liste a été proposée par l'Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) et permet de classer ces domaines par ordre d'importance dans le cadre des essais cliniques sur l'arthrose (21). Les domaines les plus importants selon l'OMERACT sont la douleur, l'évaluation globale et la fonction.

Différents outils spécifiques ont été développés pour évaluer la sévérité des symptômes de l'arthrose. Ces outils sont souvent sous la forme d'auto-questionnaires appelés PROMs (Patient Reported Outcome Measures).

2.1 OUTILS SPECIFIQUES

2.1.1 ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE POUR LA DOULEUR

L'échelle visuelle analogique (EVA) ou la visual analogue scale (VAS) en anglais est une échelle d'auto-évaluation considérée comme étant la plus utilisée et la plus fiable pour évaluer la sévérité de la douleur chronique et aiguë.

Elle se présente sous la forme d'une réglette à 2 faces dotée d'un curseur glissant. On propose au sujet de déplacer le curseur entre "Absence de douleur" et "Douleur extrême" (ou parfois "Douleur maximale imaginable").

La face arrière de cette réglette contient en plus une graduation de 0 à 100 mm (ou parfois de 0 à 10 cm) destinée à l'évaluateur qui lui permet de transformer l'expression qualitative de la douleur en une grandeur mesurable quantitative (Figure 4).

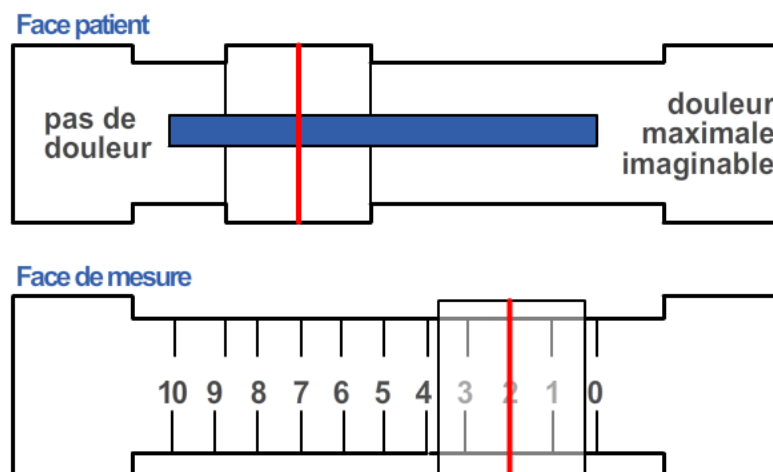


Figure 4. Échelle Visuelle Analogique

2.1.2 WESTERN ONTARIO AND MCMASTER UNIVERSITIES ARTHRITIS INDEX (WOMAC)

L'indice des universités de Western Ontario et de McMaster ou Western Ontario and McMaster universities arthritis index (WOMAC) en anglais, est un auto-questionnaire spécifique symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs. Le WOMAC est un outil validé et largement utilisé qui permet de renseigner sur l'état du genou en notant la sévérité des symptômes du patient et de ses limitations physiques.

Le WOMAC est composé de 24 éléments répartis en 3 domaines ou sous-échelles : la douleur (avec 5 questions et un score allant de 0 à 20 points au maximum), la raideur de l'articulation (avec 2 questions scorées sur 8 points) et la fonction physique (17 questions, 0-68 points) (Annexe 1).

Chaque question est notée à l'aide soit d'une échelle de Likert avec 5 réponses possibles (nulle = 0 ; minime = 1 ; modérée = 2 ; sévère = 3 ; extrême = 4), soit une échelle visuelle analogique de 0-100 mm ou 0-10 cm.

Il est possible de calculer les scores dans chaque domaine ou pour l'ensemble du WOMAC. La somme des scores pour les trois domaines donne le score total WOMAC allant de 0 à 240 en utilisant l'échelle EVA 0-10, de 0 à 2400 en utilisant l'échelle EVA 0-100 ou de 0 à 96 en utilisant l'échelle de Likert qui est la plus utilisée. Un score élevé est associé à une douleur et un handicap élevé.

2.1.3 KNEE OSTEOARTHRITIS OUTCOME SCORE

Le questionnaire Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) est utilisé chez les patients les plus jeunes ou plus dynamiques. Cet outil est dérivé du WOMAC et la principale différence entre le KOOS et le WOMAC est l'inclusion de nouveaux domaines : la qualité de vie et la fonction dans les activités sportives et récréatives.

Ce score comprend donc cinq sous-échelles (Annexe 2) :

- La douleur avec 9 questions et un score allant de 0 à 36 points,
- Les symptômes (7 questions, 0-28 points),
- Activités de la vie quotidienne (17 questions, 0-68 points),
- La fonction dans des activités sportives et récréatives (5 questions, 0-20 points)
- La qualité de vie (4 questions, 0-16 points)

Le KOOS comporte donc 42 items répartis sur les 5 domaines évalués. Les patients répondent à chaque item en fonction de l'état de leur genou au cours de la semaine précédente sur des échelles de Likert à 5 points (0-4).

2.1.4 INTERNATIONAL KNEE DOCUMENTATION COMMITTEE (IKDC)

Le questionnaire IKDC est un auto-questionnaire spécifique au genou utilisé pour mesurer le degré de sévérité de 3 dimensions : symptômes, fonction, et activité sportive dans l'atteinte du genou. L'IKDC correspond à une évaluation subjective qui attribue au patients un score mesurant la fonction du genou d'un point de vue global sur une échelle allant de 0 à 100.

2.2 OUTILS GÉNÉRIQUES

L'instrument générique est conçu afin de pouvoir être utilisé quelle que soit la pathologie ou la population et a ainsi pour objectif de produire une métrique permettant de comparer les conséquences des différentes pathologies sur le bien-être et la qualité de vie des individus.

2.2.1 EQ-5D : EUROPEAN QUALITY OF LIFE INSTRUMENT

C'est un instrument non spécifique à l'arthrose et aux membres inférieurs qui a été développé dans le but de construire un questionnaire de qualité de vie très compact pouvant être administré très rapidement. L'EQ-5D est recommandé par de nombreuses agences de santé (le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en Grande-Bretagne et la Haute Autorité de Santé (HAS) en France), il comporte cinq dimensions évaluée chacune par trois niveaux (EQ-5D-3L) ou cinq niveaux (EQ-5D-5L) de sévérité mesurant l'intensité de la douleur, l'anxiété, les incapacités liées à la mobilité et à l'autonomie, et l'intensité des désavantages sociaux. La version à 5 niveaux de sévérité (aucun = 1 ; léger = 2 ; modérée = 3 ; sévère = 4 ; extrême = 5) est plus sensible surtout aux états de santé les moins dégradés (Annexe 3).

La combinaison des cinq dimensions et des cinq niveaux de sévérité permet de distinguer 3 125 états de santé possibles et forment une description globale de l'état de santé de la personne. Cette description est ensuite convertie en une valeur, un score dit « score d'utilité » qui représente la qualité de vie liée à la santé d'une personne dans cet état de santé.

2.2.2 SF-36 : SHORT FORM HEALTH SURVEY

Le SF-36 est un questionnaire de qualité de vie fondé sur 36 questions regroupées en 8 dimensions. Il existe également une version plus compacte à 12 questions, le SF-12.

Le SF-6D est un instrument abrégé du SF-36 réduit à 6 dimensions. Le SF-6D peut être utilisé pour valoriser les états de santé en utilités.

Il existe une grande similitude dans les dimensions du SF-6D et de l'EQ-5D mais avec une dimension supplémentaire sur les désavantages sociaux dans le SF-6D et un plus grand nombre de niveaux de sévérité dans la plupart des dimensions. Le SF-6D définit ainsi 18 000 états de santé.

A partir des réponses à un questionnaire du SF-36 ou du SF-12, il est possible de reconstituer un état de santé décrit par l'instrument SF-6D sous la forme d'une combinaison d'items des 6 dimensions.

2.3 DIFFÉRENCE MINIMALE CLINIQUEMENT IMPORTANTE

Une différence minimale cliniquement importante (Minimal Clinically Important Difference – MCID) est la plus petite différence que les patients considèrent comme importante. Elle se traduit par la plus petite différence de score perçue de manière significative par le patient. Elle peut être déterminée de différentes manières (22) :

1. **Méthode Delphi** : En demandant l'avis d'un panel d'experts soumis ensuite à l'ensemble des membres jusqu'à l'obtention d'un consensus pour une valeur précise.
2. **Méthode Anchor** : Par une évaluation qualitative des propres réponses des patients en posant la question suivante : « *considérez-vous que votre état de santé actuel vous satisfait ?* » (23).
3. **Méthode statistique** : Elle est basée soit sur une distribution des résultats pour un critère en utilisant l'écart-type, soit selon une méthode corrélative par rapport à une mesure de référence. L'OMERACT recommande l'utilisation de la méthode corrélative comme méthode de référence (24).

3. EXAMEN D'IMAGERIE

3.1 LA RADIOGRAPHIE

La radiographie est l'examen radiologique le plus utilisé comme « bio-marqueur » dans la recherche de l'arthrose. Les avantages de la radiographie sont son faible coût et sa simplicité. Le score de Kellgren et Lawrence (K&L) est un index composite prenant en compte à la fois les ostéophytes et le pincement de l'interligne articulaire (Figure 5) objectivables à la radiographie. Cette classification comporte 4 grades : arthrose douteuse, minime, modérée et sévère (25). La progression est définie comme une augmentation du score (Tableau 2).

<i>Stades radiologiques de la gonarthrose</i>		Description
Grade 0	Radiographie normale	Articulation saine
Grade 1	Ostéophyte de signification douteuse	Arthrose douteuse
Grade 2	Ostéophyte net sans modification de l'interligne articulaire	Arthrose minime
Grade 3	Ostéophyte net et diminution de l'interligne articulaire	Arthrose modérée
Grade 4	Pincement sévère de l'interligne articulaire et sclérose de l'os sous-chondral	Arthrose sévère

Tableau 2. Grades radiologiques de la gonarthrose selon Kellgren et Lawrence (25)

Le système de classification de Kellgren & Lawrence est le plus largement utilisé mais il présente plusieurs limites :

- Il s'agit d'une classification radiologique (et donc anatomique), sans rapport avec la symptomatologie.
- Elle ne peut servir à suivre l'évolution anatomique de l'arthrose, car trop peu sensible au changement.
- Elle ne tient pas compte des formes de gonarthroses avec pincement sans ostéophytose.

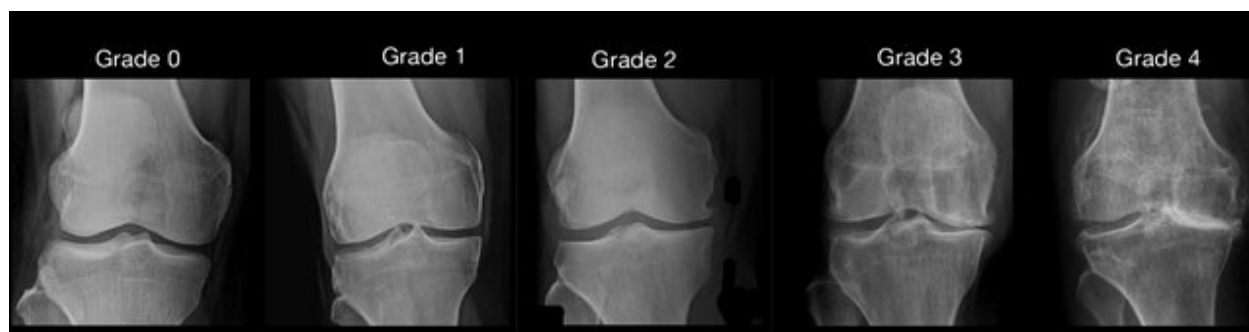


Figure 5. Illustration des grades radiologiques de l'arthrose selon l'échelle de Kellgren et Lawrence (26)

3.2 L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNETIQUE

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet une approche globale tridimensionnelle de l'articulation arthrosique par rapport à la radiographie standard. L'IRM est plus coûteuse et plus irradiante mais elle permet une visualisation et une évaluation directe du cartilage ainsi que de tous les composants anatomiques péri articulaires atteints (os, ménisque, synoviale, ligaments, etc.).

L'évaluation par IRM est basée sur une classification multicritère de l'articulation du genou qui incorpore plusieurs items : intégrité du cartilage articulaire, œdème osseux anormal, kyste osseux subarticulaire, attrition osseuse subarticulaire, ostéophytes marginaux, intégrité méniscale médiale et latérale, intégrité des ligaments croisés antérieur et postérieur, intégrité des ligaments collatéraux médial et latéral, corps étranger intra articulaire, bursite périarticulaire.

De multiples scores semi-quantitatifs d'IRM ont été développés pour évaluer les lésions dégénératives du cartilage et de l'os sous-chondral. Le score peut être compté soit par région du genou et s'appelle : the Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) (27), soit par lésion arthrosique élémentaire, notamment l'œdème de l'os sous-chondral et les lésions cartilagineuses : the Boston Leeds Osteoarthritis Score (BLOKS) (28), soit selon un système mixte plus récent qui est le Magnetic Resonance Imaging Osteoarthritis Knee Score (MOAKS) (29).

3.3 ARTHROSCOPIE

L'arthroscopie est un acte chirurgical qui sert à diagnostiquer ou soigner les lésions articulaires dans l'arthrose du genou grâce à l'utilisation d'instruments miniaturisés de haute précision. Elle permet de visualiser l'intérieur d'une articulation avec une mini-caméra, en pratiquant une ou plusieurs minuscules incisions de 3 mm environ. La caméra est reliée à un écran de contrôle sur lequel seront visionnés les principaux éléments de l'articulation.

Le système de classification Outerbridge a été développé pour mesurer le degré de dégradation du cartilage articulaire. L'Outerbridge est un instrument simple basé sur la visualisation directe du cartilage. Le système attribue un grade de 0 à IV (30):

- **Grade 0** : Cartilage normal
- **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

Une limitation que présente le système Outerbridge est que les stades II et III ne tiennent pas compte de la profondeur des lésions.

H. PRISE EN CHARGE DE LA GONARTHROSE

L'évolution de la gonarthrose est très progressive et non réversible, s'étalant généralement sur plusieurs années mais pouvant évoluer vers la destruction articulaire en quelques mois surtout chez la femme âgée (arthropathie destructrice rapide) (31).

Les traitements actuels ne permettent pas d'en guérir mais il est possible de ralentir l'évolution de l'arthrose du genou par des mesures de prise en charge médicales (hygiéno-diététiques, médicaments, rééducation, etc.) dans le but de préserver au mieux l'intégrité fonctionnelle de l'articulation, et de soulager les symptômes notamment la douleur. Si toutefois le patient ne répond pas à ce traitement, le recours à la chirurgie pour la pose d'une prothèse est jugé nécessaire (32) (Annexe 4).

1. TRAITEMENT MEDICAL NON PHARMACOLOGIQUE

Il consiste à proposer une série des recommandations dans le but de faire diminuer les contraintes s'exerçant sur l'articulation :

- **Gestion du poids**

Le risque relatif de progression de l'arthrose est accru pour les IMC élevés comparativement au poids normal. Une perte de poids impliquant une prise en charge diététique est donc recommandée (33).

- **Activité physique**

Il s'agit d'encourager le patient à réaliser une activité physique régulière à la hauteur de 30 minutes 5 jours par semaine avec des exercices de type cardiovasculaires et/ou contre résistance terrestres (marche, vélo), des exercices de contrôle neuromusculaire (yoga, tai-chi). Pour les arthroses avancées, des exercices aquatiques (la natation, l'aquaforme) sont envisageables.

- **Appareils fonctionnels**

Il est possible d'aider le patient à la marche si besoin à l'aide d'une canne et de chaussures absorbant les chocs (semelles intérieures en gel ou en silicone). Une attelle de décharge du genou peut être utile chez les patients pour lesquels un côté de l'articulation est moins touché que l'autre.

- **Protection articulaire**

Elle a pour but de diminuer le risque de traumatisme en éduquant le patient à réduire l'effort nécessaire pour faire une tâche en utilisant des gadgets, des équipements d'économie d'effort et éviter de soulever des objets lourds. Il est important aussi de garder les articulations en position sûre/neutre en évitant par exemple de s'accroupir et de s'agenouiller.

2. TRAITEMENT MEDICAL PHARMACOLOGIQUE

Il existe actuellement toute une palette de traitements pharmacologiques pour traiter l'arthrose de genou. Cependant, il existe des traitements dont l'efficacité a été prouvée comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques et les corticostéroïdes et sont donc recommandés par les sociétés savantes comme l'OARSI (Osteoarthritis Research Society International) (34).

2.1 PARACETAMOL

Le paracétamol est un antalgique recommandé en première intention pour soulager les douleurs liées à la gonarthrose. Il peut être pris à la dose de 1g, au maximum 4 fois par jour avec 6h d'intervalle, mais uniquement sur prescription médicale. Le paracétamol est habituellement bien toléré. Néanmoins, un surdosage peut être toxique pour le foie.

2.2 AINS

- AINS topiques :

Le recours aux AINS topiques se fait en complément du paracétamol pour soulager la douleur liée à l'arthrose du genou. Dans cette indication leur efficacité a été démontrée à court terme (35). Ils ont l'avantage d'agir rapidement et de diffuser faiblement dans le sang, ce qui limite le risque d'effets indésirables (34,36).

- AINS oraux :

Les AINS par voie orale sont eux prescrits en seconde intention en cas d'inefficacité du paracétamol. Leur utilisation se fait sur une courte durée (10 jours) et à dose minimale efficace, en raison de leurs effets indésirables auxquels les personnes âgées sont particulièrement sensibles, notamment des troubles digestifs, cardiovasculaires et rénaux (34,36).

2.3 OPIOÏDES

Les opioïdes faibles sont disponibles seuls ou, plus souvent, en association avec un autre antalgique, notamment le paracétamol. Le tramadol est recommandé dans les cas d'arthrose du genou. Les opioïdes autres que le tramadol (oxycodone orale, buprénorphine transdermique, tapentadol oral, codéine orale etc.) soulagent moins la douleur et présentent cependant plus d'effets indésirables (37). Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, sédation, vertiges et constipation.

2.4 CORTICOSTEROÏDES

Les corticostéroïdes sont des médicaments dérivés de la cortisone, une hormone sécrétée par les glandes surrénales. C'est un traitement en seconde intention associé à un traitement antalgique indiqué dans le traitement des poussées inflammatoires douloureuses. Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes permettent de soulager les douleurs de l'arthrose du genou en diminuant les signes caractéristiques de la réaction inflammatoire (chaleur, rougeur et gonflement) (34,36) par inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéases (38) et par inhibition des cellules inflammatoires. Les injections doivent être pratiquées seulement par un médecin expérimenté et dans des règles d'asepsie strictes.

2.5 INJECTION INTRA-ARTICULAIRE D'ACIDE HYALURONIQUE

Le traitement par injection intra-articulaire d'acide hyaluronique ou viscosupplémentation est devenu une pratique couramment utilisée dans la prise en charge de la gonarthrose et ceci, malgré de nombreuses controverses.

L'acide hyaluronique est une macromolécule polysaccharidique produite naturellement par le corps humain. Il est synthétisé par la membrane synoviale et représente le principal constituant du liquide synovial où sa concentration est élevée. L'acide hyaluronique est responsable des propriétés viscoélastiques du liquide synovial dans l'articulation saine et agit comme lubrifiant indispensable au glissement normal du cartilage et dont l'élasticité protège et nourrit ce dernier. Dans la gonarthrose, l'acide hyaluronique est dégradé, son poids moléculaire baisse et donc sa concentration diminue ce qui entraîne une réduction des propriétés de lubrification et de protection du liquide synovial. Ce changement contribue à la dégradation du cartilage due aux contraintes mécaniques s'exerçant sur l'articulation. Le bénéfice clinique de la viscosupplémentation est donc le résultat de 2 mécanismes : l'amélioration des qualités viscoélastiques du liquide articulaire et le rétablissement de l'homéostasie intra-articulaire en induisant une synthèse endogène d'acide hyaluronique (39). Les effets indésirables liés à la viscosupplémentation sont rares, le plus fréquent correspond à une douleur passagère et généralement modérée au point d'injection.

On distingue 3 catégories d'acides hyaluroniques en fonction de leur poids moléculaire (40):

- Solubles de faible poids moléculaire, 0.5 à 2.7 millions de Dalton
- Haut poids moléculaire jusqu'à 6 millions de Dalton
- Gel ayant un poids moléculaire de 90 millions de Dalton.

En France, l'acide hyaluronique n'est plus remboursé par la Sécurité Sociale depuis le 1er décembre 2017 (41). La décision de dérembourser l'acide hyaluronique repose sur les avis de la Commission Nationale d'évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) de la Haute Autorité de la Santé (HAS). Parmi les principaux éléments pris en compte par les experts de la CNEDIMTS pour justifier le déremboursement de la viscosupplémentation figurent notamment les recommandations internationales des sociétés savantes ainsi que les conclusions de l'ensemble des méta-analyses sur l'efficacité de ces injections (42).

2.6 THERAPIE CELLULAIRE

Les thérapies cellulaires sont des produits cellulaires ou tissulaires, allogéniques ou autologues, à finalité thérapeutique. De nombreuses recherches sont en cours en France en Europe et dans le monde dans le but d'évaluer et de développer de nouveaux produits. Ces préparations ne sont pas considérées comme des médicaments, mais ce sont des produits de santé réglementés en France sous la compétence de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (43).

2.6.1 PLASMA RICHE EN PLAQUETTES

En France, le cadre réglementaire du PRP autologue est encore mal défini. Les préparations à base de PRP sont décrites dans la loi relative à la bioéthique et dans l'ordonnance d'Avril 2007 comme étant « un produit sanguin labile exclusivement d'usage autologue et extemporané relevant d'une activité de soin ». L'utilisation du PRP est donc autorisée en France seulement à des fins thérapeutiques, en usage autologue et de manière extemporanée (44,45). Comme pour l'acide hyaluronique, le traitement par PRP n'est pas actuellement pris en charge par l'assurance maladie.

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est du plasma sanguin enrichi en plaquettes par une centrifugation. Le PRP, qui est obtenu à partir du propre sang du patient (sang autologue), contient différents facteurs de croissance et des cytokines supposées stimuler l'anabolisme cellulaire et la régénération de certains tissus lésés. Le plasma est un sérum contenant des protéines et des facteurs de coagulation. Les plaquettes sont des cellules anucléées et contenant des microtubules, de mitochondries et des granules.

Les plaquettes contiennent différents types de granules qui remplissent différentes fonctions, notamment les granules alpha, qui sont les plus courantes. Ces granules alpha synthétisent, stockent et libèrent des facteurs de croissance impliqués dans l'hémostase et la réparation tissulaire.

Au niveau du chondrocyte, le PRP a une action inhibitrice sur les récepteurs de cytokines pro inflammatoires (IL-1), sur l'expression des médiateurs du stress cellulaire (NFκB), et sur l'expression des métalloprotéinases (46). Au niveau de l'ostéoblaste, les facteurs de croissance vont stimuler la prolifération des ostéoblastes, inhiber la formation des ostéoclastes et stimuler la régénération de l'os. Au niveau du synoviocyte, ces facteurs de croissance vont stimuler la production de collagène. Enfin, au niveau de la matrice extra-cellulaire le PRP va contribuer à renforcer la matrice contre le processus de dégradation enzymatique lié à l'arthrose (47).

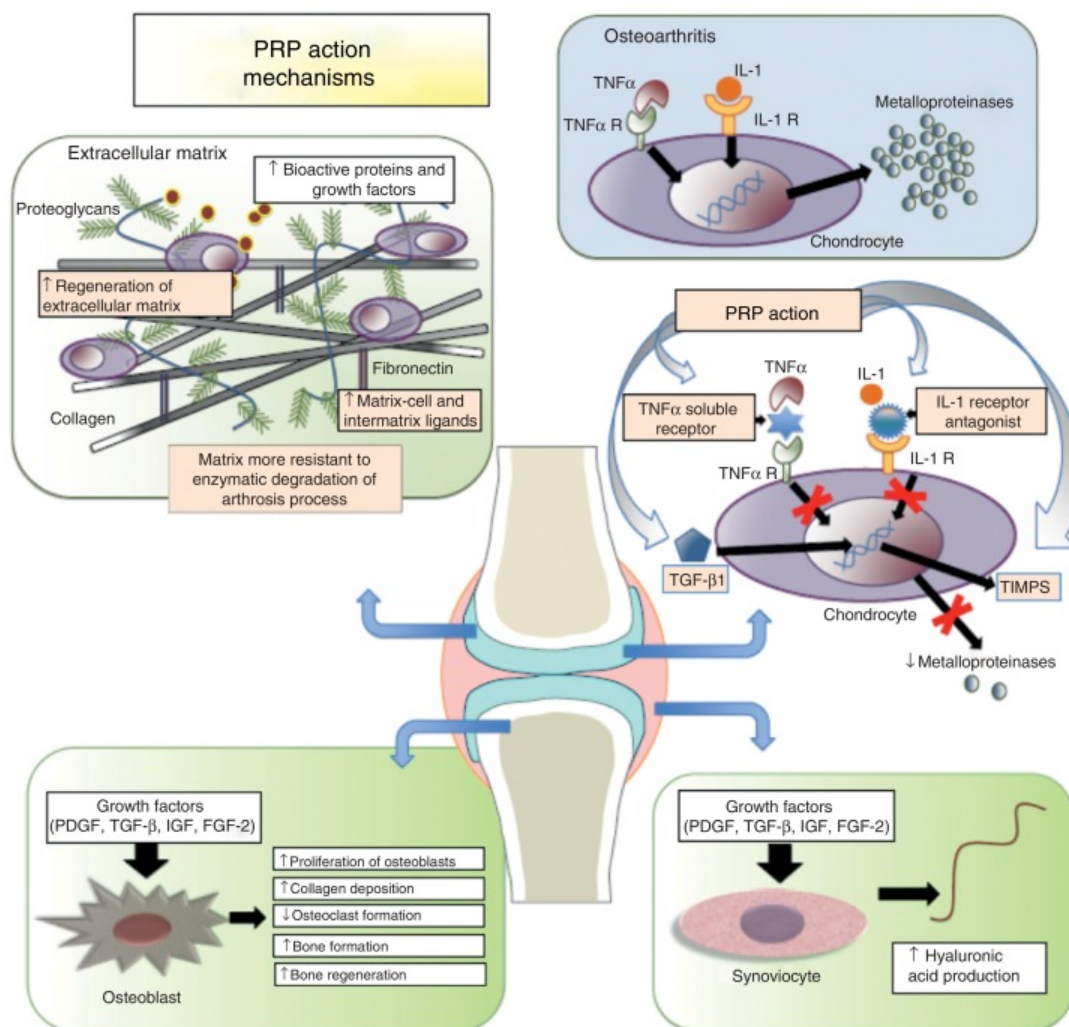


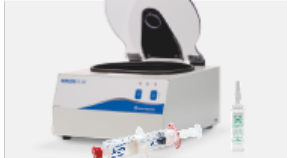
Figure 6. Mécanisme d'action du PRP (47)

La préparation du PRP consiste à prélever un échantillon de sang chez le patient au moment du traitement. La durée totale de la procédure est généralement d'environ 15 minutes. Un prélèvement de sang veineux de 30 ml permet d'obtenir environ 3 à 5 ml de PRP en fonction de la valeur de la numération plaquettaire du patient, du dispositif utilisé et de la technique employée. Actuellement, il y a un manque de standardisation dans les techniques de préparation des PRP. Il existe plusieurs dispositifs commercialisés permettant la préparation à partir d'un prélèvement de sang total. Dans la pratique, l'utilisation de ces dispositifs nécessite une phase de centrifugation simple ou double dont la vitesse et la durée sont spécifiques pour chaque dispositif, suivie d'une phase de séparation qui elle aussi varie en fonction du dispositif. Actuellement il existe plus de vingt dispositifs médicaux sur le marché Européen permettant la

préparation de PRP autologue parmi lesquels on peut citer de façon non exhaustive : Cascade®, Plateltex®, RegenKit®, Vivostat® ou Arthrex® (Figure 7).

Préparation de PRP avec la double seringue Arthrex ACP® et la centrifugeuse Horizon

Technique opératoire



Matériel Arthrex :
1 Double seringue Arthrex ACP® (ABS-10014)
1 Centrifugeuse (HORIZON 24 AH-1)

Anticoagulant en option :
1 Anticoagulant ACD-A, 20 mL (SAAV222.G00)
1 PPS citrate de sodium 3.13% - ampoule 10 mL (PZN-3195010)

Matériel non fourni :
1 Épicrannie 21G, 1 Aiguille 19G/21G



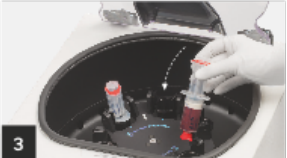
1 Préparer la double seringue Arthrex ACP® :
Purger l'air en poussant sur le piston (1) et réaliser un demi-tour avec les ailettes rouges pour visser la seringue interne (2).

En option : Il est possible de prélever environ 1.5 mL d'anticoagulant en tirant le piston de la seringue avec les ailettes rouges. *Remarque : si l'Arthrex ACP® est utilisé dans les 30 minutes suivant le prélèvement de sang, l'ajout d'un anticoagulant n'est pas nécessaire.*



2 Connecter la double seringue à une épicrannie de 21G et piquer le patient. Prélever lentement 15 mL de sang en tirant doucement sur les ailettes rouges. Retirer l'épicrannie du bras du patient puis la déconnecter de la double seringue. Si nécessaire, purger l'air. Visser la double seringue avec le capuchon rouge fourni directement dans le socle stérile du blister.

En option : Si vous utilisez un anticoagulant, faites tourner doucement la double seringue pour que le sang et l'anticoagulant se mélangent.



3 Placer la double seringue dans une des nacelles de la centrifugeuse et ajouter un contrepoids adapté dans la nacelle opposée (par exemple, une autre double seringue remplie d'eau). *Remarque : si deux PRP sont réalisés en même temps, le contrepoids n'est pas nécessaire.*
Centrifuger à 1 500 tours pendant 5 minutes (programme automatique).



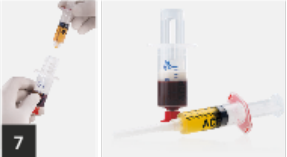
4 Attendre la fin de la procédure automatique. Récupérer la double seringue en veillant à la garder en position verticale (capuchon rouge vers le bas) pour éviter tout mélange.



5 Positionner la double seringue à hauteur des yeux sur une surface plane. À l'aide du pouce et de l'index, tirer doucement sur le piston de quelques millimètres pour desserrer la seringue interne.



6 Pour transférer le PRP de la seringue externe vers la seringue interne, continuer de tirer sur le piston en appuyant légèrement sur les ailettes rouges. Veiller à laisser 1 mL de PRP avant la phase des leucocytes et érythrocytes (phase rouge).



7 Dévisser la seringue interne par les ailettes rouges puis connecter cette dernière à une aiguille de 19G/21G pour injecter le patient.

arthrex.com | Retrouvez le tutoriel vidéo en flashant ce code

© Arthrex France, 2021. Tous droits réservés. LI6-00062-fr-FR_B




Figure 7. Préparation du PRP avec le protocole Arthrex (48)

2.6.2 CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches adultes multipotentes. Elles ont été définies en 2006 par la «International Society for Cellular Therapy (ISCT)» selon trois critères (49) :

- Adhérence au plastique lorsque les cellules sont maintenues dans des conditions de culture cellulaire standards
- Expression de certains antigènes de surface spécifiques tels que CD105, CD73, CD90 et absence d'expression d'antigènes de surface spécifiques CD34, CD45, CD14 ou CD11B, CD79A ou CD19 et HLA-DR

- Capacité de différenciation en ostéoblastes, adipocytes et chondroblastes in vitro.

Les CSM peuvent être retrouvées dans tous les tissus. Dans le cadre du traitement de l'arthrose, elles sont majoritairement isolées à partir de la moelle osseuse : « Bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSC) », et du tissu adipeux « Adipose-derived stem cells (ADSC) » du fait de leur facilité d'accès et de leur présence en quantité importante, mais elles peuvent aussi être isolées à partir de cordon ombilical (50), du placenta (51), ou de membrane synoviale (52). En effet les CSM issues de la moelle osseuse ont un potentiel de différenciation en chondrocytes plus important que les CSM issues du tissu adipeux. D'autre part les CSM isolées à partir du tissu adipeux possèdent des capacités angiogéniques plus élevées du fait de leur capacité à sécréter d'importantes quantités de facteurs angiogéniques.

Les propriétés fonctionnelles des CSM représentent un intérêt thérapeutique notamment dans le traitement de l'arthrose. Dans la pratique, les CSM sont utilisés comme source de cellules régénératrices afin de stimuler la réparation du cartilage endogène lésé et diminuer l'inflammation locale. En effet, grâce à leur potentiel de différenciation, notamment en chondrocytes, les CSM présentent la capacité à régénérer les tissus lésés. Cette capacité de régénération est étroitement liée aux propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices des CSM par le biais d'interactions cellule-cellule et via la sécrétion paracrine de facteurs trophiques transportés par des vésicules extracellulaires (45). Ces facteurs exercent des effets anti-apoptotiques, chondro-protecteurs, immunosuppresseurs et anti-fibrotiques permettant de ralentir la progression de l'arthrose et de stimuler la prolifération des chondrocytes.

Les CSM sont administrés par injection directement au niveau de l'articulation. On distinguera cependant diverses méthodes de préparation selon l'origine tissulaire des CSM (moelle osseuse ou tissu adipeux) et selon l'origine du donneur (autologue ou allogénique).

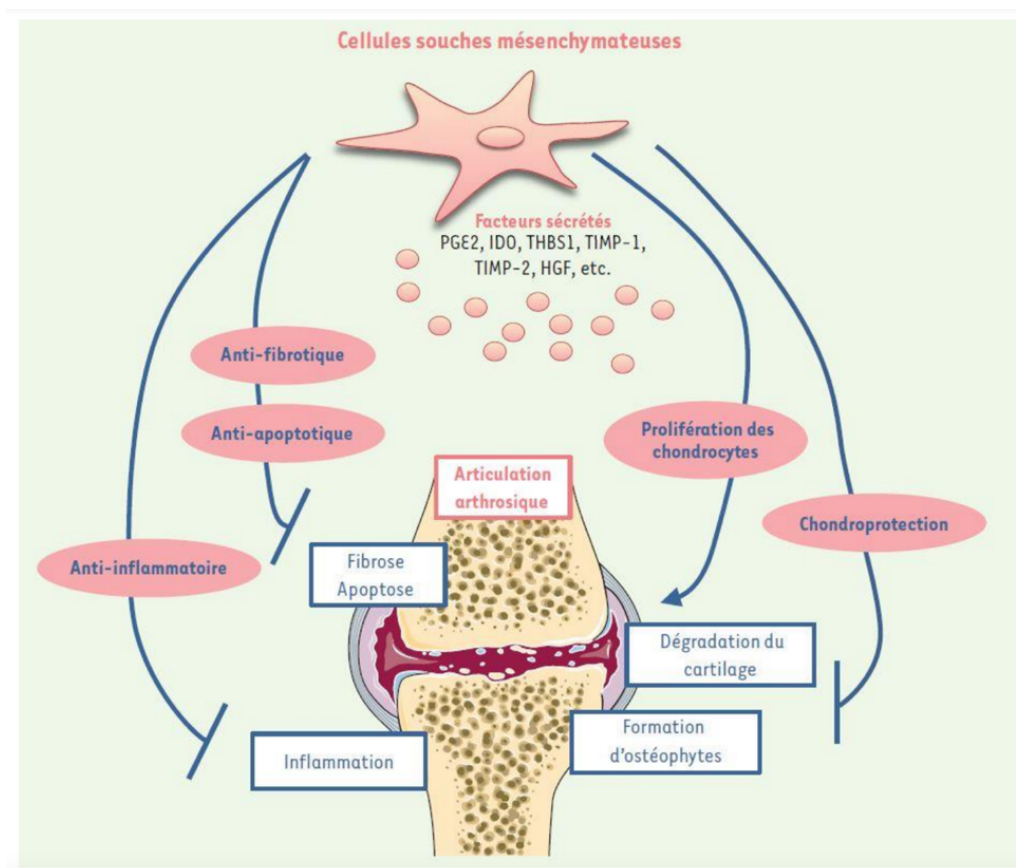


Figure 8. Rôle des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement de l'arthrose (53)

La préparation de l'injection de CSM se fait en plusieurs étapes : **Prélèvement, Isolation cellulaire, Culture et amplification, Préparation et injection.**

▪ Prélèvement

Dans le cas des BM-MSC on prélève généralement entre 50 et 100ml de moelle osseuse par ponction au niveau de la crête iliaque. Dans le cas des ADSC, le prélèvement se fait par procédure de liposuction (abdomen, cuisses).

▪ Isolation cellulaire

Les BM-MSC sont isolés à partir du prélèvement par centrifugation en gradient de densité (Ficoll-Paque). La fraction de cellules mononucléées est mise en culture et l'isolation des CSM se fait après culture grâce à leur propriété d'adhésion au plastique.

Pour les ADSC, le prélèvement subit un lavage avec un tampon PBS (phosphate-buffered saline) puis une digestion par collagénase. Il en résulte une population hétérogène composée de plusieurs types cellulaires (pré-adipocytes, fibroblastes, macrophages, etc..) appelée fraction vasculaire stromale (FVS). Après centrifugation, neutralisation enzymatique et filtration, la FVS est mise en culture, et les CSM sont isolées grâce à leur propriété d'adhésion au plastique.

- **Culture et amplification**

Le procédé d'amplification pour les CSM varie en fonction des laboratoires et des études. Une fois les cellules arrivent à confluence, une solution de trypsine est ajoutée afin de décoller les cellules puis ces cellules sont réensemencées dans le cadre d'un protocole d'amplification cellulaire. Ensuite vient une étape de caractérisation et de comptage puis enfin on procède à la cryoconservation.

- **Préparation et injection**

Généralement, des contrôles qualité sont effectués avant la préparation de l'injection afin de s'assurer de l'innocuité et de la sécurité sanitaire en termes de contamination bactériologique ou virale, de contamination par des agents xénogéniques et d'instabilité génétique. La préparation de CSM est ensuite injectée par voie intra-articulaire en suivant les règles d'asepsie.

2.6.3 CONCENTRE DE MOELLE OSSEUSE

Le concentré d'aspirât de moelle osseuse « Bone Marrow Aspirate Concentrate (BMAC) » est un produit de thérapie cellulaire autologue qui contient un mélange complexe d'éléments de la moelle osseuse et de cellules souches mésenchymateuses (CSM) isolés de la moelle osseuse. Le BMAC contient une concentration élevée de plaquettes dérivées de la moelle osseuse. Ces plaquettes contiennent un nombre important de facteurs de croissance (TGF β , IGF-I, FGF-18, TGF β 1, BMP-1 et BMP-7), de chimiokines, et de cytokines. Ces facteurs de croissances sont impliqués dans la prolifération des chondrocytes, dans la différenciation des CSM et la synthèse de la matrice extracellulaire (54). Le BMAC est obtenu par aspiration au niveau de la crête iliaque en utilisant des kits d'aspiration comme : RETRIEVE®, MarrowStim® et Biomet Biologics®.

3. TRAITEMENT CHIRURGICAL : PROTHÈSE TOTALE DU GENOU (PTG)

L'arthroplastie du genou est une chirurgie qui consiste à remplacer les compartiments articulaires lésés au niveau de l'articulation du genou arthrosique par des implants prothétiques. L'intervention chirurgicale consistant à remplacer la totalité de l'articulation par une prothèse s'appelle l'arthroplastie totale de genou. Ces prothèses comportent selon la LPPR (Liste des Produits et des Prestations Remboursables en sus des prestations hospitalières) :

- Un implant dit bi-condylien (implant fémoral)
- Un dit implant bi-compartimental (implant tibial)
- Un implant dit patellaire (implant rotulien)

L'objectif de la mise en place d'une prothèse de genou vise à réduire la douleur et à améliorer l'amplitude des mouvements. L'interrogatoire du patient, le bilan clinique et radiographique permettront d'orienter le choix du chirurgien vers l'arthroplastie selon plusieurs critères :

- Une gêne fonctionnelle (douleurs handicapantes, réduction du périmètre de marche, déformations, douleurs nocturnes...) malgré un traitement médical.
- Le degré d'atteinte articulaire : l'usure du cartilage doit être visible clairement avec un pincement complet entre fémur et tibia visible sur la radio debout.
- L'état général du patient (âge, profil clinique, antécédents...) permettant de déterminer le risque médical lié à l'intervention.
- La probabilité de réintervention à terme liée à la durée de vie de la prothèse.

L'arthroplastie du genou est une intervention relativement lourde mais bien maîtrisée par les chirurgiens. Les hôpitaux sont amenés à réaliser de plus en plus d'arthroplastie totale de genou chaque année. Une méta-analyse publiée en 2019 indique que 96% des arthroplasties totales du genou ont duré jusqu'à 15 ans et 83% jusqu'à 25 ans avant d'avoir besoin de procéder à une révision de la prothèse (55). De nombreuses complications et événements indésirables peuvent survenir durant et à la suite de l'arthroplastie totale de genou (56).

Il existe deux types de prothèses totales de genou : les PTG à glissement et les PTG à charnière. Actuellement les PTG à glissement sont les plus utilisées. Elles sont caractérisées par l'absence d'union fixe entre l'implant fémoral et l'implant tibial. Cette prothèse remplace les ligaments

croisés et donc sa stabilité est assurée par les ligaments périphériques du genou qui doivent être en bon état pour assurer une bonne stabilité.

Dans les PTG à glissement il existe 3 types de dispositifs :

- PTG à glissement **standard**
- PTG à glissement **avec quille d'extension tibiale** : Cette prothèse est caractérisée par la présence d'une quille d'extension tibiale dont le rôle est de répartir les contraintes afin d'éviter un descellement, notamment chez les patients en surpoids ou en cas d'ostéoporose.
- PTG de **révision** : Il s'agit d'une prothèse plus importante caractérisée par la présence d'une extension tibiale et fémorale. Utilisée dans les cas de grandes déformations ou les changements de prothèse.

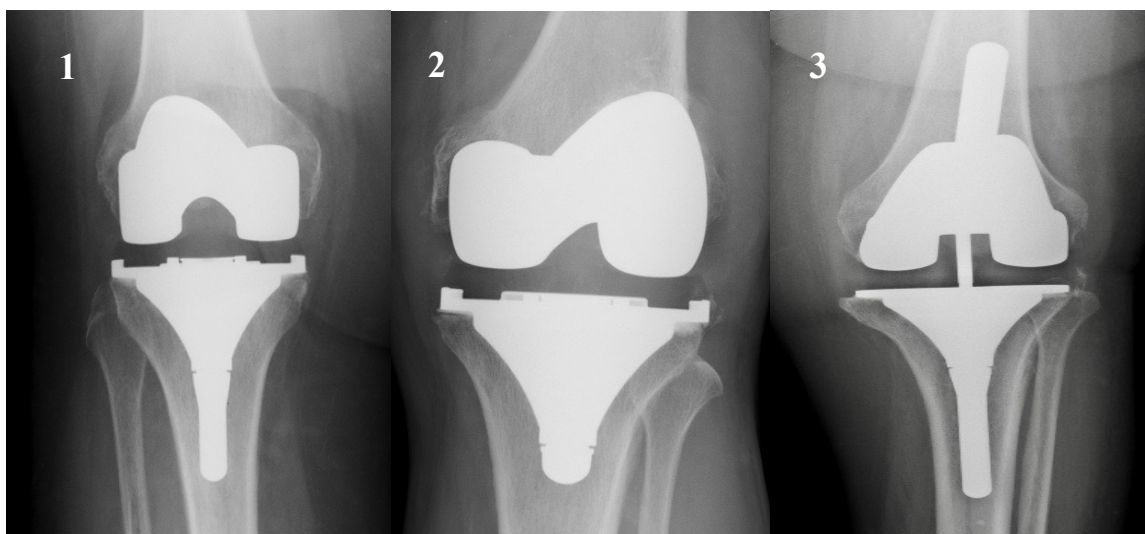


Figure 9. Radiographie de face du genou, 1) PTG à glissement standard, 2) PTG à glissement avec quille d'extension tibiale, 3) PTG de révision (57)

La prothèse à **charnière** permet de remplacer les ligaments latéraux. Il s'agit d'une prothèse avec une charnière entre le fémur et le tibia permettant uniquement les mouvements de flexion et d'extension. Ces prothèses sont utilisées en dernier recours, lorsqu'il n'y a plus de ligament, lors des reprises complexes, lors des fractures sur prothèse.

CHAPITRE II. ÉCONOMIE DE LA SANTÉ

A. INTRODUCTION

L'allocation des ressources entre les domaines thérapeutiques et la maîtrise des dépenses dans chaque domaine repose sur l'arbitrage fondé sur le calcul économique et sur des considérations d'efficience. L'évaluation médico-économique (EME) est l'évaluation économique appliquée au domaine de la santé. Elle se définit comme une analyse comparative de différentes stratégies de prises en charges (un médicament, une technologie, un programme de prévention, etc.) sur la base de leurs coûts et de leurs efficacités. L'EME a pour but la recherche de l'efficience en aidant à déterminer quelles sont les stratégies qui produisent les meilleurs bénéfices de santé par unité monétaire investie.

Le choix du critère de résultat va dépendre de la disponibilité des données nécessaires. L'analyse coût-efficacité est le type d'étude le plus fréquemment rencontré dans la littérature. La réduction de la mortalité ou l'augmentation de l'espérance de vie sont des indicateurs les plus fréquemment utilisés dans les études coût-efficacité. La HAS recommande l'utilisation de la durée de vie dans ce type d'études (58), quand elle est pertinente.

L'analyse coût-utilité est considérée comme une forme particulière d'analyse coût-efficacité. L'intérêt de ces études est de prendre en compte les préférences des patients. Cette spécificité nécessite une échelle unique d'évaluation des états de santé qui permet au décideur d'opérer les arbitrages entre des techniques ou des programmes différents. Cette échelle unique est la qualité de vie exprimée par un score d'utilité. La métrique utilisée pour l'évaluation de la qualité de vie est celle des QALYs - années de vie en bonne santé (« Quality Adjusted Life Years »). Le QALY possède l'avantage de prendre en compte simultanément la durée et la qualité de vie des patients. Un état de santé avec une valeur d'utilité = 0.5, signifie par exemple que l'état de santé pendant une année équivaut à 0,5 année de vie en bonne santé. Si l'état de santé n'est subi que pendant 6 mois, la valeur en utilité de l'épisode est égale à $0,5 * 0,5 = 0,25$ QALYs et si la durée dans l'état de santé est de 3 ans, le nombre de QALYs total sur la durée sera de 1,5 QALY. Cette évaluation unifiée des états de santé sur une échelle unique est une simplification très utile puisqu'elle permet de comparer des états de santé différents. Chaque état de santé est caractérisé par le nombre espéré de QALYs sur l'horizon de vie du patient, et chaque stratégie par le gain en QALYs qu'elle génère.

Les échelles de qualité de vie sont conçues comme un outil servant à mesurer les gains en QALYs générés par une stratégie, $\Delta\hat{E}$ étant la différence entre les moyennes des mesures d'efficacité (quel que soit le critère utilisé : durée de vie, QALY, etc.) entre la stratégie évaluée et la stratégie de référence (comparateur). Ces gains en termes d'efficacité sont comparés au coût additionnel moyen $\Delta\hat{C}$ de la stratégie à l'aide du ratio différentiel coût-résultat appelé aussi ratio d'efficience (RE) $\Rightarrow RE = \Delta\hat{C} / \Delta\hat{E}$:

$$\frac{\text{Coût de la stratégie A} - \text{Coût de la stratégie B}}{\text{Résultat de la stratégie A} - \text{Résultat de la stratégie B}}$$

Ce ratio définit le coût supplémentaire du traitement par QALY gagné. Il peut alors être comparé à une disposition à payer pour un QALY supplémentaire appelé seuil d'acceptabilité noté λ qui permet de définir le seuil des stratégies dites « coût-efficaces ». Le traitement est financé si le coût par QALY est inférieur à λ (59). Ainsi toute stratégie qui entraîne un coût supplémentaire par QALY gagné très supérieur à ce seuil, est considérée comme non coût-efficace et n'est pas recommandée par le NICE.

1. EVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE ASSOCIÉE AUX ÉTATS DE SANTÉ

Les utilités liées aux états de santé sont valorisées par les échelles de qualité de vie. L'EQ-5D et le SF-6D sont des instruments génériques ayant fait l'objet d'une valorisation en utilités. Ces instruments permettent donc une transformation des scores correspondants à des niveaux d'utilité.

Le scoring en utilité des états de santé décrits par les instruments de qualité de vie partent d'un postulat bien identifié : un état de santé offre une meilleure qualité de vie qu'un autre si l'utilité du premier est supérieure à l'utilité du second. Les scores liés aux états de santé sont donc attribués selon le choix des individus. Ces instruments ont donc vocation à être valorisés en population, par un échantillon d'individus représentatifs en face à face sur des choix entre états de santé, l'arbitrage portant sur le risque (pari standard), sur la durée (TTO) ou sur des choix discrets (DCE).

1.1 LA VALORISATION PAR PARI STANDARD « STANDARD GAMBLE »

La théorie de Von Neumann est fondée sur des hypothèses de rationalité des comportements de choix en situation d'incertitude qui se traduisent par une axiomatique formelle. L'utilité d'un individu peut donc être révélée par l'observation de ses choix dans l'incertain d'où le nom de pari standard. Par exemple faire un choix entre être dans l'état de santé h pendant t années (alternative A) ou avoir une probabilité p d'être en bonne santé t années et $(1 - p)$ de mourir immédiatement (alternative B). Cette méthode est utilisée pour la valorisation des états de santé du SF-6D.

1.2 LA VALORISATION PAR TIME TRADE OFF (TTO)

Comme la méthode du standard gamble, la méthode TTO dépend aussi des choix des individus et repose sur un arbitrage entre durée et qualité de vie. Elle est plus intuitive et plus aisée à comprendre par les individus interrogés lors d'une enquête mais aussi délicate et demande des entretiens longs en face à face. La méthode du TTO est plus fréquemment utilisée que la méthode du pari standard pour la valorisation des états de santé. Cette méthode est utilisée pour la valorisation de l'EQ-5D et elle est aussi souvent employée pour l'évaluation des échelles de qualité de vie spécifique.

1.3 LA VALORISATION PAR DES CHOIX DISCRETS (DCE)

La méthode des choix discrets ou Discret Choice Experiment (DCE) en anglais est une méthode de valorisation qui permet de révéler les préférences individuelles sur des situations plus complexes et multidimensionnelles. Elle consiste à demander aux individus de classer des situations caractérisées par plusieurs attributs, l'accès à un traitement et son coût par exemple.

1.4 L'ESTIMATION DES ÉCHELLES D'UTILITÉ

Les dimensions de l'instrument de qualité de vie (mobilité, douleur, etc.) exercent une influence propre sur le score d'utilité, c'est-à-dire que la contribution d'une dimension au score peut être évaluée séparément de la contribution des autres dimensions. Sous cette hypothèse il est possible de reconstruire le score d'utilité d'un état de santé en estimant la contribution de

chaque dimension. Les contributions de chaque dimension sont interprétées comme des « décréments » d'utilité par rapport à la situation de bonne santé.

La HAS recommande la version à 5 niveaux de l'EQ-5D-5L pour la mesure et la valorisation de la qualité de vie liée à la santé dans les analyses coût-utilité (58). L'EQ-5D-3L a été critiqué pour son manque de sensibilité aux petits changements de santé et/ou sa capacité limitée à distinguer de petites différences comme faire la distinction entre l'état de santé de patients présentant des limitations très légères et celui de sujets en parfaite santé (60–62).

L'outil EQ-5D dispose actuellement de deux matrices de valorisation définies sur un échantillon représentatif de la population générale française, la première matrice a été développée pour l'EQ-5D-3L par Chevalier *et al.* (2013) (63) et une deuxième développée pour l'EQ-5D-5L par Andrade *et al.* (2020) (64). Cette dernière a été réalisée sur la base des résultats du TTO et du DCE sur 1048 sujets représentatifs de la population française. Un modèle de régression a permis d'estimer un coefficient pour chacune des dimensions ainsi que pour chacun des niveaux de sévérité (Tableau 3).

	Mobilité	Autonomie	Activité courantes	Douleurs/ Gêne	Anxiété/ Dépression
Niveau 2	0,03759	0,03656	0,03313	0,02198	0,02046
Niveau 3	0,04774	0,050781	0,03979	0,04704	0,04683
Niveau 4	0,17949	0,172251	0,15689	0,26374	0,20005
Niveau 5	0,32509	0,258331	0,24005	0,44399	0,25803

Tableau 3. Décréments d'utilité de l'EQ-5D-5L pour chaque dimension et niveau de sévérité (64)

Une combinaison de 11111 de l'instrument EQ-5D-5L correspond à « aucun problème » concernant les niveaux de sévérité pour chacune des cinq dimensions de la santé évalués. Cette combinaison constitue donc un score d'utilité d'une santé parfaite par définition **égale à 1**.

Le tableau 3 permet de calculer l'utilité de n'importe quel état de santé en appliquant des décréments cumulatifs. Par exemple, l'utilité pour l'état de santé 54321 est égal à : $1 - 0,32509 - 0,172251 - 0,03979 - 0,02198 = 0,441$. En outre, la valeur d'utilité du pire état de santé 55555 est égal – **0,5255**.

En l'absence de score d'utilité issu d'un système de mesure EQ-5D, une approche par mapping est privilégiée par la HAS, afin de se ramener à un score d'utilité EQ-5D, sous réserve qu'il existe une fonction élaborée selon les standards de qualité méthodologique (58). Une fonction de mapping permet de dériver un score EQ-5D, à partir d'états de santé recueillis au moyen d'un autre questionnaire que celui de l'EQ-5D (5L ou 3L), mais elle augmente l'incertitude et le risque d'erreur. De plus, il existe peu d'études validant de telles fonctions pour la France (58). Une fonction de mapping basée sur un modèle de régression linéaire « GLM – Generalized Linear Model » a été proposée récemment par Bilbao *et al.* (2020), elle permet de dériver un score EQ-5D-5L à partir du WOMAC (65).

2. VALORISATION DES COÛTS

Le calcul des coûts d'une stratégie peut représenter un effort considérable. En effet, il existe plusieurs approches différentes au niveau du degré de précision :

- **Micro-costing** : Dans le cadre de cette approche, les ressources sont estimées par catégorie (examens de laboratoire, jours d'hospitalisation, médicaments, etc.). De plus, le temps passé et la consommation sont très finement mesurés.
- **Case-mix** : Cette approche fournit le coût pour chaque type de cas ou de patient hospitalisé. Elle tient compte de la durée des séjours.
- **Prix de journée moyen** : Cette approche tient compte de toutes les catégories de patients confondus.

Si les stratégies concernées ont des effets secondaires qui donnent rarement lieu à une hospitalisation, il peut être suffisant d'utiliser un coût par case-mix. En outre, dans le cadre d'une évaluation concernant une innovation, les techniques de micro-costing sont particulièrement adaptées. Par exemple lorsqu'il s'agit d'évaluer une nouvelle technique pour laquelle aucun tarif n'existe.

2.1 PERSPECTIVE OU POINT DE VUE A ADOPTER

Le choix du point de vue est fondamental dans une EME et va influencer l'ensemble de l'évaluation. On peut distinguer 4 principaux acteurs : les ménages, les producteurs de biens et de soins médicaux (hôpitaux, médecins libéraux, industriels), les acheteurs (agences régionales de l'hospitalisation, assurance maladie) et la collectivité. Si l'on prend l'exemple d'une étude où les coûts à colliger concernent uniquement des dépenses médicales, la prise en compte ou non de ces coûts va dépendre du point de vue adopté.

- **S'il s'agit des familles :** seules les dépenses non remboursées par l'assurance maladie seront à prendre en considération.
- **S'il s'agit des professionnels de santé :** seules les dépenses liées à la production et la dispensation du traitement seront évaluées.
- **S'il s'agit de l'Assurance maladie :** seules les dépenses remboursées seront analysées.

2.2 HORIZON TEMPOREL ET ACTUALISATION

Le choix de l'horizon temporel doit être cohérent avec le point de vue retenu. L'horizon à court terme est adapté pour une EME réalisé du point de vue de l'hôpital jusqu'à la sortie du patient, cependant un horizon à long terme est envisageable pour la famille. De plus, l'horizon temporel choisi devra être identique pour les différentes interventions comparées. Il dépendra de l'histoire de la maladie et de la chronologie des interventions (58).

La question de l'actualisation consiste à se demander ce que représente un coût à une date D1 relativement au même coût aujourd'hui à D0. Une somme d'argent ne représente pas la même

valeur aujourd'hui et dans dix ans. Ceci est lié aux effets de l'inflation et a aussi des conséquences psychologiques liées à la préférence du présent certain que du futur incertain (66).

2.3 IDENTIFICATION DES COÛTS

Les **coûts directs** prennent en compte les ressources consommées pour produire les interventions étudiées. Ces coûts directs peuvent être des coûts médicaux mais aussi des coûts non médicaux. Il s'agit par exemple de la consommation de soins hospitaliers et de ville, de biens médicaux, de transports.

Les **coûts indirects** sont liés aux conséquences d'une stratégie d'intervention ou d'un décès en termes d'arrêt de travail, de perte de productivité ou de perte d'activité.

Les coûts ont deux composantes : les quantités de ressources utilisées et leur coût unitaire. Si une étude économique est mise en œuvre en association avec un essai clinique, les données concernant les quantités consommées peuvent figurer dans les cahiers d'observation. Si l'étude économique est faite en dehors de tout contexte spécifique, les quantités doivent être estimées à partir des éléments du dossier du patient ou des bases de données hospitalières existantes.

2.4 COÛTS HOSPITALIERS

Selon les recommandations de la HAS, les coûts hospitaliers doivent être valorisés au plus près du coût de production des séjours (58). Pour atteindre cet objectif plusieurs options sont possibles :

1. La solution la plus évidente mais qui demande le plus de temps et de ressources pour les évaluateurs est de mener une étude de micro-costing.
2. Pour les établissements relevant du secteur Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO), la valorisation peut être réalisée à partir des données par GHM (Groupe Homogène de Malades) de l'étude nationale de coûts a méthodologie commune (l'ENCC).

Toutefois ces coûts issus de l'ENCC sont des coûts moyens ne permettant pas de mettre en évidence les variations entre les établissements.

3. Une autre possibilité consiste à une valorisation du séjour hospitalier par le tarif. Cela peut être rendu nécessaire lorsque le recours à l'ENCC n'est pas possible, le coût de l'intervention est valorisé par le GHS auquel il faudra ajouter les honoraires médicaux (séjour en établissement privé), les médicaments et dispositifs médicaux en sus du GHS et éventuellement les dépassements d'honoraires ainsi que les mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation.

3. PROGRAMME DE MEDICALISATION DES SYSTEMES D'INFORMATIONS (PMSI)

3.1 LE FINANCEMENT LIÉ A L'ACTIVITÉ

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) a pour but d'apporter une mesure médicalisée de la production de soins réalisée par les établissements hospitaliers. Pour les séjours hospitaliers MCO, cette mesure de l'activité se fait à l'aide d'un système de codage, des actes et des diagnostics en plusieurs étapes :

3.2 LE RESUMÉ D'UNITÉ MEDICALE

Un Résumé d'Unité Médicale (RUM) est réalisé dans le service à la sortie du patient. Ce résumé, contient à la fois des informations administratives et des informations médicales. Les informations médicales sont codées à partir des données médicales transmises par les médecins grâce à la Classification Internationale des Maladies 11ème révision (CIM-11) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui permet de coder les diagnostics et à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) qui permet de coder les actes médicaux.

3.3 LE RÉSUMÉ STANDARDISÉ DE SORTIE

Si le patient a séjourné dans plusieurs services, il obtient donc plusieurs RUM. A la fin du séjour, l'ensemble des RUM est transmis au Département d'Informations Médicales (DIM). L'ensemble des RUM obtenus pour un patient forme le Résumé Standardisé de Sortie (RSS) (67). Si le patient n'a séjourné que dans un seul service, le RUM correspond donc au RSS.

3.3.1 LE GROUPE HOMOGENÈNE DE MALADE

Chaque RSS est ensuite classé, par le DIM, dans un seul Groupe Homogène de Malades (GHM). Le RSS est d'abord classé dans une catégorie majeure de diagnostics (CMD) selon le diagnostic principal du séjour hospitalier (affections du système nerveux, affections du tube digestif, etc.). Les racines de GHM regroupent un même type de prise en charge, défini par les diagnostics et les actes classants réalisés au cours du séjour hospitalier. Les GHM sont codés sur 6 caractères dont le sixième définit le niveau de sévérité sur 4 niveaux. Un niveau élevé se traduit par une augmentation significative de la durée de séjour.

3.3.2 LA TARIFICATION À L'ACTIVITÉ (T2A)

Chaque GHM est associé à un tarif qui correspond au GHS (Groupe Homogène de Séjours) quelle que soit la durée de séjour du patient à condition que la durée soit située entre la borne haute et basse du GHM. Pour un patient hospitalisé dans un hôpital public ou une clinique privée conventionnée et qui est codé dans un GHM, l'hôpital ou la clinique va recevoir de la sécurité sociale un remboursement des frais d'hospitalisation du patient. Ce remboursement correspondant à 100 % de la part prise en charge par l'assurance maladie soit 80 % du GHS. Cependant, il reste à charge du patient et/ou de son organisme complémentaire :

- Le ticket modérateur : 20% du coût total de l'hospitalisation ou la participation forfaitaire de 24 €
- Le forfait hospitalier : 20 € par jour
- Les dépassements d'honoraires du chirurgien et de l'anesthésiste

Cependant, si la durée de séjour est inférieure à la borne basse du GHM, le tarif GHS est alors calculé soit à partir du forfait EXB (forfait extrêmement bas) :

$$\text{Tarif} = \text{borne basse du tarif GHS} - \text{forfait EXB}$$

Soit avec l'utilisation du paiement à la journée :

$$\text{Tarif} = \text{tarif GHS} - (\text{nombre de jours au-dessous de la borne basse} * \text{tarif EXB})$$

Si la durée de séjour est supérieure à la borne haute du GHM, c'est le tarif EXH (extrêmement haut) qui est utilisé dans le calcul :

$$\text{Tarif} = \text{tarif GHS} + (\text{nombre de jours au-dessus de la borne haute} * \text{tarif EXH})$$

Les GHM pour une pose de prothèse de genou sont définis comme suit :

CMD : 08 – Affections et traumatismes de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif

Sous CMD : 08C - Affections et traumatismes de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif – Groupes chirurgicaux

Racine : 08C24 – Prothèses de genou

GHM (selon le niveau de sévérité) :

- 08C241 – Prothèse de genou, niveau 1
- 08C242 – Prothèse de genou, niveau 2
- 08C243 – Prothèse de genou, niveau 3
- 08C244 – Prothèse de genou, niveau 4

Le coût qui accompagne l'arthroplastie de genou comprend le coût de la prothèse, et le coût des interventions pour prothèse : consultations, examens complémentaires, transports, opération, hospitalisation, et séjour en établissement de soin de suite et de réadaptation (SSR).

Une prothèse de genou coûte entre 2000 € et 3000 € en moyenne (68). Les prothèses qui sont des DMI (dispositifs médicaux implantables) ne sont pas facturés aux patients, ils sont remboursés par l'assurance maladie, en sus des GHS. Pour cela ils doivent être inscrits sur la LPPR.

Les groupes médicoéconomiques (GME), équivalents des GHM dans le champ MCO, constituent un système de classification médico-économique des hospitalisations en soins de suite et de réadaptation (SSR). Le GME est déterminé sur la base des informations suivantes : les codes de diagnostic décrivant la morbidité principale, les diagnostics associés, l'âge, le caractère post-chirurgical de l'hospitalisation, les variables décrivant la dépendance, les actes médicaux et ceux de rééducation-réadaptation, et le type d'hospitalisation.

3.4 ÉTUDE NATIONALE DE COÛTS A METHODOLOGIE COMMUNE (ENCC)

L'étude est menée auprès d'établissements volontaires (publics et privés). Environ 70 établissements y participent chaque année. Ils transmettent à l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) des données issues de leur comptabilité analytique et des données d'activités issues de leur PMSI. La Comptabilité Analytique Hospitalière (CAH) est basée sur un modèle de coût complet qui prend en compte la totalité des coûts de production de soins réalisés pendant le séjour du patient et repose donc sur :

- Des charges directes, ces charges sont directement imputables au séjour du patient.
- Des charges indirectes issues des activités supports et qui ne sont pas directement imputables au séjour du patient.

L'ENCC a aussi pour vocation d'améliorer la classification des GHM et est considérée comme l'un des principaux éléments servant à calculer les coûts des GHS. L'ENCC permet aussi de collecter les coûts ayant une activité de soins de suite et de réadaptation selon la classification GME.

Les coûts moyens des séjours définis par l'ENCC de l'année 2019 sont définis dans le tableau 4.

<i>GHM</i>	Libellé	Nombre de séjours national	Durée moyenne de séjour nationale	Coût moyen du GHM	Borne basse de l'IC 95%	Borne haute de l'IC 95%
<i>08C241</i>	Prothèses de genou, niveau 1	25302	5,2 jours	7350 €	7086,0 €	7614,3 €
<i>08C242</i>	Prothèses de genou, niveau 2	14053	6,7 jours	8204 €	7773,8 €	8634,8 €
<i>08C243</i>	Prothèses de genou, niveau 3	1943	9,1 jours	9807 €	9459,4 €	10154,8 €
<i>08C244</i>	Prothèses de genou, niveau 4	149	15,2 jours	13847 €	NC	NC

Tableau 4. Références nationales et caractéristiques statistiques du coût moyen du GHM pour arthroplastie totale de genou de première intention

4. INTERPRÉTATIONS DES RÉSULTATS

4.1 RATIO COÛT-RESULTAT

L'interprétation des résultats de la comparaison des stratégies se fait de façon très intuitive. Une stratégie **domine** une autre si ses coûts sont inférieurs et ses effets supérieurs. A l'inverse, une stratégie **est dominée** si les coûts sont supérieurs et les effets inférieurs, cela qui implique qu'elle doit être éliminée du champ de choix dès lors qu'elle est moins efficace à coût égal ou qu'elle coûte plus cher à efficacité égale.



Figure 10. Le plan coût-efficacité

Le ratio différentiel coût-résultat (RDCR ou ICER - Incremental cost-effectiveness ratio en anglais) peut être représenté graphiquement par un diagramme à 4 quadrants appelés plan coût-efficacité (Figure 10). L'axe horizontal du plan représente la différence d'effet exprimé en efficacité ou utilité entre la stratégie évaluée et la stratégie de référence, et l'axe vertical représente la différence de coût.

Si le résultat figure dans le quadrant rouge ou vert, le choix est clair. Dans le quadrant en bas à droite la stratégie évaluée est à la fois plus efficace et moins coûteuse que son comparateur. Donc l'intervention domine le comparateur. Dans le quadrant en haut à gauche c'est le contraire. Enfin, dans les quadrants bleus en haut à droite et dans celui en bas à gauche, le choix dépend du seuil d'acceptabilité λ :

- Quand $\Delta\hat{E} > 0$, l'intervention évaluée est considérée comme efficiente si $RE < \lambda$
- Quand $\Delta\hat{E} < 0$, l'intervention évaluée est considérée comme efficiente si $RE > \lambda$. En effet, dans la situation où la stratégie évaluée est moins coûteuse et moins efficace que

la stratégie de référence, on veut que le différentiel d'efficacité, le dénominateur du ratio d'efficacité $\Delta\hat{C} / \Delta\hat{E}$, soit le plus faible possible et donc que le ratio tende vers $+\infty$.

Afin d'apprécier l'incertitude concernant l'efficacité d'une stratégie évaluée, il existe deux méthodes de calcul de l'intervalle de confiance à 95% d'un ratio d'efficacité. La première méthode est une méthode paramétrique basée sur le théorème de Fieller et repose seulement sur les estimations de $\Delta\hat{E}$ et $\Delta\hat{C}$ et de leur variabilité, en considérant que $\Delta\hat{E}$ et $\Delta\hat{C}$ sont non biaisés et suivent une distribution Normale. Ainsi, l'IC de RE selon le théorème de Fieller s'écrit :

$$IC_{(1-\alpha)\%} RE = \frac{(\Delta\hat{E} \cdot \Delta\hat{C} - t_{\alpha/2}^2 \cdot \rho \cdot SE_{\Delta\hat{E}} \cdot SE_{\Delta\hat{C}})}{(\Delta\hat{E}^2 - t_{\alpha/2}^2 \cdot SE_{\Delta\hat{E}}^2)} \pm \frac{\sqrt{[(\Delta\hat{E} \cdot \Delta\hat{C} - t_{\alpha/2}^2 \cdot \rho \cdot SE_{\Delta\hat{E}} \cdot SE_{\Delta\hat{C}})^2 - (\Delta\hat{E}^2 - t_{\alpha/2}^2 \cdot SE_{\Delta\hat{E}}^2) \cdot (\Delta\hat{C}^2 - t_{\alpha/2}^2 \cdot SE_{\Delta\hat{C}}^2)]}}{(\Delta\hat{E}^2 - t_{\alpha/2}^2 \cdot SE_{\Delta\hat{E}}^2)}$$

- $t_{\alpha/2}$: la statistique de la table de Student à $n_1 + n_2 - 2$ degrés de liberté, n_1 et n_2 étant le nombre de sujets dans chacun des groupes de comparaison
- ρ est le coefficient de corrélation entre $\Delta\hat{E}$ et $\Delta\hat{C}$
- $SE_{\Delta\hat{E}}$ et $SE_{\Delta\hat{C}}$ sont respectivement l'erreur type de $\Delta\hat{E}$ et l'erreur type de $\Delta\hat{C}$.

La deuxième méthode est non paramétrique, elle repose sur la technique du bootstrap qui consiste à faire un tirage au sort avec remise pour générer des échantillons aléatoires de tailles égales à l'échantillon d'origine. L'échantillonnage s'effectue pour chacun des deux groupes interventionnels et de référence pour lesquels nous disposons d'une donnée de coût et d'une donnée d'efficacité pour chaque individu. En renouvelant ce tirage au sort $N - 1$ fois (au moins 1000 fois) nous obtenons au total de N valeurs de $\Delta\hat{E}$, $\Delta\hat{C}$ et RE qui représentent la distribution non paramétrique du ratio d'efficacité.

4.2 BÉNÉFICE NET INCRÉMENTIEL

Le RDCR (ou ICER) est la métrique la plus couramment utilisée. Cependant, la métrique du bénéfice net a été proposée pour rendre plus rigoureuse et plus simple l'interprétation de l'analyse de sensibilité probabiliste (69). Le bénéfice net incrémentiel (BNI) n'est pas un ratio mais une différence de différences de moyennes (ΔB). Comme le ratio d'efficacité, il est fondé sur $\Delta \hat{C}$ et $\Delta \hat{E}$. Il intègre également λ , le ratio d'efficacité seuil pour le décideur. Il peut être exprimé en unité monétaire, on parle alors de bénéfice monétaire net : $BMN = \Delta \hat{E} * \lambda - \Delta \hat{C}$ ou en unité d'efficacité, on parle alors de bénéfice sanitaire net : $BSN = \Delta \hat{E} - \Delta \hat{C} / \lambda$

- Si $\Delta B > 0$, la valeur du gain en efficacité dû à la stratégie évaluée excède le coût supplémentaire qu'elle induit. La stratégie évaluée est donc efficiente.
- Si $\Delta B \leq 0$, la valeur du gain en efficacité dû à la stratégie évaluée est égale ou inférieure au coût supplémentaire qu'elle induit. La stratégie évaluée n'est donc pas efficiente.

ΔB étant une variable linéaire, sa distribution est dans la grande majorité des cas est compatible avec la Loi Normale. Ceci permet de simplifier l'estimation par intervalle de ΔB . D'autre part, le fait que ΔB intègre λ permet d'effectuer très directement des analyses de sensibilité sur la valeur de λ et permet d'élaborer aussi directement des courbes d'acceptabilité.

Comme le ratio d'efficacité, la distribution du bénéfice net incrémentiel peut être fondée sur la loi Normale par l'intermédiaire de $\Delta \hat{E}$ et $\Delta \hat{C}$. Elle peut aussi être calculée avec la méthode d'échantillonnage bootstrap.

4.3 PROBABILITÉ D'EFFICIENCE ET COURBE D'ACCEPTABILITÉ

Le décideur s'intéresse surtout à connaître la probabilité de prendre la bonne décision, le degré de certitude avec lequel on peut dire que la stratégie évaluée est efficiente comparativement à la stratégie de référence. Il s'agit de calculer la probabilité que ce ratio soit effectivement inférieur à λ (ou supérieur si $\Delta \hat{E} < 0$) dans le cas où λ appartient à l'intervalle de confiance à 95% du ratio d'efficacité ou de calculer la probabilité que ΔB soit effectivement supérieur à 0 dans le cas où 0 appartient à l'intervalle de confiance à 95% du bénéfice net incrémentiel.

Le raisonnement se fait par rapport à un seuil λ , donc la notion de probabilité d'efficience est ici plus pertinente qu'un intervalle de confiance mais il est rare que la valeur de λ soit clairement définie. En France, aucun seuil explicite n'est énoncé et la décision de remboursement est essentiellement fondée sur l'évaluation du service médical rendu. C'est pourquoi la représentation de l'incertitude se fait sous la forme d'une courbe d'acceptabilité destinée au décideur qui vise le seuil choisi et en déduit la probabilité d'efficience. Lorsque l'on compare une intervention innovante à une intervention de référence, une probabilité d'efficience strictement supérieure à 50% signifie que la stratégie innovante est efficiente

5. MODÈLES DE DÉCISION : MODÈLE DE MARKOV

Comme les arbres de décision, les modèles de Markov simulent les transitions possibles d'une cohorte d'individus entre différents états de santé. Mais contrairement aux arbres de décision qui représentent toutes les transitions possibles jusqu'au terme de l'horizon temporel du modèle, le principe des modèles de Markov est de représenter ces transitions par cycles correspondant chacun à une fraction de l'horizon temporel.

La simulation cyclique des modèles de Markov peut prendre en compte un nombre important d'événements et de transitions entre les états de santé. Les modèles de Markov sont donc particulièrement adaptés aux pathologies chroniques nécessitant de prendre en compte un horizon temporel lointain. Une cohorte ne peut transiter qu'une seule fois par cycle, elle entre dans un cycle dans l'un des états de santé du modèle et sort du cycle dans un autre ou reste dans le même état de santé.

La cohorte qui transite au cours d'un cycle dépend seulement de l'état de santé dans lequel elle se trouve au début du cycle. Les transitions survenues au cours des cycles précédents ne sont pas prises en compte. Pour cela les modèles de Markov font partie des modèles dits à mémoire limitée. Une façon de donner un peu de mémoire aux modèles de Markov est de créer un tunnel d'états de santé ou « tunnel state » en anglais.

Dans le modèle de Markov les états de santé sont irréversibles et un individu ne peut pas se trouver simultanément dans deux états de santé différents. Une autre caractéristique des modèles de Markov est qu'ils doivent contenir au moins un état de santé dit absorbant qui correspond généralement au décès.

Les paramètres du modèle de Markov sont les probabilités de transition, les coûts et les résultats de chaque état de santé pris en compte.

Les transitions, dans un modèle de Markov sont représentées par des flèches (Figure 11). Une probabilité de transition est attribuée à chaque transition possible. La somme des probabilités de transition possibles à partir d'un même état de santé doit être égale à 1. Cette probabilité peut être calculée par l'intermédiaire du taux d'incidence. Ainsi, si l'incidence instantanée est constante au cours de la période $[t, t+\Delta t]$, on montre que :

$$P(t) = 1 - \exp\{-R(t) \cdot \Delta t\}$$

Où $P(t)$ est la probabilité, $R(t)$ le taux d'incidence en patient-année et Δt est la période de temps considérée (14). La probabilité de transition peut varier en fonction du temps et donc des cycles.

Les coûts et les résultats exprimés par exemple en QALYs sont spécifiques de chaque état de santé. C'est-à-dire qu'une valeur en termes de coût et d'utilité doit être attribuée à chaque état de santé du modèle.

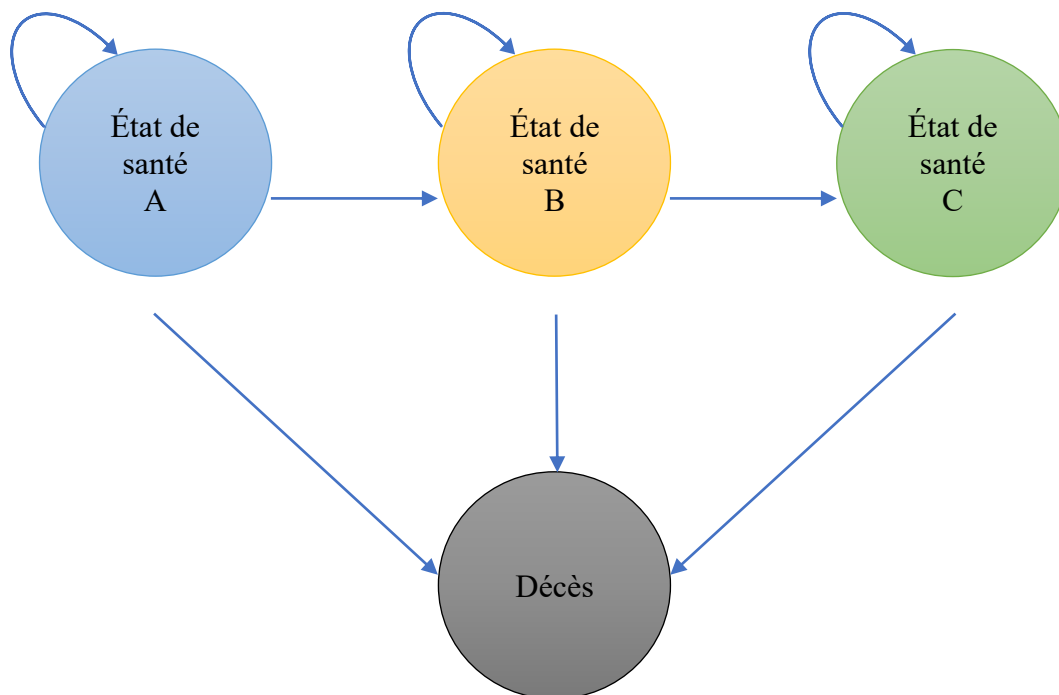


Figure 11. Modèle de Markov.

Les transitions peuvent se faire vers des états de santé différents (flèches rectilignes) ou vers le même état de santé (flèches curvilignes)

5.1 ANALYSE DU MODÈLE DE MARKOV

L'analyse d'un modèle de Markov se fait pour chaque intervention prise en compte dans l'analyse. Dans un premier temps, les effectifs sont calculés dans chaque état de santé et pour chaque cycle. Les coûts et les résultats sont ensuite calculés en utilisant les valeurs attribuées à chaque état de santé. Enfin, ces coûts et ces résultats sont actualisés.

5.1.1 CALCUL DES EFFECTIFS

Cet effectif est fictif et doit être suffisamment grand pour que les effectifs restent des entiers tout au long des cycles. Généralement, on choisit une taille de l'ordre de 1000 individus par cohorte. Au début du cycle 0, la totalité de l'effectif de chaque cohorte est dans l'état de santé initial. Les probabilités de transition nous permettent ensuite de calculer les effectifs dans chacun des états de santé et pour chaque cycle.

5.1.2 CORRECTION DE DEMI-CYCLE

Dans la plupart des logiciels utilisés dans l'analyse du modèle de Markov, dont Microsoft Excel, les transitions entre états de santé se font par défaut en début ou en fin de cycle. Cependant, généralement les individus transitent vers un autre état de santé à la mi-temps d'un cycle. Les effectifs sont donc corrigés pour tenir compte du fait que les transitions surviennent en moyenne en milieu de cycle et non plus toutes à la fin des cycles. Le principe est de considérer que l'effectif du cycle j est égal à la moyenne de l'effectif du cycle j et de celui du cycle $j + 1$, ceci pour chaque état de santé et pour chaque cycle.

5.1.3 CALCUL DES COÛTS

Les coûts attribués à chaque état de santé sont multipliés par l'effectif dans chaque état de santé. Le coût calculé à chaque cycle doit être actualisé si l'horizon temporel excède 1 an. La somme par cycle des coûts calculés dans chaque état de santé est ainsi multipliée par un facteur d'actualisation :

$$f_j = 1 / (1 + r)^j$$

Où r est le taux d'actualisation et j est l'unité de temps.

La HAS (2020) préconise d'utiliser le taux d'actualisation public fixé à 2,5% pour des horizons temporels inférieurs à 30 ans avec une décroissance jusqu'à 1,5% au-delà (58).

Une fois les coûts par cycle actualisés, le coût de l'intervention évaluée peut être calculé sur la totalité de l'horizon temporel. Il s'agit de faire la somme des coûts actualisés calculés pour chacun des cycles et de diviser cette somme par l'effectif de départ de la cohorte.

5.1.4 CALCUL DES RÉSULTATS : QALY

La démarche est la même que pour le calcul des coûts et consiste donc à faire le produit de l'effectif des états de santé et de l'utilité. On calcule ensuite la somme par cycle de la durée de vie pondérée par l'utilité calculée dans chaque état de santé. Si la durée des cycles est d'un an, cette somme des effectifs pondérés par l'utilité correspond aux QALYs par cycle. Si la durée des cycles est différente d'un an il faut utiliser la règle de trois pour obtenir des QALYs. Si l'horizon temporel excède un an, les QALYs calculés à chaque cycle doivent être actualisés. Après actualisation, les QALYs résultant de l'intervention évaluée peuvent être calculés sur la totalité de l'horizon temporel en faisant la somme des QALYs actualisés calculés pour chacun des cycles et en divisant cette somme par l'effectif de départ de la cohorte.

Après le calcul des coûts et des résultats pour chacune des stratégies comparées, il est alors possible de calculer la différence de coûts entre les interventions comparées ($\Delta\hat{C}$) et la différence de résultats (exprimée en QALY ou en années de vie : $\Delta\hat{E}$), ainsi que le ratio d'efficacité ou le bénéfice net incrémentiel.

5.1.5 ANALYSE DE SENSIBILITÉ DÉTERMINISTE ET ANALYSE DE SCÉNARIO

L'analyse de sensibilité déterministe consiste à faire varier la valeur des paramètres d'un modèle pour identifier les paramètres pouvant influencer le plus les résultats de l'évaluation en particulier sur l'estimation du ratio d'efficacité. Ce type d'analyse fait généralement varier les

paramètres d'une amplitude cohérente avec leur variabilité, ou aussi, les fait varier d'une amplitude relative à leur valeur de base, par exemple $\pm 25\%$. Les résultats d'une analyse de sensibilité déterministe peuvent être représentés sur un diagramme en tornade (Figure 12).

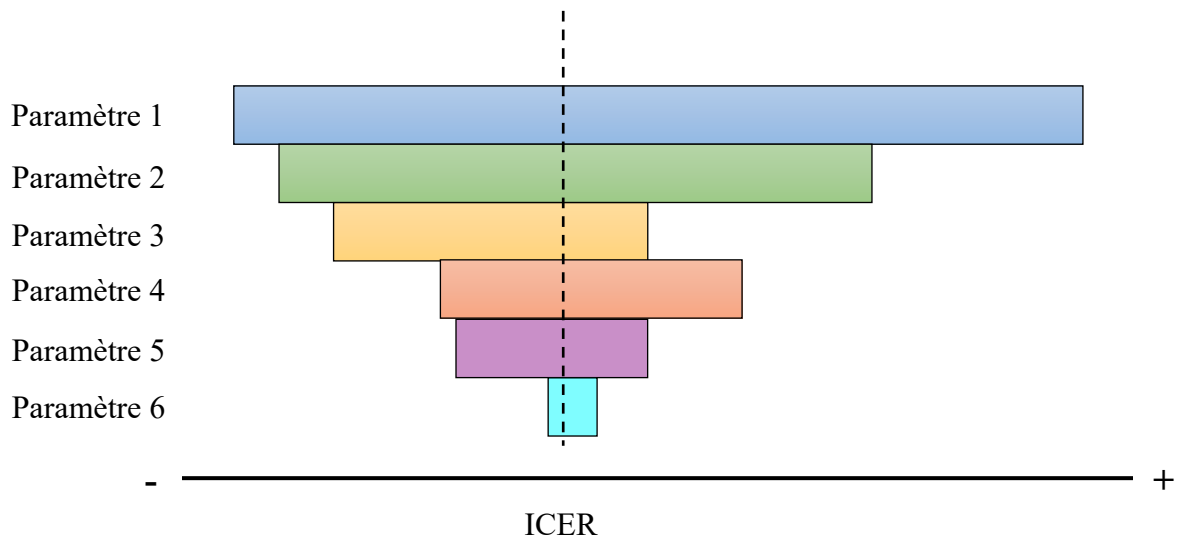


Figure 12. Diagramme en tornade. L'importance de chaque paramètre est présentée de haut en bas. Les extrémités de chaque barre indiquent l'ICER maximum et minimum pour chaque paramètre. La ligne pointillée représente l'ICER de référence

La variation de plusieurs paramètres à la fois est appelé analyse de scénario. Ce type d'analyse de sensibilité est utile pour tester la robustesse du modèle dans différents contextes : sous-groupes de patients, systèmes de soins, traitements, etc.

5.1.6 ANALYSE DE SENSIBILITÉ PROBABILISTE

Du fait de l'incertitude sur la vraie valeur des paramètres du modèle, l'analyse de sensibilité probabiliste consiste à utiliser la distribution de probabilité des paramètres au lieu de prendre en compte le minimum et le maximum des valeurs possibles (Tableau 5). L'analyse probabiliste d'un modèle de décision repose sur la méthode du bootstrap et donc consiste à faire des tirages au sort avec remise une des valeurs possibles de chaque paramètre du modèle et, pour chaque

tirage au sort, de calculer le ratio d'efficacité ou le bénéfice net incrémentiel. Cette méthode appelée aussi méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov, ou Markov chain Monte Carlo (MCMC) en anglais permet donc d'obtenir une distribution de probabilité du ratio d'efficacité ou du bénéfice net incrémentiel sur un plan coût-efficacité et d'estimer une probabilité d'efficacité.

<i>Types de paramètre</i>	<i>Caractéristiques</i>	<i>Type de distribution</i>
<i>Probabilités de transition</i>	[0-1]	Beta
<i>Coûts</i>	Bornés à 0	Gamma
<i>Utilité</i>	[0-1] Pouvant inclure des valeurs négatives	Beta si données excluant 0 Gamma ou log- Normale sinon

Tableau 5. Les distributions de probabilité des paramètres du modèle de décision

Les paramètres du modèle de Markov sont le reflet des données disponibles. Il existe schématiquement trois sources de données :

- La littérature scientifique (revues systématiques et méta-analyses)
- Les bases de données médico-administratives comme le PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'informations)
- Les avis d'experts.

6. MÉTA-ANALYSE

Le nombre de publications scientifiques a très fortement augmenté ces dernières décennies. On note que le nombre de nouveaux articles référencés sur PubMed en 2016 correspond au double du nombre de publications en 2003 (70). Le nombre d'articles ne cesse donc pas de croître même si ce nombre est variable en fonction des thèmes. Il est donc indispensable de pouvoir

faire la synthèse de toutes ces informations dans le cadre de la médecine fondée sur les preuves (Evidence Based Medicine). Pour cela il faut procéder à une démarche scientifiquement rigoureuse qui soit 1) exhaustive, 2) non biaisée, 3) fiable dans ses conclusions et 4) reproductible.

Le terme « méta-analyse » a été introduit la première fois en 1976 par le psychologue Gene Glass en précisant qu'il s'agit d'une « approche statistique pour combiner les résultats d'un nombre important d'études individuelles dans le but d'obtenir un résultat agrégé » (71). La méta-analyse permet donc de synthétiser quantitativement, par le calcul d'un effet combiné (ou *poolé*), les résultats d'études indépendantes ayant trait à une question de recherche bien précise. L'effet mesuré peut être un odds ratio, une différence de moyennes, etc.

Un poids est attribué aux études sélectionnées, de sorte que la contribution à l'analyse de chaque étude varie en fonction d'un paramètre lié à sa taille, les études de plus grandes tailles contribuant plus dans l'estimation de l'effet combiné θ . Afin d'estimer un effet combiné, on peut faire l'hypothèse que chacune des différentes études mesure le même phénomène, dont la valeur est constante. Les différences que l'on observe au niveau des effets mesurés θ_i sont uniquement liées aux fluctuations d'échantillonnage. On parle de modèles à effets fixes.

Les modèles à effets aléatoires quant à eux adoptent une hypothèse plus réaliste estimant que le phénomène mesuré varie entre les études, du fait par exemple des populations incluses, des modalités de conduite d'études, de la nature des centres recruteurs etc. On considère alors que les effets θ_i de chaque étude sont distribués généralement selon une loi normale autour d'une valeur moyenne θ qui est l'effet combiné que l'on cherche à estimer. On est alors en présence de 2 types de variabilité à prendre en compte :

- **La variabilité intra-étude :** elle est directement liée à la taille de l'étude et donc aux fluctuations d'échantillonnage sous l'hypothèse d'une distribution normale de moyenne θ_i et d'une variance σ_i^2 .
- **La variabilité inter-études :** elle est liée à l'hétérogénéité de l'effet entre les études. On fait l'hypothèse que les effets estimés θ_i entre les études sont distribués normalement autour de l'effet commun θ , selon une variance τ^2 .

Selon les recommandations de la HAS, les méta-analyses d'essais cliniques randomisés font partie des types d'études qui ont un fort niveau de preuve (72).

6.1 META-ANALYSE BAYESIENNE

La méta-analyse standard combine l'ensemble des résultats des essais cliniques randomisés ayant comparé des traitements entre eux. La méta-analyse en réseau combine les résultats de comparaisons directes issues d'essais cliniques randomisés et de comparaisons indirectes. Une approche populaire pour effectuer une méta-analyse en réseau consiste à utiliser des modèles hiérarchiques, généralement implémentés dans le cadre de la statistique bayésienne.

La statistique bayésienne est une approche différente que celle des statistiques qui sont basées sur les tests de signification et les intervalles de confiance. Elle est fondée sur l'inférence bayésienne, où la probabilité exprime un degré de croyance en un événement (73). Dans une analyse bayésienne, l'incertitude initiale est exprimée par une distribution a priori des variables étudiées. Lorsqu'il y a peu ou pas d'informations, un a priori « non informatif » peut être utilisé, dans lequel toutes les valeurs possibles sont également probables (73). Ces distributions a priori non informatives disent en quelque sorte, qu'a priori toute valeur est possible pour la vraie valeur du paramètre et qu'il n'est donc pas justifié d'en favoriser une plus qu'une autre.

La vraisemblance est la probabilité d'obtenir les données qui ont été effectivement observées pour une valeur donnée du paramètre θ . La vraisemblance résume à la fois les données des études incluses dans la méta-analyse et le modèle de méta-analyse (effet fixe ou des effets aléatoires).

La distribution a posteriori des variables étudiées peut alors être obtenue en combinant la distribution a priori et la vraisemblance. La distribution a posteriori peut être représentée par une estimation ponctuelle et un intervalle de crédibilité, qui ressemblent beaucoup aux estimations et intervalles de confiance classiques. L'obtention de la distribution a posteriori s'effectue à l'aide du théorème de Bayes :

$$f(\theta|d) = \frac{l(d|\theta)f_0(\theta)}{g(d)}$$

Avec $f_0(\theta)$ qui désigne la distribution a priori du paramètre et $l(d|\theta)$ qui est la vraisemblance des données en fonction de la valeur du paramètre. $g(d)$ est la distribution inconditionnelle des données.

Une différence entre la méta-analyse bayésienne et la méta-analyse classique est que l'interprétation des résultats de la première se fait directement en termes de croyance, par exemple l'intervalle de crédibilité à 95 % pour un paramètre θ correspond à la région dans laquelle nous pensons que la valeur du paramètre se situe avec une probabilité de 95 % (73).

L'analyse bayésienne permet également de calculer la probabilité que le paramètre prenne une valeur particulière, ce qui ne peut pas être réalisé dans le cadre d'une méta-analyse classique. Avec les techniques de MCMC, l'estimation de la valeur du paramètre θ a posteriori s'effectue en répétant en boucle le même processus qui consiste à produire à l'aide de génération de nombres aléatoires une distribution a posteriori. La distribution a posteriori obtenue devient la distribution a priori de la boucle suivante, et ainsi de suite jusqu'à la convergence du processus vers la vraie distribution a posteriori du paramètre à estimer (74).

La HAS a indiqué en 2009 que « *en l'état actuel des connaissances, la méta-analyse bayésienne en réseau semble être la méthode la plus intéressante car flexible et séduisante sur le plan théorique.* » (74).

CHAPITRE III. OBJECTIFS

Les données épidémiologiques et médico-économiques sur l'arthrose sont essentielles, car elles permettent une meilleure connaissance de la maladie et donc contribuent aux avancées cliniques, thérapeutiques et à la conduite des différentes politiques de santé publique. En France, l'arthrose du genou est devenue une priorité de santé publique compte tenu de sa prévalence élevée. Néanmoins, les fortes contraintes financières pesant sur le système de santé français a conduit peu à peu le législateur à s'interroger sur l'allocation des ressources dans le système de santé.

L'évaluation médico-économique est une aide à la décision qui peut déboucher sur des recommandations de politique publique. Ces décisions de prise en charge de pathologies doivent être basées sur l'efficacité des stratégies thérapeutiques possibles.

L'objectif de ce travail de thèse est de réaliser une étude médico-économique centrée sur les stratégies de prise en charge de l'arthrose du genou. Il apparaît crucial de réaliser ce type d'étude afin d'apporter des éléments aux décideurs de santé publique. De plus, il existe une demande en matière d'évaluation médico-économique concernant les stratégies de prise en charge de l'arthrose du genou qui émerge dans la littérature (75).

Dans le système de soins français, l'Assurance Maladie a fixé un tarif pour chaque type de séjour hospitalier, le GHS. Une somme correspondante à chaque GHS est versée aux établissements hospitaliers pour chaque séjour produit en MCO. Notre étude médico-économique a donc été réalisée dans une optique de décision de prise en charge par les organismes d'assurance maladie. Dans ce but, nous avons recueilli le GHS pour effectuer cette analyse. Le coût total de la pose de prothèse comprenant les examens et les suivis pré et post interventionnels, a été estimé en se basant sur les données retrouvées dans l'ENCC (MCO-SSR 2018) et à l'aide des avis d'experts. Nous avons simulé le coût des stratégies « innovantes » sélectionnées dans les fourchettes trouvées dans la littérature.

L'identification des stratégies de prise en charge a été effectuée à l'aide d'une revue-systématique et une méta-analyse. Le choix s'est porté sur une méta-analyse du fait du grand nombre d'articles scientifiques trouvés dans la littérature évaluant l'efficacité de dizaines de traitements sur l'arthrose de genou (pharmacologiques et non pharmacologiques). La méta-analyse apporte aussi un niveau de preuve scientifique important et recommandé par la HAS (72). Nous avons fait le choix de sélectionner les articles publiés à partir de l'année 2017 afin de mieux refléter la pratique actuelle pour traiter l'arthrose de genou et aussi pour écarter les

traitements qui ont été utilisés à une époque et qui ne sont plus recommandés actuellement par les sociétés savantes. L'estimation des résultats de la méta-analyse est réalisée à l'aide d'une approche Bayésienne basée sur un réseau et implémentée à l'aide des techniques de Monte Carlo sur Chaîne de Markov. Les méthodes Bayésiennes permettent une modélisation fine et souple des données et de l'estimation de l'incohérence. Ces méthodes permettent aussi de classer les stratégies en attribuant une probabilité de classement à chaque stratégie.

Dans le contexte de notre étude, la notion de temps est centrale. Nous avons construit un nouveau modèle de Markov permettant de simuler le devenir des patients à long terme tenant compte de la stratégie choisie dans le but d'éviter ou de retarder la pose de prothèse. Ce modèle a été développé avec pour base la combinaison de deux modèles trouvés dans la littérature. Nous l'avons amélioré notamment par l'ajout de deux états de santé supplémentaires ce qui rend notre modèle plus complet pour évaluer les stratégies avant le recours à la prothèse. La modélisation markovienne permet une incorporation du temps et facilite la modélisation d'événements répétés. Les résultats de l'étude médico-économique ont été estimés avec une projection à 15 ans pour tenir compte de la durée de vie de la prothèse du genou. La méthode d'évaluation économique choisie pour notre étude est l'analyse coût/utilité avec le QALY comme critère de résultat. Il s'agit d'un critère satisfaisant lorsque que l'on souhaite maximiser le bien-être d'une population cible, dans un contexte de ressources limitées (76). Les probabilités de transition et les valeurs de qualité de vie ont été extraites de la littérature à partir des études de bonne qualité méthodologique (essais randomisés contrôlés et méta-analyses).

L'incertitude associée aux estimations des paramètres du modèle est explorée à l'aide de deux approches : une analyse de sensibilité probabiliste fondée sur une simulation de MCMC, et des analyses de sensibilité déterministe et de scénario pour identifier les paramètres pouvant influencer le plus les résultats de l'évaluation. Nous avons estimé la probabilité d'efficacité d'une stratégie à l'aide d'une courbe d'acceptabilité. Nous avons aussi testé un modèle de mapping à l'aide des techniques d'apprentissage automatique ou « machine learning » en anglais dans le but d'obtenir une valeur d'utilité, d'une part pour comparer nos résultats avec les résultats obtenus avec la méthode de la littérature et d'autre part pour avoir une variabilité des résultats nécessaire pour l'implémentation de l'analyse probabiliste et de la courbe d'acceptabilité.

CHAPITRE IV. REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE

Une revue extensive de la littérature a été effectuée dans un premier temps afin de pouvoir identifier les stratégies les plus récentes et les plus efficaces parmi les stratégies thérapeutiques non chirurgicales utilisées pour les patients souffrant d'une arthrose du genou non sévère et pour lesquels le recours à la chirurgie pourrait être évité.

Pour ce faire, une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées à l'aide de 19 publications éligibles parmi 838 articles « screenés » et publiés entre 2017 et 2020. La méta-analyse a été réalisée en suivant les recommandations méthodologiques PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). L'évaluation de la qualité des études et du risque de biais réalisée à l'aide de l'outil de Cochrane a montré que les études sélectionnées sont de moyenne et de bonne qualité.

Les résultats sont présentés à l'aide de 2 outils de mesures les plus utilisées dans les essais cliniques : le « Visual Analogue Scale » (VAS) qui est une échelle qui évalue la douleur et le « Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index » (WOMAC), qui évalue en plus de la douleur la raideur et la fonction des articulations. Les scores totaux peuvent varier de 0 à 100. Un score plus bas sur ces 2 échelles indique un bon état du genou.

Le critère d'évaluation principal est la variation du score WOMAC à 12 mois par rapport à la baseline. Les stratégies évaluées pour le critère d'évaluation principal sont l'injection intra-articulaire de plaquettes riches en plasma (PRP), de corticostéroïdes (CS), des cellules souches mésenchymateuses (CSM), l'utilisation d'acide hyaluronique (HA), d'ozone ainsi que la physiothérapie avec ou sans anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAID).

La mesure de la consistance des effets entre les études évaluées avec la méthode de node-splitting montre une inconsistance non significative indiquant qu'il n'existe pas une variabilité importante entre les études. Ceci nous permet de traiter les résultats des études incluses. L'analyse de données a été réalisée à l'aide du logiciel R en utilisant une méthode d'inférence bayésienne et la méthode de simulation de Monte-Carlo par chaînes de Markov. Nous pouvons ainsi obtenir une estimation de la probabilité qu'un traitement soit supérieur aux autres traitements, ce qui permet de faciliter la prise de décision.

Les résultats de la méta-analyse sont représentés par des graphiques en forêts (Forest plots). Chaque forest plot présente l'estimation de la moyenne de l'effet qui correspond à la variation du score WOMAC pour chaque traitement et l'intervalle de crédibilité associé.

L'utilisation des CSM et du PRP présentent la diminution la plus importante et significative du score WOMAC par rapport à l'HA (traitement de référence) -18.75 [95% CrI, -26.69 à -9.44] et -11.48 [95% CrI, -17.33 à -6.08]), respectivement par rapport à l'HA. Concernant les résultats absolus des effets, l'utilisation des CSM et du PRP présentent aussi une diminution importante du score WOMAC, considérée comme cliniquement significative (77).

L'analyse probabiliste de Monte-Carlo montre que l'injection de CSM présente la plus grande probabilité d'être le meilleur traitement avec une probabilité de $P=0.91$ suivi par le PRP avec une probabilité de $P=0.08$. Les CS arrivent en troisième position avec une probabilité $P=0.001$.

Au vu des études récentes sur la question, les résultats de la méta-analyse montrent que l'utilisation de CSM et de PRP ont une probabilité élevée d'être des stratégies de prise en charge efficaces pour l'arthrose du genou.

Ce travail a donné lieu à une publication dans le journal Medicine (Baltimore).

Comparative effectiveness of nonsurgical interventions in the treatment of patients with knee osteoarthritis

A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis

Moustafa Naja, MSc^{a,b,*} , Gabriel Fernandez De Grado, DDS, PhD^{a,b,c}, Henri Favreau, MD, MSc^{a,d}, Dominique Scipioni, MD, MSc^e, Nadia Benkirane-Jessel, PhD^{a,b}, Anne-Marie Musset, DDS, PhD^{a,b,c}, Damien Offner, DDS, PhD^{a,b,c}

Abstract

Background: To find out, based on the available recent randomized controlled trials (RCTs), if the nonsurgical interventions commonly used for knee osteoarthritis patients are valid and quantify their efficiency.

Methods: The database of MEDLINE and EMBASE were searched for RCTs evaluating nonsurgical treatment strategies on patients with mild to moderate knee osteoarthritis. A Bayesian random-effects network meta-analysis was performed. The primary outcome was the mean change from baseline in the Western Ontario and McMaster university (WOMAC) total score at 12 months. Raw mean differences with 95% credibility intervals were calculated. Treatments were ranked by probabilities of each treatment to be the best.

Results: Thirteen trials assessed 7 strategies with WOMAC at 12 months: injection of platelet rich plasma (PRP), corticosteroids, mesenchymal stem cells (MSCs), hyaluronic acid, ozone, administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with or without the association of physiotherapy. For treatment-specific effect size, a greater association with WOMAC decrease was found significantly for MSCs (mean difference, -28.0 [95% CrI, -32.9 to -22.4]) and PRP (mean difference, -19.9 [95% CrI, -24.1 to -15.8]). Rank probabilities among the treatments indicated that MSCs had a much higher probability ($P=.91$) of being the best treatment compared with other treatments, while PRP ranked as the second-best treatment ($P=.89$).

Conclusion: In this systematic review and network meta-analysis, the outcomes of treatments using MSCs and PRP for the management of knee osteoarthritis were associated with long-term improvements in pain and function. More high quality RCTs would be needed to confirm the efficiency of MSCs and PRP for the treatment of patients with knee osteoarthritis.

Abbreviations: AARP = American Association of Retired Persons, ASA = amniotic suspension allograft, BMI = Body mass index, BMAC = bone marrow aspirate concentrate, CrIs = credibility intervals, CS = corticosteroids, Dex = dexamethasone, GC = glucosamine chondroitin, GRADE = Grading of Recommendations Assessment, HA = hyaluronic acid, JAGS = Just Another Gibbs Sample, LLLT = Low-Level Laser Therapy (LLLT), MCMC = Markov chain Monte Carlo, MSCs = mesenchymal stem cells, NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory, OA = osteoarthritis, PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis, RCT = randomized controlled trial, SVF = stromal vascular fraction, TENS = Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TKA = total knee arthroplasty, VAS = Visual Analogue Scale, WOMAC = Western Ontario and McMaster university.

Keywords: knee, orthopedics, osteoarthritis, rheumatology, therapeutics

Editor: Wen-Long Hu.

PROSPERO registration number: CRD42021226871.

The authors have no funding and conflicts of interest to disclose.

Supplemental Digital Content is available for this article.

All data generated or analyzed during this study are included in this published article [and its supplementary information files]; The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

^aINSERM (French National Institute of Health and Medical Research), UMR 1260, Regenerative Nanomedicine (RNM), FMTS, Strasbourg, France, ^bUniversité de Strasbourg, Faculty of dental surgery, 8 street Ste Elisabeth F-67000 Strasbourg, France, ^cOral Medicine and Surgery Department, Strasbourg University hospital, 1 Place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France, ^dStrasbourg University hospital, Hautepierre Hospital, Orthopedic Surgery and Traumatology Department, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg, France, ^eErasmus Hospital- University Clinics of Brussels, Université libre de Bruxelles (ULB), CHIREC-Hospital Delta, Belgium.

* Correspondence: Moustafa Naja, INSERM (French National Institute of Health and Medical Research), UMR 1260, Regenerative Nanomedicine (RNM), FMTS, Strasbourg, France (e-mail: moustafa.naja@gmail.com).

Copyright © 2021 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and build upon the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

How to cite this article: Naja M, Fernandez De Grado G, Favreau H, Scipioni D, Benkirane-Jessel N, Musset AM, Offner D. Comparative effectiveness of non-surgical interventions in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine* 2021;100:49(e28067).

Received: 27 April 2021 / Received in final form: 8 November 2021 / Accepted: 11 November 2021

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000028067>

1. Introduction

Knee osteoarthritis (OA) is a common chronic degenerative disease due to bone and cartilage degeneration affecting up to 19% of adults aged 45 and older,^[1] and is a major contributor to functional and social impairment, disability, reduced independence, and poorer quality-of-life.^[2,3] Its clinical features mainly include cartilage degenerative lesions, with clinical manifestations such as limited range of motion in the knee, joint swelling, pain, stiffness and deformity (Figure S1, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A691>). Radiographic evidence of knee OA according to the Kellgren and Lawrence classification is present in approximately 30% of adults over the age of 65.^[4] Worldwide estimates report that 9.6% of men and 18.0% of women over the age of 60 years have symptomatic OA^[5] and that the number of people affected by OA will increase by about 50% over the next 20 years.^[6,7] Therefore, there is an increasing need for urgent attention to this disease.

Current knee OA treatment strategies use surgical and non-surgical interventions.^[6,8,9] Total knee replacement also known as total knee arthroplasty is considered an effective procedure for treating end-stage knee OA. However, not all individuals with knee OA can or even wish to proceed with surgery due to various comorbidities and/or age or health-related restrictions. Additionally, access to surgical intervention may be limited or delayed in many countries due to budgetary restrictions and limited resources, such as operating time or surgeon availability. Moreover, perioperative complications such as loosening,^[10] infection,^[11] instability,^[12] fractures,^[13] pain or discomfort may occur during and after total knee replacement.^[14,15] Furthermore, the augmentation in the number of young patients undergoing knee surgery also increases the lifetime risk of requiring revision surgery.^[16] For all these reasons, 15% to 30% of patients have reported dissatisfaction after total knee arthroplasty.^[17] Therefore, as the majority of non-surgical interventions are safer, have a lower cost, and mobilize a less technical platform, they are required in the first step of the knee OA management before the need for surgery.^[6,8] Indeed, these non-surgical interventions are meant to reduce or eliminate pain and improve joint function through cartilage repair which can delay or avoid the need for arthroplasty.

Although there are several guidelines for knee OA management, there has been no consensus reached concerning the efficacy of many available non-surgical treatment strategies. Due to the large number of publications evaluating multiple types of osteoarthritis treatments, recent meta-analyses seem to be an essential way especially with the appearance of new innovative treatments. The aim of our study was to evaluate the long-term efficiency of these treatments published recently by using a Bayesian approach. This method allows comparison of all available non-surgical knee OA strategies.

2. Methods

2.1. Literature search strategy

This study was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis statement.^[18]

The literature was screened and extracted by the authors using the electronic database of MEDLINE (PubMed) and EMBASE. We chose to evaluate a consequent amount of recent studies, namely between January 1, 2017 and March 1, 2020. This led to

the evaluation of 864 clinical trials. Titles and abstracts were screened in order to determine if the identified articles met the inclusion and exclusion criteria. The full-text of selected articles was then further evaluated.

Eligible trials included placebo-controlled RCTs and those comparing any active treatment alone or in combination with another intervention. The inclusion and exclusion criteria are described below:

2.2. Inclusion criteria

- Placebo and active-controlled randomized controlled trials (RCTs).
- Patients with early knee OA (Kellgren–Lawrence grades 1–3).
- At least 6 months of follow up.
- Full version in English.
- Studies that perform a patient global assessment using WOMAC total score and/or visual analogue scale (VAS) for pain.

2.3. Exclusion criteria

Additionally, trials will be excluded if they are:

- Animal studies.
- Studies which evaluated clinical postoperative outcomes after total knee arthroplasty.
- Studies published prior to 2017, or after March 1, 2020.
- Surgical interventions or perioperative treatments.
- Books, reviews, meta-analyses, study protocols, case reports, expert opinions commentary, conference papers, unpublished results.
- Studies evaluating patients with severe OA (Kellgren–Lawrence grade 4).
- Studies focusing only on specific categories of patients (e.g., obese patients).
- Studies with only graphs without available or accessible data.

We chose the WOMAC total score and/or visual analogue scale (VAS) for pain because these instruments are the most used in the literature for their high level of validity and reliability^[19,20] in patients with knee osteoarthritis. Furthermore, knee pain and function are likely to be the factors that matter the most to patients, physicians, and caregivers.

The WOMAC is a disease-specific and self-administered questionnaire used in the evaluation of hip and knee OA. It consists of 24 questions, grouped into 3 subscales including pain (5 questions), stiffness (2 questions), and physical function (17 questions) for the activity of daily living during the past 48 hours.^[19] In the Likert scale version, each answer is scored on a scale from 0 to 4: 0 represents “none” and 4 represents “extreme.” In the VAS version, each answer is scored on a 100-mm VAS: 0 represents “none” and 100mm represents “extreme,” thus, higher scores on the WOMAC indicate worse pain, stiffness, and functional limitations.

When pain severity was assessed on a 100-mm or 10-cm VAS, higher score indicates greater pain intensity.

2.4. Outcomes and data extraction

The primary outcome was mean change from baseline to 12 months (long-term) with the WOMAC total score. Secondary

outcomes were changes from baseline to 3 months (short-term), to 6 months (middle-term) with WOMAC and from baseline to 3 months, to 6 months, and to 12 months with VAS.

For each outcome, the change from baseline was extracted at each time point if reported; otherwise, numerical data for the outcome were extracted at baseline and at each time point. Other extracted data included baseline demographic characteristics (age, sex, body mass index), clinical characteristics (Kellgren–Lawrence grade), and the dose of each treatment.

Treatments administered at different doses have been considered as a single intervention. If the same trial compared different treatment doses, the trial has been split in more pairwise comparisons against hyaluronic acid (HA) or placebo. This methodological choice has been taken assuming that no correlation structure is evident among different dose effects in the same randomized controlled trial.

Only trials with extractable data were included. No additional information was requested from authors.

2.5. Quality and risk of bias assessment

Quality was assessed independently by the authors. The Quality of the included trials was assessed using the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias in RCTs.^[21] Each study was evaluated as low, high, or unclear risk of bias according to the randomization, allocation concealment, blinding, completeness of outcome data, and selective outcome reporting. The GRADE methodology was used to assess the quality of evidence (GRADEpro, McMaster University, 2020).

2.6. Data synthesis and analysis

The imputation of the correlation method was used when standard deviations were available for absolute baseline and follow-up values, but not for the mean change values^[22] by using the correlation value $r=0.5$. This was selected as a plausible value based on other studies.^[23]

When studies did not report mean change, these values were calculated as the arithmetic difference between baseline and follow-up. VAS and WOMAC scale scores were all normalized to a scale from 0 to 100 to ensure comparability between all the studies for each outcome measure.

A Bayesian multiple treatment network meta-analysis^[24] with random effects and uninformative priors was performed and considered both placebo- and active-controlled trials. The analysis was performed on the raw mean difference with 95% credibility intervals for the treatment-specific and relative effect sizes for all eligible trials using the WOMAC or the VAS.

The reference treatment group to be compared against is “Placebo.” In the case of the absence of placebo “Hyaluronic acid” is used as the reference treatment because HA is widely used by physicians and is also the most commonly used treatment in the trials. The minimum clinical important difference for the total WOMAC score is 10.^[25]

The between-study standard deviation was modeled using a uniform distribution of the 0 to 10 interval.^[26] A random effects model was computed using Markov chain Monte Carlo methods with Gibbs sampling based on simulations of 200,000 iterations in each of 4 chains.

The number of iterations is considered sufficiently large to produce accurate posterior estimates.

Homogeneity and consistency assumptions were evaluated using node splitting method.

A rankogram plot is used to graph the probabilities of each treatment having each of the different possible ranks among the treatments. The treatment rank probabilities are based on the marginal effect measures. A higher event probability implies a better treatment.

The analyses were conducted using the R-evolution version 4.0.3 and the pcnetmeta package version 2.7 that interfaces with Just Another Gibbs Sample version 4.3.0 for computing a Markov chain Monte Carlo simulation.

The sensitivity analyses were conducted to evaluate the robustness of the model. The post hoc sensitivity analyses were performed using alternative statistical methods to those described above.

A sensitivity analysis based on a Fixed effect model instead of the Random effect model has been conducted for each outcome. Furthermore, a sensitivity analysis has been conducted for each outcome based on an empirical informative prior on heterogeneity distribution: inverse-gamma distribution instead of the uninformative prior.

2.7. Ethical approval

Ethical approval was not necessary due to the study design.

3. Results

3.1. Study selection

A total of 838 studies were identified through database searching. After analysis in accordance with the inclusion and exclusion criteria, 19 RCTs (N=2488 patients) met the eligibility criteria and were included in this meta-analysis. The diagram in Fig. 1 summarizes the selection process.

The mean age of the included patients is 57.65 ± 3.82 and a higher proportion (around 65%) of women than men with a mean body mass index of 28.17 ± 2.04 . Ten of the 19 trials included >100 participants in all groups.

Disease severity was defined based on Kellgren–Lawrence radiological grading classification. Among the 19 studies, 5 have included patients with Kellgren–Lawrence grade 1 and 2; 9 studies with Kellgren–Lawrence 2 and 3; 4 studies with Kellgren–Lawrence grade 1–3 and 1 study with Kellgren–Lawrence grade 3.

3.2. Study characteristics

A total of 16 different interventions were studied in these RCTs. The included studies comprised physical and pharmacologic approaches but not any psychosocial or mind-body studies. Injection of platelet rich plasma (PRP) was assessed in 8 trials^{27–33,40}, HA in 12 trials^{28–30,33,34,36–38,40–42,44}, mesenchymal stem cells (MSCs) in 2 trials^{34,35}, corticosteroids (CS) in 2 trials^{28,31}, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in 1 trial^{29,45}, physical therapy associated with NSAID in 1 trial³⁵, prolotherapy (dextrose) in 1 trial²⁷, dexamethasone (Dex) in 1 trial³⁷, combination of dexamethasone and hyaluronic acid (Dex+HA) in 1 trial³⁷, ozone injection in 1 trial³³, stromal vascular fraction (SVF) in 1 trial⁴¹, bone marrow aspirate concentrate in 1 trial⁴³, amniotic suspension allograft in 1 trial⁴², administration of Q-Actin in 1 trial³⁹, glucosamine chondroitin in 1 trial³⁹, and Chondroitin sulfate in 1 trial⁴⁵.

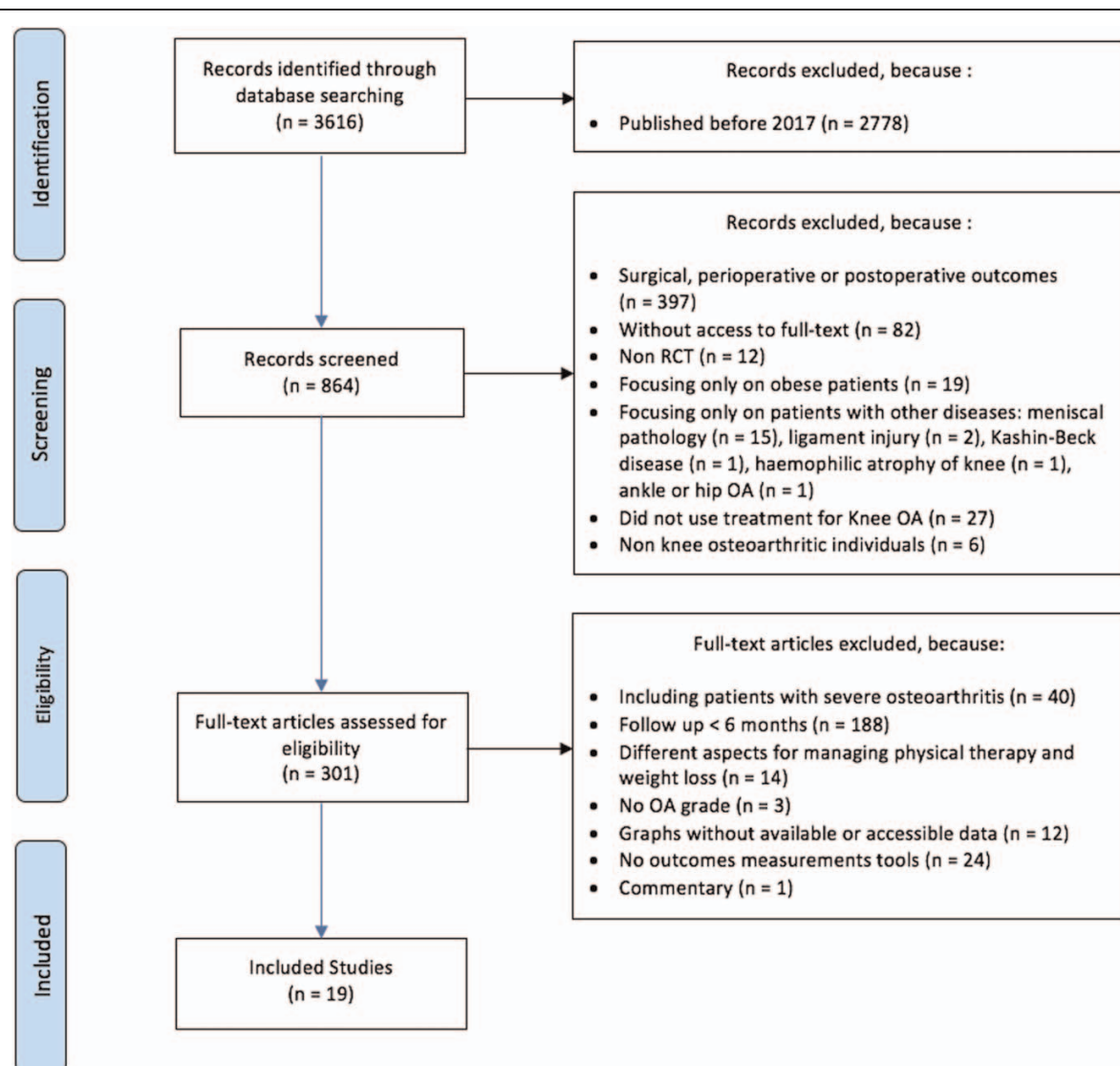


Figure 1. Trial selection process.

Out of the 19 RCTs included, 4 were placebo-controlled and 15 were comparing ≥ 2 interventions. Included trials are presented by outcome measures: WOMAC in Table S1, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A706> VAS in Table S2, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A707>.

The methodology quality and risk of bias for the included studies are displayed in Figure S2, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A692> and Table S3, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A708>. Overall, all patients were randomized to receive an OA treatment. Seven studies maintained allocation concealment but the other studies failed to describe it clearly. The risk of performance bias was high in 13 studies and unclear in 1 study. It might be important for the physicians to be aware of treatments for patient safety. Detection

bias was high in 3 studies and unclear in 4 studies. The attrition bias was high in 8 studies and unclear in 1 study. Unlike performance and attrition biases, reporting bias was low in $>75\%$ of the evaluated studies.

The quality of evidence for the primary outcome studies according to the GRADE system is presented in Table S5, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A710>.

The treatments that have been compared together are described in Table S4, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A709> by the time point, the outcome measure, number of trials, and number of patients. The total score variation from baseline to the last follow-up are presented for each treatment in Fig. 2 for WOMAC and in Figure S3, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A693> for VAS.

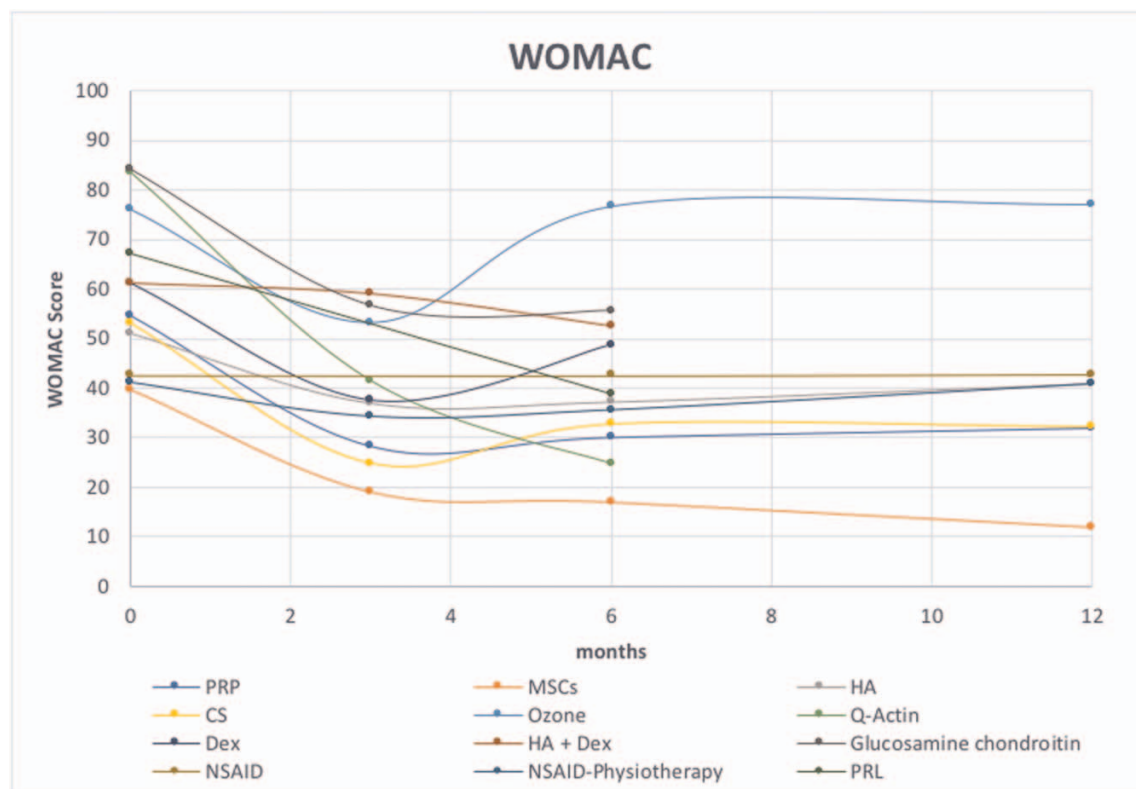


Figure 2. Curves showed the total scores variation of knee OA strategies from baseline to the last follow-up visit according to Western Ontario and McMaster university (WOMAC). OA = osteoarthritis.

Effects estimates were heterogeneous and inconsistent among studies but the node-splitting analysis of inconsistency was statistically insignificant. Consequently, there were no significant differences between the direct and indirect comparisons in the main analysis (Figure S4, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A694>). A quantitative synthesis of the evidence through a network meta-analysis was appropriate.

3.3. Primary outcome

There were 15 trials assessing 7 strategies with WOMAC at 12 months: PRP, CS, MSCs, HA, Ozone, NSAID, and NSAID with association with physiotherapy (Table S4, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A694>). The network plot for the primary outcome appears in Fig. 3.

For treatment-specific effect size, a greater WOMAC decrease was significantly found for the MSCs (mean difference, -28.0 [95% CrI, -32.9 to -22.4]) and PRP (mean difference, -19.9 [95% CrI, -24.1 to -15.8]) associated to a clinically significant difference. Moreover, a significant mild improvement in the knee clinical status was found for HA (mean difference, -8.5 [95% CrI, -11.9 to -5.2]) but not for CS (mean difference, -9.5 [95% CrI, -15.0 to -0.7]), NSAID (mean difference, -5.4 [95% CrI, -13.9 to -0.7]), NSAID associated with physiotherapy (mean difference, -0.2 [95% CrI, -9.6 to 9.2]) and ozone injection (mean difference, 0.9 [95% CrI, -4.4 to 6.1]) (Figure S5, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A695>).

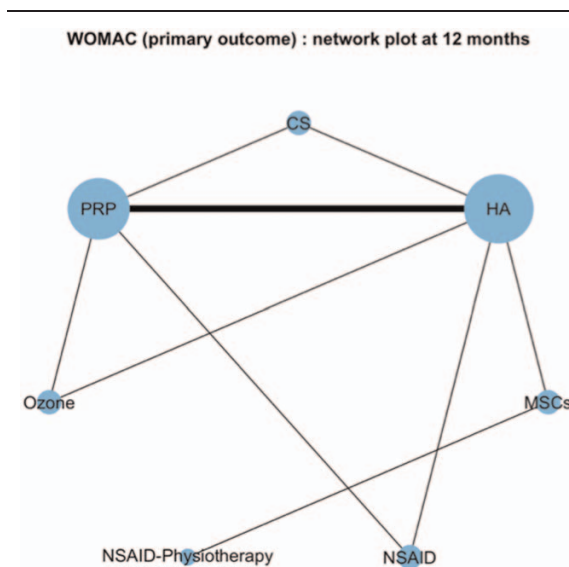


Figure 3. Network plot for the primary outcome. The area of every circle is proportional to the number of randomly assigned patients and indicates the sample size. The width of the lines is proportional to the number of trials that directly compared the 2 strategies.

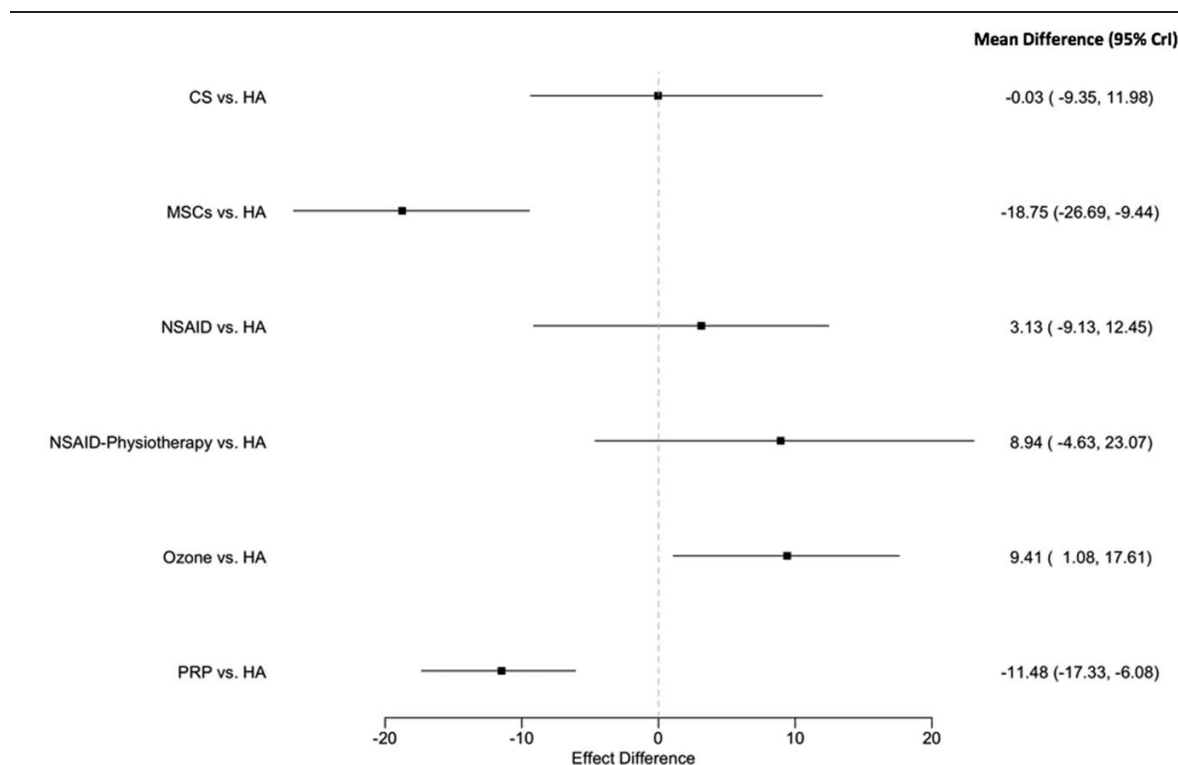


Figure 4. Forest plot for the strategies' effects compared with the reference treatment for primary outcome (WOMAC score at 12 months). Estimates are expressed on a 0 to 100 scale. Point estimates refer to the posterior mean. The bars indicate 95% credibility intervals (CrIs). WOMAC=Western Ontario and McMaster university.

By comparing the treatments to hyaluronic acid “the reference treatment,” significant differences were observed between MSCs versus HA and PRP versus HA with an association with improvement in the WOMAC (decrease) for these 2 strategies but not for the 4 other strategies (Fig. 4).

Rank probabilities indicate that MSCs have a much higher probability ($P=.91$) of being the best treatment among the treatments, however, PRP has a higher probability of being the second-best treatment ($P=.89$). CS and HA are ranked as the third and the fourth best treatments ($P=.40$ and $P=.32$, respectively). Figure 5 shows the plots of treatment rank probabilities.

Injection of ozone was significantly associated with increasing in WOMAC and worse knee status compared with the pretreatment. The injection of HA was significantly better than ozone injection for knee osteoarthritis.

3.4. Secondary outcomes

• WOMAC at 3 and 6 months

The strategies were compared with hyaluronic acid (network plots appear in Figures S6a, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A696> and S6b, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A697>). A significant difference was only found between Q-Actin versus HA and associated with improvement in the WOMAC at 3 months (mean difference, -21.3 [95% CrI, -28.4 to -13.1]).

At 6 months, there is significant differences between CSE versus HA, MSCs versus HA, and PRP versus HA. Q-Actin showed a greater improvement in WOMAC (mean difference, -42.4 [95% CrI, -49.3 to -34.7]), compared with MSCs (mean difference, -9.2 [95% CrI, -15.6 to -2.9]) and PRP (mean difference, -8.8 [95% CrI, -13.4 to -4.8]). (Forest plots are presented in Figures S7a, <http://links.lww.com/MD2/A698>, Supplemental Digital Content, and S7b, <http://links.lww.com/MD2/A699>, Supplemental Digital Content).

• VAS at 3, 6 and 12 months

Four of 16 RCTs with VAS have used placebo as the control group. The placebo group was defined as the reference treatment in order to make comparisons between the strategies. (Network plots appear in Figures S8a, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A700>, S8b, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A701>, and S8c, <http://links.lww.com/MD2/A702>, Supplemental Digital Content).

A significant difference was found between autologous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) and placebo associated with decreasing in pain at 3 months (mean difference, -12.7 [95% CrI, -24.1 to -3.3]) but not for other strategies.

At 6 months, SVF (mean difference, -19.9 [95% CrI, -31.8 to -10.7]), chondroitin sulfate (mean difference, -10.7 [95% CrI, -22.3 to 0.5]), and MSCs (mean difference, -10.0 [95% CrI, -20.3 to -0.2]) showed a significant difference associated with pain decrease compared with placebo.

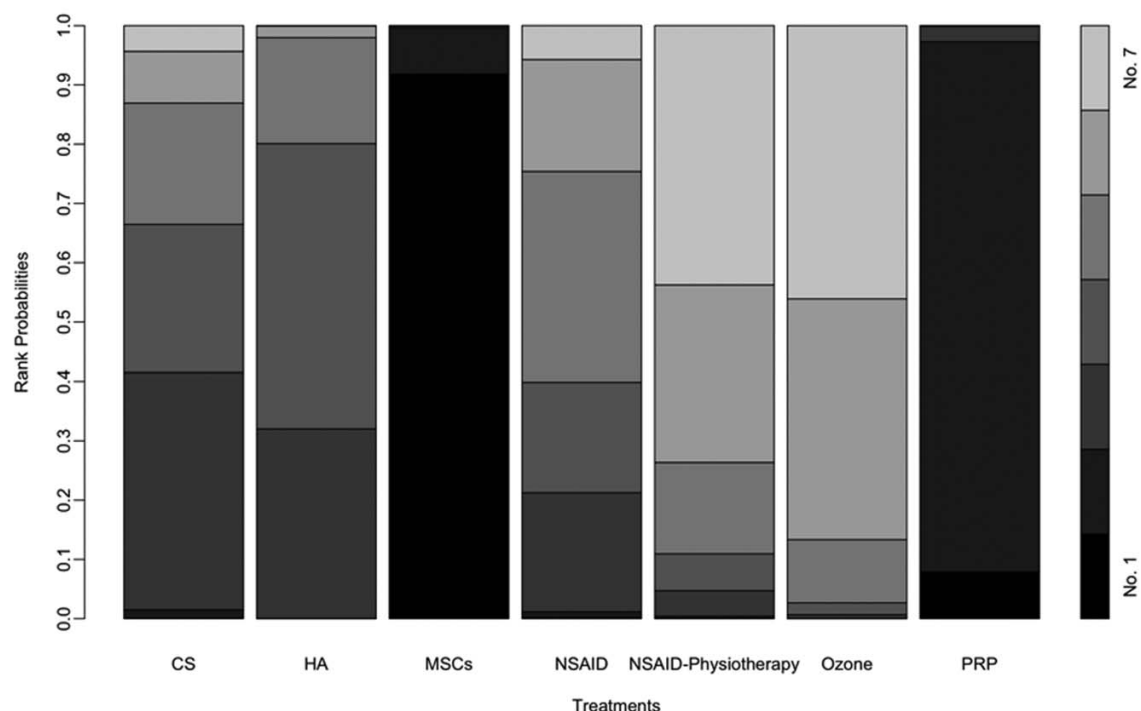


Figure 5. Plots of treatments rank probabilities for primary outcome. A darker area indicates the probability of being a higher rank, thus the black areas show the probabilities of being the best treatment.

A significant difference associated with decreasing in pain was found between SVF (mean difference, -23.2 [95% CrI, -32.0 to -15.7]), MSCs (mean difference, -20.6 [95% CrI, -28.1 to -12.6]), and PRP (mean difference, -15.0 [95% CrI, -20.7 to -11.4]) compared with hyaluronic acid (forest plots are presented in Figures S9a, <http://links.lww.com/MD2/A703>, Supplemental Digital Content, S9b, <http://links.lww.com/MD2/A704>, Supplemental Digital Content, and S9c, <http://links.lww.com/MD2/A705>, Supplemental Digital Content).

3.5. Sensitivity analyses

The sensitivity analyses were partially consistent with the results of the main analysis (Tables S6a–S6b, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD2/A711>, <http://links.lww.com/MD2/A712>) when alternative statistical methods were used.

4. Discussion

In this systematic review and network meta-analysis, we chose to evaluate recent available randomized clinical trials in order to reflect contemporary practice. The interventions had different effects on the participants suffering from knee OA. In primary outcome (WOMAC at 12 months), MSCs and PRP were significantly better than the chosen control and associated with improvement in knee status. Otherwise, CS improved outcomes but did not perform better than the control.

Ozone injection is the only intervention for which knee pain and/or function got worse at the end of the study compared with

the baseline. Ozone injection showed no improvement in pain and function at 12 months ($+5.55\%$ and $+1.31\%$, respectively). In addition, the results of NSAID alone or with physical exercise (physiotherapy) were not associated with improvement in pain and function compared with the injection of HA. Otherwise, the combination of hyaluronic acid and dexamethasone was not associated with improvement in WOMAC at 3 and 6 months compared with the injection of hyaluronic acid alone.

Among all the interventions studied, the results of MSCs and PRP were the most consistent and associated with improvement in pain and articular function on the long-term. Moreover, Q-Actin (CSE) was associated with greater improvement in WOMAC at 3 and 6 months and the results of SVF were associated with greater improvement in pain found from the first evaluation at 3 months to the long-term evaluation. More studies with multiple outcomes should be carried out on the long term to confirm the results of these strategies.

MSCs had the highest probability to be the best treatment with primary outcome and also associated with improvement in pain and function especially at mid and long term. Moreover, the greatest improvement of pain and function at 12 months compared with baseline were observed in MSCs intervention groups (-66.36% with WOMAC and -74.47% with VAS). However, MSCs injections were performed in trials in absence of a matrix, mimicking the natural cellular environment, and therefore cartilage regeneration could not be achieved. Indeed, stem cells need a support that provides a 3D environment for their proliferation, differentiation, and regeneration of cartilage.^[46,47] Injection of PRP combined with MSCs and in the

presence of a matrix implanted on bone and/or cartilage lesions could be an innovative strategy for treating knee osteoarthritis but larger RCTs are needed to confirm this hypothesis.

According to Kellgren–Lawrence and Outerbridge OA classifications, the articular cartilage fissures do not reach the subchondral bone for patients with grade II but only for grades III and IV. For this reason, it seems important to carry out studies evaluating OA treatments on groups of patients according to the severity of osteoarthritis, because this allows to have more relevant results and to select the most appropriate treatment for each patient.

The interventions using PRP or MSCs were not recommended by the American College of Rheumatology (ACR) guideline^[48] for the management of knee osteoarthritis.

Actually, this guideline reviewed studies published until 2018 which could explain why the interventions of our included studies were not recommended. However, more recent studies published after 2018 show the efficacy and safety of some of these treatments such as PRP injections that are becoming more popular nowadays and recommended by the European League Against Rheumatism (EULAR) who considered in 2020 that intraarticular injections of PRP are an efficient treatment of early or moderate symptomatic knee osteoarthritis and may be useful in severe knee osteoarthritis.^[49]

According to a 2013 article in American Association of Retired Persons, US hospitals charge \$50,000, on average, for a total knee replacement. However, the mean price for a single unilateral knee PRP injection was \$714 (95% CI: \$691–737) and the cost of a single stem-cell treatment for osteoarthritis was estimated at \$5156 (95% CI \$4550–5762) based on data from 273 centers in the United States.^[50] A medico-economic study focused on knee OA strategies appears crucial in order to provide information to public health decision-makers. Moreover, literature highlighted the important value of a medico-economic evaluation for knee OA treatment strategies.

Knee OA is considered a chronic disease and this study cannot confirm the efficiency of the evaluated interventions due to several limitations. First, the high statistical heterogeneity >75% for PRP strategy probably due to variation in protocols used in the included studies in important variables such as the volume of PRP, the frequency of the injections, and the control strategy.

Furthermore, overall quality of evidence, as qualified by GRADE was very low which means that further research is likely to show different results.

Second, the largest number of knee OA treatments studies published since 2017 evaluated different interventions on the short term. Only a small number of RCT studies evaluated interventions on the long-term (≥1 year of follow-up), although knee OA is considered a chronic disease. Furthermore, according to several studies, 50% of clinical trials go unreported, often because the results are negative,^[51] which may also have introduced a bias.

Third, the small number of patients (<30 participants) included and evaluated for some strategies may introduce bias due to small study effects.

Fourth, the small number of publications using other outcome measures than VAS and WOMAC represents an important issue making it difficult to evaluate interventions according to other outcomes. Thus, the development of a universal outcome scale combining items as pain, function, and quality of life may be a solution to evaluate knee OA patients without the necessity to use

many instruments. It would be beneficial to facilitate and strengthen the processing of future comparative studies.

Fifth, Freitag et al^[35] showed better improvement in the MSCs groups compared with the control group represented by conservative treatments as exercise program prescribed by a physiotherapist or medical practitioner for at least 8 weeks, weight loss, analgesia, and biomechanical management. However, these interventions should be evaluated apart in a meta-analysis for a better understanding of the effectiveness of each one. In addition, many interventions have been excluded from our study (e.g., low-level laser therapy, transcutaneous electrical nerve stimulation, therapeutic ultrasound, Curcuma, etc) which may also have introduced bias.

Finally, the rank probabilities were used to compare the effectiveness between the different interventions, nevertheless, they show limitations, and the results should be interpreted with caution. For example, the safety of patients as well as the level of satisfaction and quality of life were not an outcome measures which is also considered a limitation to this study.

5. Conclusions

In this systematic review and network meta-analysis, the outcomes of treatments using MSCs and PRP for the management of knee osteoarthritis were associated with long-term improvements in pain and function. We suggest that more high quality randomized controlled trials would be needed to confirm the efficiency of MSCs and PRP for the treatment of patients with knee osteoarthritis.

Author contributions

Anne-Marie Musset, Damien Offner, and Moustafa Naja contributed in the conception and design of this article. Moustafa Naja and Damien Offner performed searches, analyses, and interpretations. Gabriel Fernandez De Grado provided statistical expertise. Moustafa Naja wrote the article. Damien Offner and Anne-Marie Musset contributed to the corrections. Nadia Benkirane-Jessel, Dominique Scipioni, and Henri Favreau made revision of the article for intellectual content. All authors have read and approved the final submitted manuscript.

Conceptualization: Moustafa Naja, Anne-Marie Musset, Damien Offner.

Formal analysis: Moustafa Naja, Gabriel Fernandez De Grado, Damien Offner.

Methodology: Moustafa Naja.

Supervision: Anne-Marie Musset, Damien Offner.

Writing – original draft: Moustafa Naja.

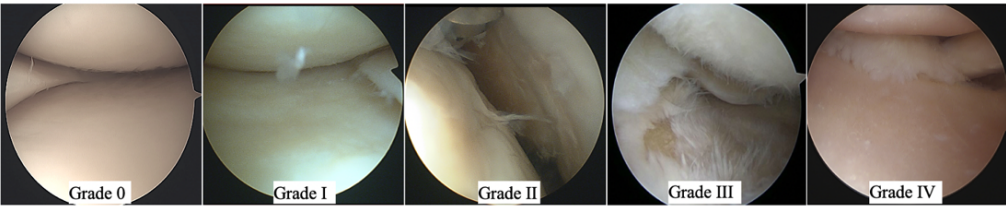
Writing – review & editing: Henri Favreau, Dominique Scipioni, Nadia Benkirane-Jessel, Anne-Marie Musset, Damien Offner.

References

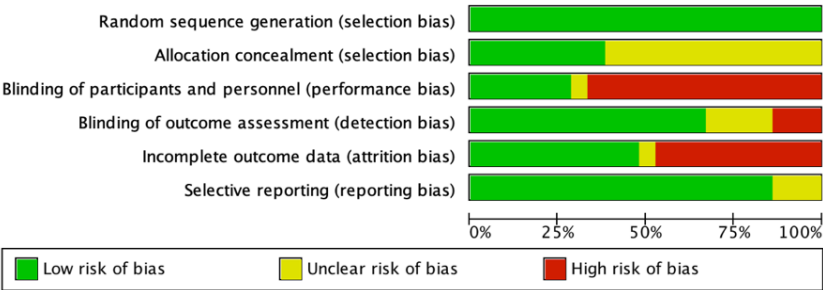
- [1] Hawker GA, Badley EM, Croxford R, et al. A population-based nested case-control study of the costs of hip and knee replacement surgery. *Med Care* 2009;47:732–41.
- [2] Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1145–53.
- [3] Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000;133:726–37.
- [4] Teitel AD, Zieve D. MedlinePlus Medical Encyclopedia. National Institutes of Health. “Osteoarthritis.” Last updated: Sept 26, 2011.

- Available at: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000423.htm>. Accessed June 29, 2021.
- [5] World Health Organization; 2016. Available at: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Accessed February 5, 2016.
 - [6] Sakalauskienė G, Jauniskienė D. Osteoarthritis: etiology, epidemiology, impact on the individual and society and the main principles of management. *Medicina (Kaunas)* 2010;46:790–7.
 - [7] Anderson AS, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:15–26.
 - [8] Michael J, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:152–62.
 - [9] Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015;386:376–87.
 - [10] Han HS, Kang SB, Yoon KS. High incidence of loosening of the femoral component in legacy posterior stabilised-flex total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:1457–61.
 - [11] Springer BD, Cahue S, Etkin CD, Lewallen DG, McGrory BJ. Infection burden in total hip and knee arthroplasties: an international registry-based perspective. *Arthroplast Today* 2017;3:137–40.
 - [12] Petrie JR, Haidukewych GJ. Instability in total knee arthroplasty: assessment and solutions. *Bone Joint J* 2016;98-B(1 suppl A):116–9.
 - [13] Yoo JD, Kim NK. Periprosthetic fractures following total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res* 2015;27:1–9.
 - [14] Shannak O, Palan J, Esler C. A regional registry study of 216 patients investigating if patient satisfaction after total knee arthroplasty changes over a time period of five to 20 years. *Knee* 2017;24:824–8.
 - [15] Martin G, Harris I. Complications of total knee arthroplasty. Literature review current through; 2020. This topic last updated: Mar 18, 2020.
 - [16] Price AJ, Alvand A, Troelsen A, et al. Knee replacement. *Lancet* 2018;392:1672–82.
 - [17] Parvizi J, Nunley RM, Berend KR, et al. High level of residual symptoms in young patients after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:133–7.
 - [18] Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:3–6.
 - [19] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988;15:1833–40.
 - [20] Alghadir AH, Anwer S, Iqbal A, Iqbal ZA. Test-retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. *J Pain Res* 2018;11:851–6.
 - [21] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928 6–9.
 - [22] Abrams KR, Gillies CL, Lambert PC. Meta-analysis of heterogeneously reported trials assessing change from baseline. *Stat Med* 2005;24:3823–44.
 - [23] Galli G, Vadillo MA, Sirota M, Feurra M, Medvedeva A. A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimul* 2019;12:231–41.
 - [24] Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making* 2013;33:607–17.
 - [25] Clement ND, Bardgett M, Weir D, Holland J, Gerrand C, Deehan DJ. What is the minimum clinically important difference for the WOMAC index after TKA? *Clin Orthop Relat Res* 2018;476:2005–14.
 - [26] Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation, Vol. 13. New York, NY: John Wiley & Sons; 2004.
 - [27] Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SHR, Entezary SR, Zamanabadi MN, Alebouyeh MR. The effects of injecting intra-articular platelet-rich plasma or prolotherapy on pain score and function in knee osteoarthritis. *Clin Interv Aging* 2018;13:73–9.
 - [28] Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study. Intraartikuläre Injektionen mit plättchenreichem Plasma, Hyaluronsäure oder Kortikosteroiden bei Kniearthrose: Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie. *Orthopade* 2019;48:239–47.
 - [29] Buendía-López D, Medina-Quirós M, Fernández-Villacañas Marín MÁ. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol* 2018;19:3.
 - [30] Su K, Bai Y, Wang J, Zhang H, Liu H, Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2018;37:1341–50.
 - [31] Uslu Güvendi E, Aşkin A, Güvendi G, Koçyigit H. Comparison of efficiency between corticosteroid and platelet rich plasma injection therapies in patients with knee osteoarthritis. *Arch Rheumatol* 2017;33:273–81.
 - [32] Simental-Mendía M, Acosta-Olivo CA, Hernández-Rodríguez AN, et al. Intraarticular injection of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: single versus triple application approach. Pilot study. *Acta Reumatol Port* 2019;44:138–44.
 - [33] Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktaş FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25:485–92.
 - [34] Matas J, Orrego M, Amenabar D, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (mscs) for knee osteoarthritis: repeated msc dosing is superior to a single msc dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase i/ii trial. *Stem Cells Transl Med* 2019;8:215–24.
 - [35] Freitag J, Bates D, Wickham J, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med* 2019;14:213–30.
 - [36] Guo Y, Yang P, Liu L. Origin and efficacy of hyaluronan injections in knee osteoarthritis: randomized, double-blind trial. *Med Sci Monit* 2018;24:4728–37.
 - [37] Maia PAV, Cossich VRA, Salles-Neto JI, Aguiar DP, de Sousa EB. Viscosupplementation improves pain, function and muscle strength, but not proprioception, in patients with knee osteoarthritis: a prospective randomized trial. *Clinics (Sao Paulo)* 2019;74:e1207.
 - [38] Sun SF, Hsu CW, Lin HS, Liou IH, Chen YH, Hung CL. Comparison of single intra-articular injection of novel hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial of efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:462–71.
 - [39] Nash RJ, Azantsa BKG, Sharp H, Shanmugham V. Effectiveness of Cucumis sativus extract versus glucosamine-chondroitin in the management of moderate osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2018;13:2119–26.
 - [40] Ahmad HS, Farrag SE, Okasha AE, et al. Clinical outcomes are associated with changes in ultrasonographic structural appearance after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis* 2018;21:960–6.
 - [41] Hong Z, Chen J, Zhang S, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial. *Int Orthop* 2019;43:1123–34.
 - [42] Farr J, Gomoll AH, Yanke AB, Strauss EJ, Mowry KC. ASA Study GroupA randomized controlled single-blind study demonstrating superiority of amniotic suspension allograft injection over hyaluronic acid and saline control for modification of knee osteoarthritis symptoms [published correction appears in *J Knee Surg*. 2019; 32(11)e2]. *J Knee Surg* 2019;32:1143–54.
 - [43] Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2017;45:82–90.
 - [44] Petterson SC, Plancher KD. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019;27:1992–2002.
 - [45] Reginster J, Dudler J, Blicharski T, et al. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017;76:1537–43.
 - [46] Keller L, Schwinté P, Gomez-Barrena E, Arruebo M, Benkirane-Jessel N. Smart Implants as a novel strategy to regenerate well-founded cartilage. *Trends Biotechnol* 2017;35:8–11.

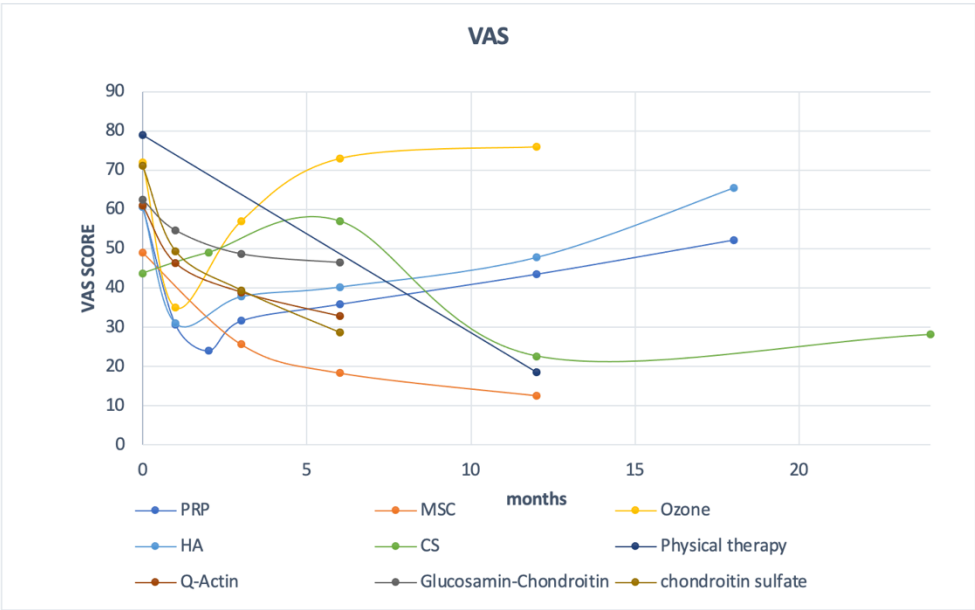
- [47] Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, et al. Nano- engineered implant as a new platform for regenerative nanomedicine using 3D well-organized human cells spheroids. *Int J Nanomed* 2017;12: 447–57.
- [48] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:220–33.
- [49] Eymard F, Ornetti P, Maillet J, et al. GRIP (Groupe de Recherche sur les Injections de PRP, PRP Injection Research Group). Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020; doi: 10.1007/s00167-020-06102-5. Epub ahead of print. Erratum in: *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Oct 24; PMID: 32583023.
- [50] Piuze NS, Ng M, Chughtai M, et al. The stem-cell market for the treatment of knee osteoarthritis: a patient perspective. *J Knee Surg* 2018;31:551–6.
- [51] World Health Organization; 2017. Available at: <https://www.who.int/ictrp/results/en/>. Accessed May 18, 2017.



Supplemental Digital Content eFigure 1. The arthroscopic Outerbridge classification system based on direct visualization of the joint. Grade 0 signifies normal cartilage. Grade I chondral lesions are characterized by softening and swelling. A Grade II lesion describes a partial-thickness defect with fissures < 0.5 inches in diameter or reach subchondral bone. Grade III is fissuring of the cartilage with a diameter > 0.5 inches with an area reaching subchondral bone. The most severe is Grade IV, which includes erosion of the articular cartilage that exposes subchondral bone. (The photos were taken by Dr. Dominique Scipioni)



Supplemental Digital Content eFigure 2. Risk of bias graph for the included RCTs: the authors judgment about each risk of bias item presented as percentages across all studies.

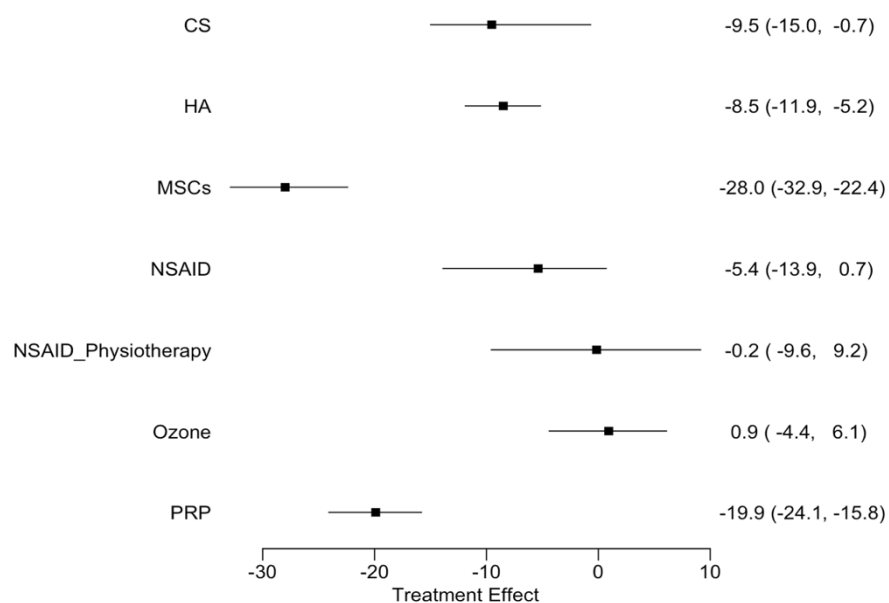


Supplemental Digital Content eFigure 3. Curves showed the total scores variation of knee OA strategies from baseline to the last follow-up visit according to the visual analogue scale (VAS) for pain.

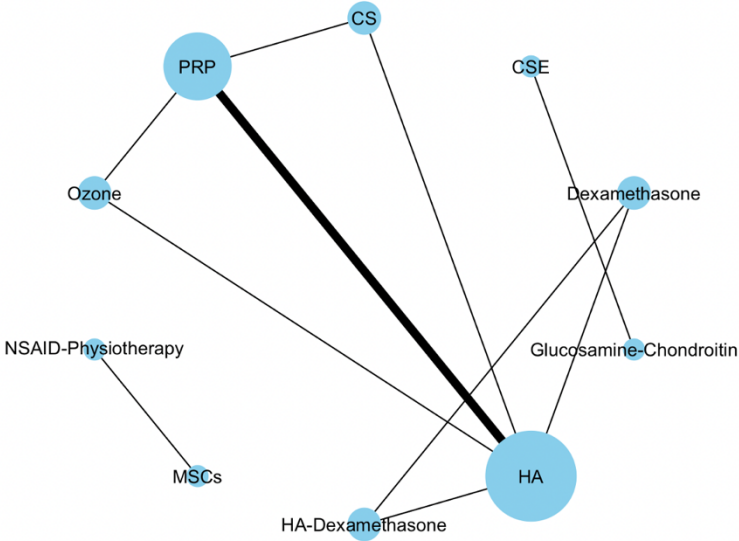
Node-splitting analysis of inconsistency

=====			
	comparison	p.value	CrI
1	d.HA.MSCs	0.26500	
2	-> direct		-13. (-35., 8.2)
3	-> indirect		-29. (-58., 0.87)
4	-> network		-20. (-36., -1.9)
5	d.HA.NSAID	0.40500	
6	-> direct		0.092 (-24., 28.)
7	-> indirect		15. (-23., 54.)
8	-> network		2.5 (-11., 18.)
9	d.MSCs.NSAID	0.26875	
10	-> direct		28. (7.4, 49.)
11	-> indirect		12. (-15., 40.)
12	-> network		22. (6.0, 38.)
13	d.NSAID.PRP	0.33000	
14	-> direct		-7.9 (-31., 22.)
15	-> indirect		-26. (-72., 17.)
16	-> network		-12. (-30., 3.2)

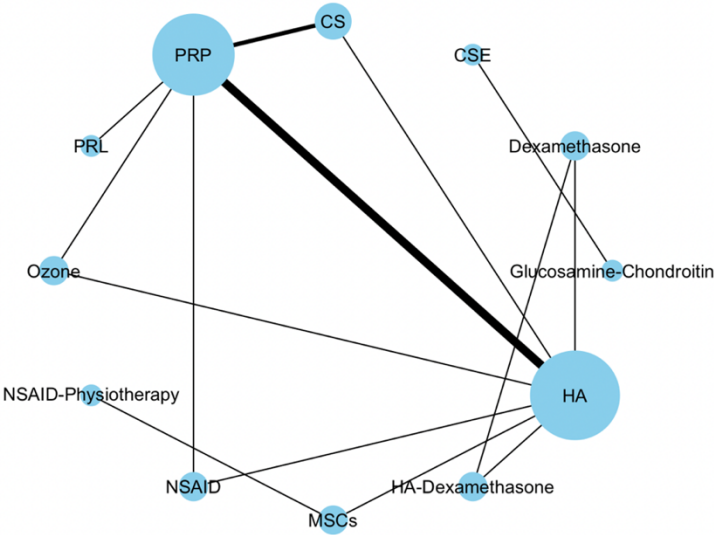
Supplemental Digital Content eFigure 4. Node-splitting analysis of inconsistency by reporting Bayesian P value.



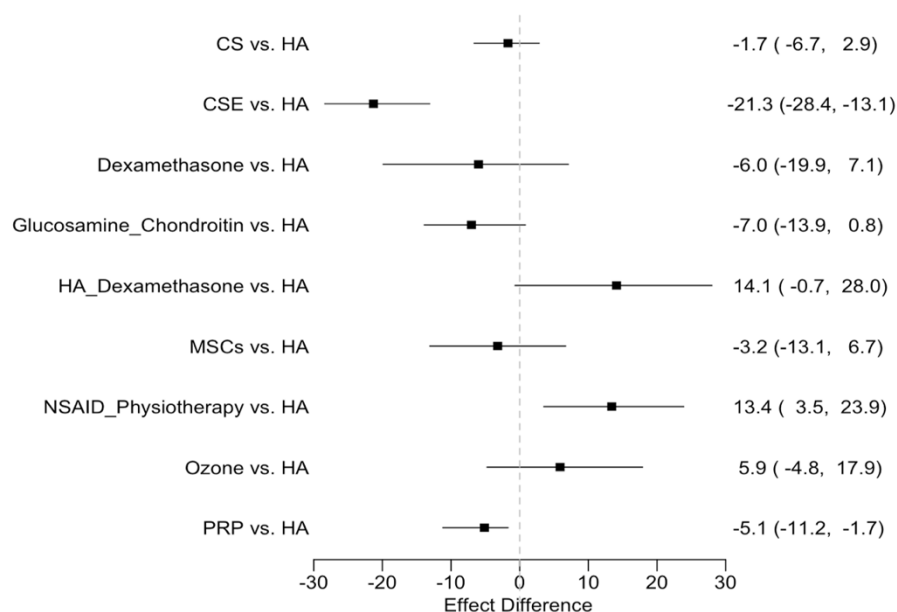
Supplemental Digital Content eFigure 5. Forest plot for the strategy's specific effect for primary outcome.



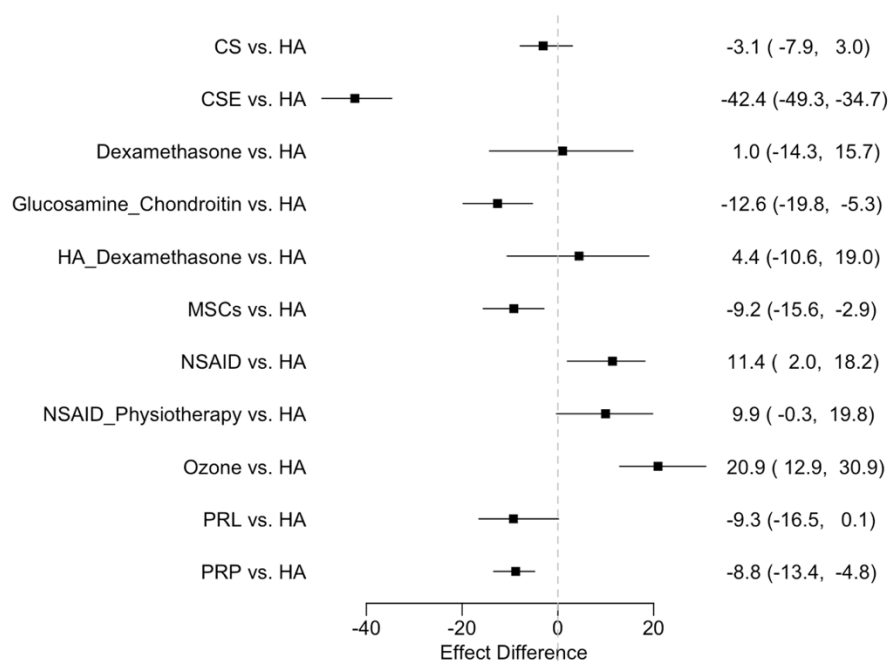
Supplemental Digital Content eFigure 6a. Network plot for strategies using WOMAC at 3 months.



Supplemental Digital Content eFigure 6b. Network plot for strategies using WOMAC at 6 months.

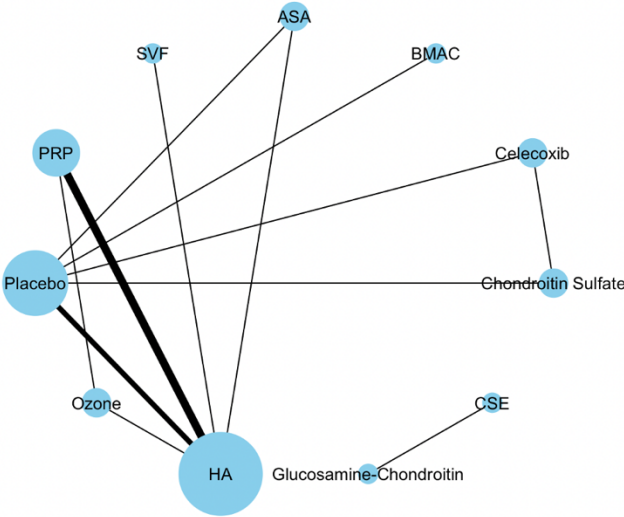


Supplemental Digital Content eFigure 7a. Forest plot for strategy's effects compared to the reference treatment for WOMAC at 3 months.



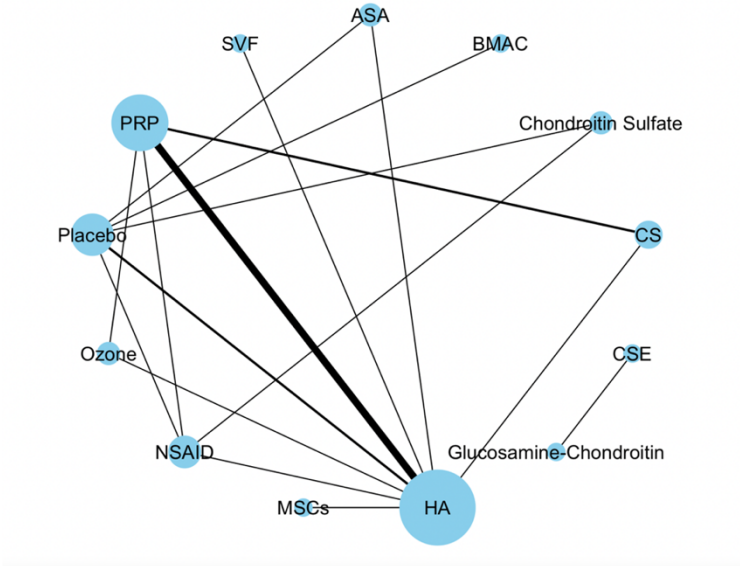
Supplemental Digital Content eFigure 7b. Forest plot for strategy's effects compared to the reference treatment for WOMAC at 6 months.

VAS (secondary outcome) : network plot at 3 months



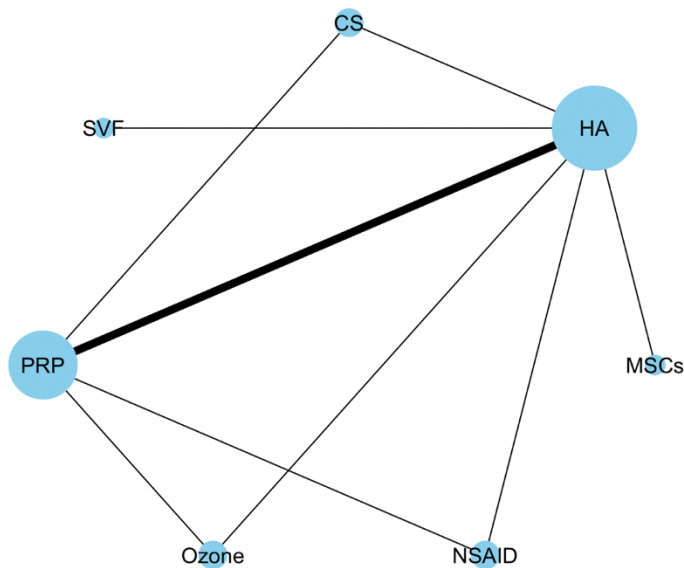
Supplemental Digital Content eFigure 8a. Network plot for strategies using VAS at 3 months.

VAS (secondary outcome): network plot at 6 months

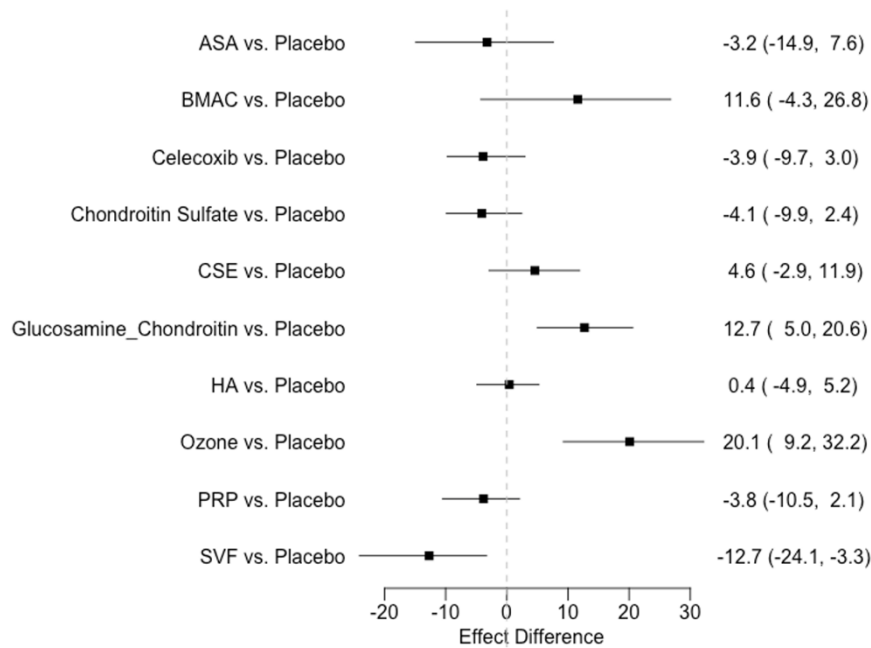


Supplemental Digital Content eFigure 8b. Network plot for strategies using VAS at 6 months.

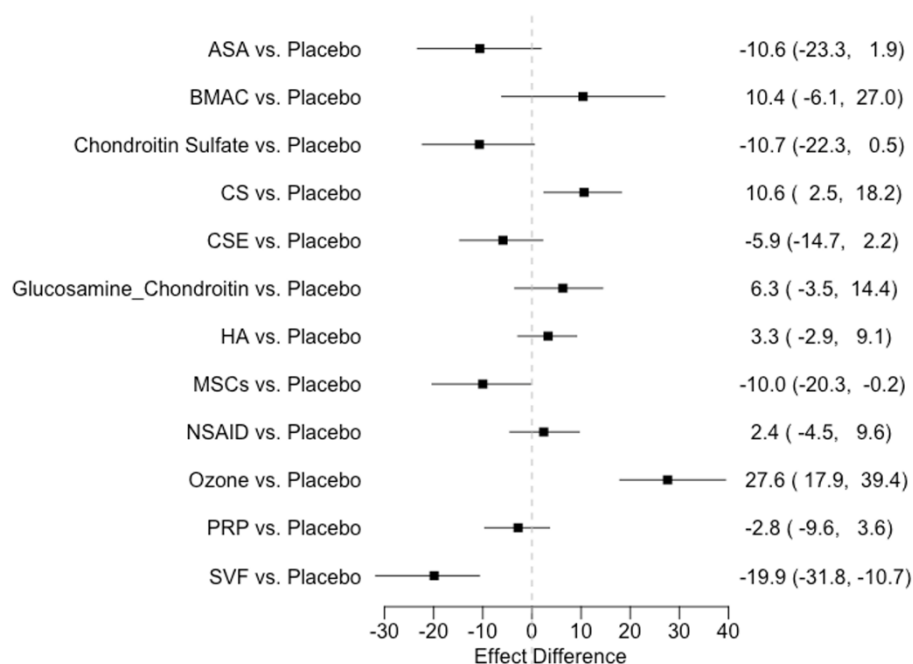
VAS (secondary outcome) : network plot at 12 months



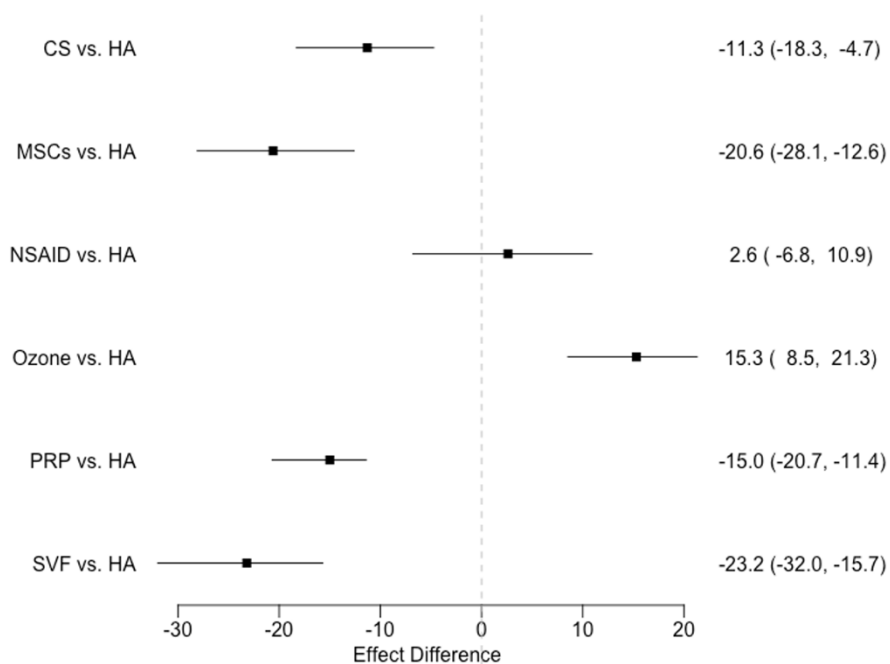
Supplemental Digital Content eFigure 8c. Network plot for strategies using VAS at 12 months.



Supplemental Digital Content eFigure 9a. Forest plot for strategy's effects compared to the placebo for VAS at 3 months.



Supplemental Digital Content eFigure 9b. Forest plot for strategy's effects compared to the placebo for VAS at 6 months.



Supplemental Digital Content eFigure 9c. Forest plot for strategy's effects compared to the placebo for VAS at 12 months.

Western Ontario and McMaster university (WOMAC)										
Study	Strategy	Method and Dose	Age	Women %	BMI	K-L grade	Mean score (number of patients)			
							Baseline	3 months	6 months	12 months
Rahimzadeh et al, ²⁸ 2018	PRP	11A injection of 7ml	65.5±6.6	55	28.6±1.8	1-2	67.9 (21)	27.1 (21)	31.4 (21)	-
	PRL (Dextrose)	7ml 25% dextrose	64.3±5.3	45	28.3±1.9		67.1 (21)	34.8 (21)	38.7 (21)	-
Huang et al, ²⁹ 2019	PRP	3 1A injections, 4ml/week	54.5±1.2	80	25.2±4.1	1-2	48.2 (40)	25.2 (40)	21.1 (40)	16.1 (40)
	HA	31A injections, 4ml/week	54.8±1.1	85	24.5±3.0		47.2 (40)	25.0 (40)	26.4 (40)	30.6 (40)
	CS	3 injections, 1 ml/week	54.3±1.4	83	24.5±3.6		46.6 (40)	24.8 (40)	25.0 (40)	32.2 (40)
Buendía-López et al, ³⁰ 2019	PRP	1 1A injection of 5ml	56.1±3.0	52	24.9±0.3	1-2	42.6 (35)	-	33.6 (33)	34.5 (33)
	HA	1 injection 60 mg/2 ml, Duralane®	56.6±2.9	56	24.9±0.4		42.6 (36)	-	37.3 (32)	42.7 (32)
	NSAID	(60 mg etoricoxib) daily for 52 weeks	57.4±3.1	52	25.2±0.4		42.7 (35)	-	42.6 (35)	42.8 (33)
Su et al, ³¹ 2018	PRP	IA inj of 2 ml combined with IO inj of 2 ml	50.6±8.7	63	28.1±1.3	2-3	50.2 (28)	24.9 (27)	28.7 (27)	33.7 (27)
	PRP	2 1A injection of 6 ml	54.1±6.5	56	28.1±1.4		50.2 (26)	31.2 (25)	34.4 (25)	40.0 (25)
	HA	5 1A injection of HA 2 ml	53.1±6.4	60	28.6±1.1		49.9 (32)	32.5 (30)	38.8 (30)	43.4 (30)
Güvendi et al, ³² 2018	PRP	1 injection of 2ml	62.3±1.6	95	31.4±0.7	3	58.1 (19)	-	24.3 (19)	-
	PRP	3 injections of 2ml	60.4±1.7	93	31.0±1.0		62.9 (19)	-	24.6 (14)	-
	CS	1 injection, 1 mL of betamethasone	62.8±1.7	88	31.1±1.0		59.7 (19)	-	40.4 (17)	-
Simental-Mendía M et al, ³³ 2019	PRP	single 1A injection	54.6±11.6	94	29.6±5.9	1-2	44.2 (18)	-	-	26.7 (18)
	PRP	3 1A injections	60.1±10.6	71	31.5±4.8	41.4 (17)	-	-	-	7.2 (17)
Duyms et al, ³⁴ 2016	PRP	2 injections of 5 ml	60.4±5.1	97	27.6±4.6	2-3	76.1 (39)	32.2 (39)	42.8 (39)	54.9 (33)
	HA	1 injection: The Ostenil Plus® syringe 40 mg	60.3±9.1	97	28.4±3.6		77.0 (39)	35.3 (39)	44.5 (39)	69.3 (34)
	Ozone	15 ml of 30 µg/ml O3 (4 injections)	59.4±5.7	89	27.6±4.4		76.0 (39)	53.1 (39)	76.6 (39)	77.0 (35)
Matas et al, ³⁵ 2018	MSCs	single-dose (20 x 10 ⁶) UC-MSC	56.1±6.8	67	27.6±2.6	2-3	37.4 (10)	-	13.8 (9)	14.9 (9)
	MSCs	2 repeated UC-MSC doses (20 x 10 ⁶)	56.7±4.1	56	27.4±2.6		35.6 (10)	-	8.3 (9)	4.2 (9)
	HA	hyaluronic acid, 2 injections, 3 cc of Duralane	54.8±4.5	62	27.9±3.4		28.9 (10)	-	18.6 (9)	15.2 (9)
Freitag et al, ³⁶ 2019	MSCs	1 injection of 100 x 10 ⁶ ADMSCs	54.6±6.3	30	31.6±5.9	2-3	40.4 (10)	17.4 (10)	17.0 (10)	16.0 (9)
	MSCs	2 injections of 100 x 10 ⁶ ADMSCs	54.7±10.2	60	30.4±5.6		45.6 (10)	20.8 (10)	27.8 (10)	12.7 (10)
	NSAID-Physiotherapy	NSAID-Physiotherapy	51.5±6.1	50	25.2±3.4		41.2 (10)	34.3 (10)	35.6 (10)	40.9 (10)
Guo et al, ³⁷ 2018	HA	1 1A injection of CCLH (60mg/3ml)	64.8±9.2	77	27.4±2.4	1-2	49.5 (129)	33.7 (129)	32.5 (129)	-
	HA	1 ADH injection (60mg/6ml)	62.0±11.2	73	27.62±2.3	49.7 (129)	35.0 (129)	33.5 (129)	-	-
	HA	1 injection, sodium hyaluronate 15 mg/mL	56.6±1.0	62	31.9±1.3	68.4 (16)	67.4 (16)	73.5 (16)	-	-
Maia et al, ³⁸ 2019	Dex	70mg po qw	60.3±1.7	57	27.6±4.7	1-2	61.1 (12)	37.6 (12)	48.8 (12)	-
	HA + Dex	70mg po qw	54.5±2.4	62	29.0±1.2	61.1 (16)	59.0 (16)	52.6 (16)	-	-
Sun et al, ³⁹ 2017	HA	single 3-mL 1A injection of HYA-JOINT Plus	62.7±8.4	77	24.7±3.3	2-3	47.8 (66)	33.0 (66)	32.2 (58)	~
	HA	1 injection of 6 mL of Synvisc-One	62.5±10.0	71	25.2±4.2		48.8 (66)	34.5 (66)	35.5 (56)	-
	Q-Actin	10 mg of encapsulated CSE, twice daily	51.9±9.0	46	28.1±10.0		83.5 (61)	41.5 (59)	24.8 (58)	-
Nash et al, ⁴⁰ 2018	Glucosamin Chondroitin	1,350 mg of encapsulated GC twice daily	52.6±5.0	52	27.8±11.0	2-3	83.5 (61)	56.6 (58)	55.6 (57)	-

Supplemental Digital Content eTable 1. Included RCTs that used the WOMAC outcome measure. Osteoarthritis grade, method and doses, number of patients and the scores are presented at each follow-up visit.

Abbreviations: K&L, Kellgren & Lawrence; BMI, body mass index; PRP, platelet rich plasma; CS, corticosteroids; ADMSCs, adipose derived mesenchymal stem cells; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Dex, dexamethasone; IA, Intra-articular; IO, Intra-osseous; AD, Adipose-derived; UC, Umbilical cord; inj, injection; ADH, Avian-Derived Hyaluronan; CCH, Chemically Cross-linked Hyaluronan.

Visual Analogue Scale (VAS) for pain										
Study	Strategy	Method	Age	Women %	BMI	K-L grade	Mean score (number of patients)			
							Baseline	3 months	6 months	12 months
Huang et al. ²⁹ 2019	PRP	3 IA injections, 4ml/week	54.5±1.2	80	25.2±4.1		45.7 (40)	-	-	19.8 (40)
	HA	3IA injections, 4ml/week	54.8±1.1	85	24.5±3.0	1-2	45.4 (40)	-	-	21.4 (40)
Buendía-López et al. ³⁰ 2019	CS	3 injections, 1 ml/week	54.3±1.4	83	24.5±3.6		46.4 (40)	-	-	22.6 (40)
	PRP	1 IA injection of 5ml	56.1±3.0	52	24.9±0.3		61.5 (35)	-	49.0 (33)	50.3 (33)
Su et al. ³¹ 2018	HA	1 injection 60 mg/2 ml, Durolane®	56.6±2.9	56	24.9±0.4	1-2	60.6 (36)	-	52.1 (32)	62.5 (32)
	NSAID	(60 mg etoricoxib) daily for 52 weeks	57.4±3.1	52	25.2±0.4		61.5 (35)	-	58.1 (33)	57.5 (33)
Ahmad et al. ⁴¹ 2018	PRP	IA inj of 2 ml combined with IO inj of 2 ml	50.6±8.7	63	28.1±1.3	1-2	70.9 (28)	21.4 (27)	21.8 (27)	23.6 (27)
	PRP	2 IA injection of 6 ml	54.1±6.5	56	28.1±1.4		70.2 (26)	30.0 (25)	42.6 (25)	47.8 (25)
Givendi et al. ³² 2018	HA	5 IA injection of HA, 2 ml	53.1±6.4	60	28.6±1.1		70.4 (32)	32.3 (30)	44.4 (30)	54.5 (30)
	PRP	3 injections, 4ml/injection	56.2±6.8	69	26.7±3.6	1-2-3	58.0 (45)	46.0 (45)	41.4 (45)	-
Simental-Mendía M et al. ³³ 2019	HA	3 injections, 2 mL, 20 mg of HA	56.8±7.4	68	26.5±3.5		61.0 (44)	53.0 (44)	59.5 (44)	-
	PRP	1 injection of 2ml	62.3±1.6	95	31.4±0.7		46.0 (19)	-	31.0 (19)	-
Duymus et al. ³⁴ 2017	PRP	3 injections of 2ml	60.4±1.7	93	31.0±1.0	3	41.0 (19)	-	25.0 (14)	-
	CS	1 inj, 1 mL of betamethasone	62.8±1.7	88	31.1±1.0		54.0 (19)	-	57.0 (17)	-
Hong et al. ⁴² 2018	PRP	single IA injection	54.6±11.6	94	29.6±5.9	1-2	73.0 (18)	-	-	46.0 (18)
	PRP	3 IA injections	60.1±10.6	71	31.5±4.8		66.0 (17)	-	-	66.0 (17)
Farr et al. ⁴³ 2019	PRP	2 injections of 5 ml	60.4±5.1	97	27.6±4.6		74.0 (39)	29.0 (39)	40.0 (39)	51.0 (33)
	HA	1 injection: The Ostenil Plus® syringe 40 mg	60.3±9.1	97	28.4±3.6	2-3	83.0 (39)	31.0 (39)	43.0 (39)	68.0 (33)
Shapiro et al. ⁴⁴ 2016	Ozone	15 ml of 30 µg/ml O3 (4 injections)	59.4±5.7	89	27.6±4.4		72.0 (39)	57.0 (39)	73.0 (39)	76.0 (35)
	SVF	4-ml autologous adipose-derived SVF	53.4±10.9	81	25.9±4.1.9	2-3	53.8 (16)	20.0 (16)	16.9 (16)	21.9 (16)
Matas et al. ³⁵ 2018	HA	1 injection of 4-ml	-	56	-		57.5 (16)	50.6 (16)	58.1 (16)	58.1 (16)
	ASA	1 inj of Amniotic Suspension Allograft (2ml)	55.9±12.3	49	27.3±5.0		76.4 (68)	47.9 (65)	36.8 (58)	-
Guo et al. ³⁷ 2018	HA	1 injection of HA Monovisc 4ml	55.4±11.0	49	28.2±4.7	2-3	75.7 (64)	61.1 (60)	49.7 (16)	-
	Placebo	4ml of saline	54.9±9.9	46	28.5±4.2		81.0 (68)	58.3 (66)	23.9 (17)	-
Pettersson et al. ⁴⁵ 2018	BMAC	1 injection of treatment cells combined with bone marrow plasma (15 ml)	60.0±9.0	72	27.1±10.2	2-3	31.0 (25)	9.0 (25)	15.0 (25)	-
	Placebo	15 ml of saline	-	-	-		29.0 (25)	10.0 (25)	8.0 (25)	-
Sun et al. ³⁹ 2017	MSCs	single-dose (20 × 10 ⁶) UC-MSC	56.1±6.8	67	27.6±2.6		44.8 (10)	-	12.0 (9)	13.3 (9)
	MSCs	2 repeated UC-MSC doses (20 × 10 ⁶)	56.7±4.1	56	27.4±2.6	2-3	39.4 (10)	-	10.8 (9)	2.4 (9)
Nash et al. ⁴⁰ 2018	HA	2 injections, 3 cc of Durolane	54.8±4.5	62	27.9±3.4		38.7 (10)	-	28.0 (9)	22.1 (9)
	HA	1 IA injection of CCLH (60mg/3ml)	64.8±9.2	77	27.4±2.4	1-3	58.8 (129)	23.5 (129)	21.6 (129)	-
Reginster et al. ⁴⁶ 2017	HA	1 ADH injection (60mg/6ml)	62.0±11.2	73	27.6±2.3		58.6 (129)	35.0 (129)	34.3 (129)	-
	HA	1 IA inj hyaluronic acid, 4ml (Monovisc)	59.5±8.0	57	29.9±4.3	2-3	62.9 (184)	33.7 (184)	33.7 (162)	-
Duymus et al. ³⁴ 2017	Placebo	4ml of 9% saline	58.7±9.2	57	30.4±4.6		61.6 (185)	33.2 (184)	33.4 (169)	-
	HA	single 3-ml IA inj of HYA-10INT Plus	62.7±8.4	73	24.7±3.3	2-3	59.3 (66)	24.7 (66)	26.0 (58)	-
Farr et al. ⁴³ 2019	HA	1 injection of 6 mL of Synvisc-One	62.5±10.0	64	25.2±4.2	2-3	55.7 (66)	32.9 (66)	32.3 (56)	-
	Q-Actin	10 mg of encapsulated CSE, twice daily	51.9±9.0	46	28.1±1.0		61.0 (61)	38.9 (59)	32.8 (58)	-
Guo et al. ³⁷ 2018	Glucosamine Chondroitin	1,350 mg of encapsulated GC twice daily	52.6±5.0	52	27.8±1.1	2-3	62.5 (61)	48.7 (58)	46.5 (57)	-
	Chondroitin sulfate	one tablet of CS 800mg and one capsule of placebo celecoxib (daily for 6 months)	65.5±8.0	78	30.2±4.7		71.2 (199)	39.4	28.6 (160)	-
Sun et al. ³⁹ 2017	NSAID	one tablet of placebo CS and one capsule of celecoxib 200mg (daily for 6 months)	65.5±7.8	80	29.5±4.4	1-2-3-4	70.0 (200)	38.3	30.5 (173)	-
	Placebo	one tablet of placebo CS and one capsule of placebo celecoxib (daily for 6 months)	64.9±8.0	74	30.6±5.0		70.2 (205)	41.2	36.8 (172)	-

Supplemental Digital Content eTable 2. Included RCTs that used the VAS outcome measure. Osteoarthritis grade, method and doses, number of patients and the scores are presented at each follow-up visit.

Abbreviations: K&L, Kellgren & Lawrence; BMI, body mass index; PRP, platelet rich plasma; CS, corticosteroids; MSCs, mesenchymal stem cells; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; BMAC, bone marrow aspirate concentrate; IA, Intra-articular; IO, Intra-osseous; SVF, Stromal Vascular fraction; UC, Umbilical cord; inj, injection.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Ahmad 2018	+	?	-	?	?	+
Buendia-Lopez 2019	+	?	-	?	-	+
Duymus 2017	+	?	?	?	-	+
Farr 2019	+	+	-	?	-	+
Freitag 2019	+	?	-	+	+	+
Guo 2018	+	?	+	+	+	+
Güvendi 2018	+	?	-	+	-	+
Hong 2018	+	+	-	+	-	?
Huang 2019	+	?	-	-	+	+
Maia 2019	+	+	-	+	+	?
Matas 2018	+	?	+	+	+	+
Nash 2018	+	+	+	+	-	+
Petterson 2018	+	+	-	+	+	+
Rahimzadeh 2018	+	?	+	+	-	?
Reginster 2017	+	?	+	+	+	+
Shapiro 2016	+	?	-	+	+	+
Simental-Mendia 2019	+	?	-	-	+	+
Su 2018	+	+	-	-	-	+
Sun 2017	+	+	-	+	+	+

Supplemental Digital Content eTable 3. The table represents the risk of bias assessment for each study. Each judgment is represented by a color: red for "high risk", yellow for "unclear risk" and green for "low risk".

	WOMAC*			VAS		
3 months	PRP 4 trials, N=173	CS 1 trial, N=40	MSCs 1 trial, N=20	PRP 3 trials, N=130	HA 8 trials, N=747	Ozone 1 trial, N=35
	PRL 1 trial, N=21	Ozone 1 trial, N=39	Dex 1 trial, N=12	SVF 1 trial, N=16	NSAID 1 trial, N=173	ASA 1 trial, N=65
	HA 6 trials, N=515	NSAID- Physiotherapy 1 trial, N=10	HA+Dex 1 trial, N=16	BMAC 1 trial, N=25	Glucosamin Chondroitin 1 trial, N=57	Chondroitin sulfate 1 trial, N=160
	Q-Actin 1 trial, N=58	Glucosamin Chondroitin 1 trial, N=58		Q-Actin 1 trial, N=58		
6 months	PRP 5 trials, N=218	CS 2 trials, N=57	MSCs 2 trials, N=40	PRP 6 trials, N=236	HA 11 trials, N=784	Ozone 1 trial, N=35
	PRL 1 trial, N=21	Ozone 1 trial, N=39	Dex 1 trial, N=12	SVF 1 trial, N=16	NSAID (2 trials, N=206)	ASA 1 trial, N=58
	HA 6 trials, N=545	NSAID- Physiotherapy 1 trial, N=33	HA+Dex 1 trial, N=16	BMAC 1 trial, N=25	Glucosamin Chondroitin 1 trial, N=57	Chondroitin sulfate 1 trial, N=160
	Q-Actin 1 trial, N=58	Glucosamin Chondroitin 1 trial, N=57		Q-Actin 1 trial, N=58	CS 2 trials, N=57	MSCs 1 trial, N=20
12 months*	PRP 5 trials, N=193	CS 1 trial, N=40	MSCs 2 trials, N=37	PRP 5 trials, N=193	HA 6 trials, N=160	CS 1 trial, N=40
	HA 5 trials, N=144	Ozone 1 trial, N=35	NSAID- Physiotherapy 1 trial, N=10	Ozone 1 trial, N=35	SVF 1 trial, N=16	MSCs 1 trial, N=18
	NSAID 1 trial, N=33			NSAID 1 trial, N=33		

Supplemental Digital Content eTable 4. Treatments distribution by outcome measure, number of trials and number of patients at each follow-up evaluation.

*primary outcome: WOMAC at 12 months.

No of studies (No of patients)	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Quality of evidence
CS							
1 (40)	randomized trials	serious	not serious	not serious	serious	publication bias	⊕○○○ VERY LOW
HA							
5 (144)	randomized trials	serious	not serious	not serious	not serious	publication bias	⊕⊕○○ LOW
MSCs							
2 (37)	randomized trials	serious	not serious	not serious	serious	publication bias	⊕○○○ VERY LOW
NSAID							
1 (33)	randomized trials	serious	not serious	not serious	serious	publication bias	⊕○○○ VERY LOW
NSAID-Physiotherapy							
1 (10)	randomized trials	serious	not serious	not serious	serious	publication bias	⊕○○○ VERY LOW
Ozone							
1 (35)	randomized trials	serious	not serious	not serious	serious	publication bias	⊕○○○ VERY LOW
PRP							
5 (193)	randomized trials	serious	serious ¹	not serious	not serious	publication bias	⊕○○○ VERY LOW

Supplemental Digital Content eTable 5. GRADE evidence profile for the primary outcome studies in the meta-analysis.

¹I² > 75%, considerable heterogeneity.

Outcome	Treatment	Main analysis (Random effect model)	Sensitivity analysis (Fixed effect model)
WOMAC 12 months	CS	-9.5 (-15.0, -0.7)	-6.6 (-15.4, 0.7)
	HA	-8.5 (-11.9, -5.2)	-8.6 (-12.9, -4.3)
	MSCs	-28.0 (-32.9, -22.4)	-27.2 (-34.5, -19.9)
	NSAID	-5.4 (-13.9, 0.7)	-7.4 (-14.9, 1.6)
	NSAID-Physiotherapy	-0.2 (-9.6, 9.2)	0.4 (-11.0, 11.7)
	Ozone	0.9 (-4.4, 6.1)	1.0 (-7.0, 9.1)
	PRP	-19.9 (-24.1, -15.8)	-19.7 (-23.8, -15.3)

Supplemental Digital Content eTable 6a. Post-hoc sensitivity analysis using a Fixed effect instead of the Random effect model used as main analysis. Data are standardized mean differences (SMDs) and 95% credibility interval (CrI).

Outcome	Treatment	Main analysis (Uninformative prior)	Sensitivity analysis (Empirical informative prior)
WOMAC 12 months	CS	-9.5 (-15.0, -0.7)	-11.6 (-19.0, 39.4)
	HA	-8.5 (-11.9, -5.2)	-8.3 (-14.8, -1.7)
	MSCs	-28.0 (-32.9, -22.4)	-28.0 (-33.0, -12.9)
	NSAID	-5.4 (-13.9, 0.7)	-2.4 (-43.5, 8.7)
	NSAID-Physiotherapy	-0.2 (-9.6, 9.2)	-0.1 (-23.0, 25.7)
	Ozone	0.9 (-4.4, 6.1)	0.9 (-31.1, 32.1)
	PRP	-19.9 (-24.1, -15.8)	-20.0 (-30.3, -9.3)

Supplemental Digital Content eTable 6b. Post-hoc sensitivity analysis using an empirical informative prior instead of the uninformative prior used as main analysis. Data are standardized mean differences (SMDs) and 95% credibility interval (CrI).

CHAPITRE V. ÉVALUATION MÉDICO- ÉCONOMIQUE

A. PRP VS PTG

Les 2 stratégies non chirurgicales les plus efficaces identifiées à l'aide la méta-analyse sont les CSM et le PRP. C'est donc sur celles-ci que vont se centrer les évaluations médico-économiques suivantes.

Notre modèle de Markov a été conçu pour un patient de référence âgé de 55 ans souffrant d'une arthrose non sévère et qui pouvait être traité soit par l'injection de PRP intra-articulaire avant d'être opéré, soit directement par une prothèse totale de genou (total knee arthroplasty, TKA). Notre modèle original a les avantages (1) d'être proche de la réalité en ce qu'il permet de retarder ou d'éviter la chirurgie, et (2) de pouvoir être déclinable pour plusieurs stratégies de traitement.

Le principal résultat est présenté sous la forme d'un ratio coût/efficacité (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER). Le ratio est évalué par rapport à un seuil monétaire qui représente le consentement à payer de l'assurance maladie française pour un QALY supplémentaire.

En France, il n'existe pas un seuil d'acceptabilité officiellement reconnu pour évaluer l'efficacité d'une stratégie. Dans cette étude, nous avons évalué le ratio par rapport à 2 seuils : un standard et un conservateur correspondant à respectivement 30 000 € et 10 000 €/QALY.

Après 15 ans, les patients ayant eu directement recours à une PTG ont cumulé 1,11 QALY de plus que les patients ayant reçu du PRP avec respectivement 8,01 et 6,90 QALY. La différence d'efficacité moyenne est donc négative ($\Delta\hat{E} < 0$). Cependant, les coûts totaux moyens varient de 2 856,90 € par personne pour le PRP à 13 344,36 € par personne pour les patients ayant eu directement recours à une PTG. L'ICER pour les injections de PRP est égal à 9 457,82 € économisés par QALY perdu, en dessous du seuil de 30 000 € et légèrement en dessous du seuil de 10 000 €. La stratégie d'injections de PRP a produit moins de QALY et des coûts inférieurs à la PTG et donc elle n'est pas considérée comme efficace car la réduction des coûts par unité de réduction de l'efficacité n'est pas suffisamment élevée. Cependant, même si la PTG est plus efficace, elle n'en est pas moins coûteuse et n'est alors pas considérée comme une stratégie dominante.

Les paramètres les plus sensibles de ce modèle sont la probabilité de transition d'un état optimal post PTG à un échec de la PTG et la probabilité de transition d'un état optimal post PRP à un bénéfice minimal post PRP. Généralement, les variations des coûts, y compris la variation du coût du PRP entre 200 € et 1 000 €, ont un impact moins important sur le résultat que les variations des probabilités et des utilités. Lors de la variation simultanée des deux paramètres les plus sensibles, le PRP devient une stratégie efficiente en économisant plus de 30 000 € par QALY perdu si la probabilité de transition d'une PTG à résultat optimal vers un échec de PTG augmente à plus de 11%.

Les résultats de l'analyse probabiliste ont montré que le recours direct à la PTG est plus efficient que les injections de PRP pour un consentement à payer de 30 000 €/QALY dans plus de 75% des itérations et plus coûteux dans tous les cas. Si l'assurance maladie est prête à économiser 10 000 € par QALY perdu, il y a près de 50 % de chances que les injections de PRP deviennent alors efficientes dans ces conditions, par rapport au recours direct à la PTG.

Ce travail a été soumis au European Journal of Health Economics.

Health Economic Evaluation of Platelet-Rich Plasma Injections Compared to Sole Total Knee Arthroplasty: A Cost-Utility Analysis Based on a Markov Decision Model

Abstract

Objective: The aim of this study is to compare the cost-effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) injections to total knee arthroplasty (TKA) from the French health insurance's perspective based on cost-utility analyses.

Methods: We developed a Markov model to evaluate PRP injections before the need for TKA. Transition probabilities and quality-of-life values were derived from high-quality studies in the literature. Costs were calculated from the French Common Classification of Procedures (CCAM) and the French national cost study (ENC) databases. Primary outcome measures were the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in 15-year horizon expressed in costs per quality-adjusted life-year (QALY) and evaluated against willingness-to-pay (WTP) thresholds of €10,000 and €30,000. One and 2-way sensitivity analyses were performed as well as a probabilistic analysis incorporating total data uncertainty.

Results: The results of the model revealed a positive net saving from PRP prior to TKA compared to only TKA of €10,487.46 per patient. However, PRP is less effective compared to TKA from the outset which accumulated 1.11 QALYs more than PRP. The ICER for PRP was €9,457.82 saved per QALY lost, below the WTP thresholds. PRP could be cost-effective if the probability of transition to revision TKA increased to more than 11%.

Conclusions: PRP injections used to potentially avoid or delay TKA are not cost-effective when compared to immediate TKA from the French health insurance's perspective. Although we demonstrated positive net saving from PRP prior to TKA, TKA from the outset showed better efficiency associated with long-term durability.

Keywords: knee osteoarthritis, platelet-rich-plasma, total knee arthroplasty, cost-effectiveness, cost-utility

Introduction

Osteoarthritis (OA) is one of the most common causes of chronic disability affecting more than 80% of people over the age of 55 with the highest level of annual incidence between 55 and 64 years old [1]. This pathology is the result of the whole joint disorder affecting not only the cartilage but also including subchondral bone, ligaments, capsule, synovial membrane, and periarticular muscles [2,3].

Total knee arthroplasty (TKA) is considered an effective procedure that relieves pain and improves functional status in patients with end-stage knee OA [4]. The number of TKA has greatly increased over the past decade. In 2018, about 113,600 primary knee arthroplasty procedures were performed in France with an increase of 32.2% between 2012 and 2018 [5]. Nevertheless, complications during and after TKA may occur and according to previous studies 1.5% to 12.6% of primary knee arthroplasties required a revision [6,7]. Moreover, TKA is considered an expensive procedure for the French social health insurer, with a total annual cost of €632,314,517 in 2018 [8].

Biological treatments also called orthobiologics are substances naturally found and derived from the body intended to speed up the healing process by accelerating repair and regeneration of the affected parts of the joint [9]. Despite the lack of consensus on the efficacy of many available non-surgical treatments, the clinical use of these treatments keeps increasing as OA prevalence continues to rise [10]. Thus, the need for drugs that can reduce the need for TKA or delay it is also growing [7].

Platelet-rich plasma (PRP) is an orthobiologic treatment widely used in orthopedics and sports medicine to treat bone, tendon and ligament injuries [11]. It also represents a treatment option for cartilage injuries and OA [12]. PRP is a concentrated extract of platelets from autologous blood that contains anti-inflammatory and pro-angiogenic growth factors and other biomolecules promoting a favorable biological environment for cartilage healing and tissue regeneration [13,14].

A recent network meta-analysis aimed at assessing the efficacy of non-surgical interventions commonly used for early-stage knee OA highlighted that the outcomes of treatments using PRP is associated with long-term improvements in pain and function [15].

The use of PRP has seen an exponential increase over the past decade for its easy access from both regulatory and operational perspective and simple application [16]. There is no general

consensus on the number and frequency of PRP injections for proper effectiveness, however, many studies showed that multiple injections of PRP are more effective than single injection for patients with early OA [17-19]. In France in 2018, 3 PRP injections cost an average of €307 covered by the patient [20].

Our goal is to compare the cost-effectiveness of 3 pre-TKA PRP injections to immediate surgery from the social health insurer's perspective based on cost-utility analyses.

The interest of this study lies in the fact that it is the first study of its kind performed in France. Currently, PRP injections are not reimbursed by the French social health insurer. This study is therefore a PRP cost simulation. It provides the necessary resources and data to health policy-makers which guides them to make well-thought decisions concerning the reimbursement of PRP injections in the management of knee OA. Moreover, we developed a model that can also be used to evaluate the cost-effectiveness of other non-surgical strategies prior to TKA (e.g. mesenchymal stem cells, hyaluronic acid etc.) inside or outside France.

We used a Markov model framework with three primary components: (1) quality of life; (2) direct medical costs for the PRP injections, primary and revision TKA and (3) the probabilities of transitioning from one state to another. Furthermore, we performed probabilistic sensitivity analysis to account for parameter uncertainty in the model.

Materials and Methods

Markov Modeling

Markov models are decision trees used to simulate the way a hypothetical cohort of patients moves between different health states over time [21,22]. These transitions are governed by transition probabilities.

Health states are defined as the patient's current health and prognostic of further disease progression. They are characterized by quality-of-life value (QOL) and costs [21,23].

A QOL is defined as an individual's quantitation of disease burden on life. In health economic evaluation, QOL is formulated in terms of utility and is rated on a scale varying from death (QOL value = 0) to perfect health (QOL value = 1) [24]. As the model progresses, quality-adjusted life years (QALYs) are used by weighting each year lived in a health state with the corresponding QOL value.

For this study, a Markov model was developed for a 55-year-old index patient with non-severe knee OA (Kellgren-Lawrence grade I-III) who could be treated with either one administration

of 8 mL of intra-articular PRP per week, over three weeks or a TKA from the outset. The analysis included a health-care payer's perspective for direct health-related costs.

The main output of this health economic study is the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) calculated through dividing the difference in average cost ($\Delta\hat{C}$) between the interventional PRP strategy and the TKA from the outset by the difference in average effectiveness ($\Delta\hat{E}$) expressed in QALYs for those strategies, which in this study were PRP injections prior to TKA or TKA from the outset [25]. The ICER ratio is evaluated against a monetary threshold that represents the maximum societal willingness to pay (WTP) for an additional QALY. In France, this WTP does not officially exist to evaluate the cost-effectiveness of a therapy. In this study, we evaluated ICERs against two WTP levels, a standard one (€30,000/QALY) and a conservative one (€10,000/QALY) [20].

When $\Delta\hat{E} > 0$, the interventional strategy, is considered cost-effective if the ICER is less than the WTP. On the other side, when $\Delta\hat{E} < 0$, the interventional strategy is considered cost-effective if the ICER is greater than the WTP. If one of the strategies costs less and produces more QALYs than its comparator, then it is considered the dominant strategy.

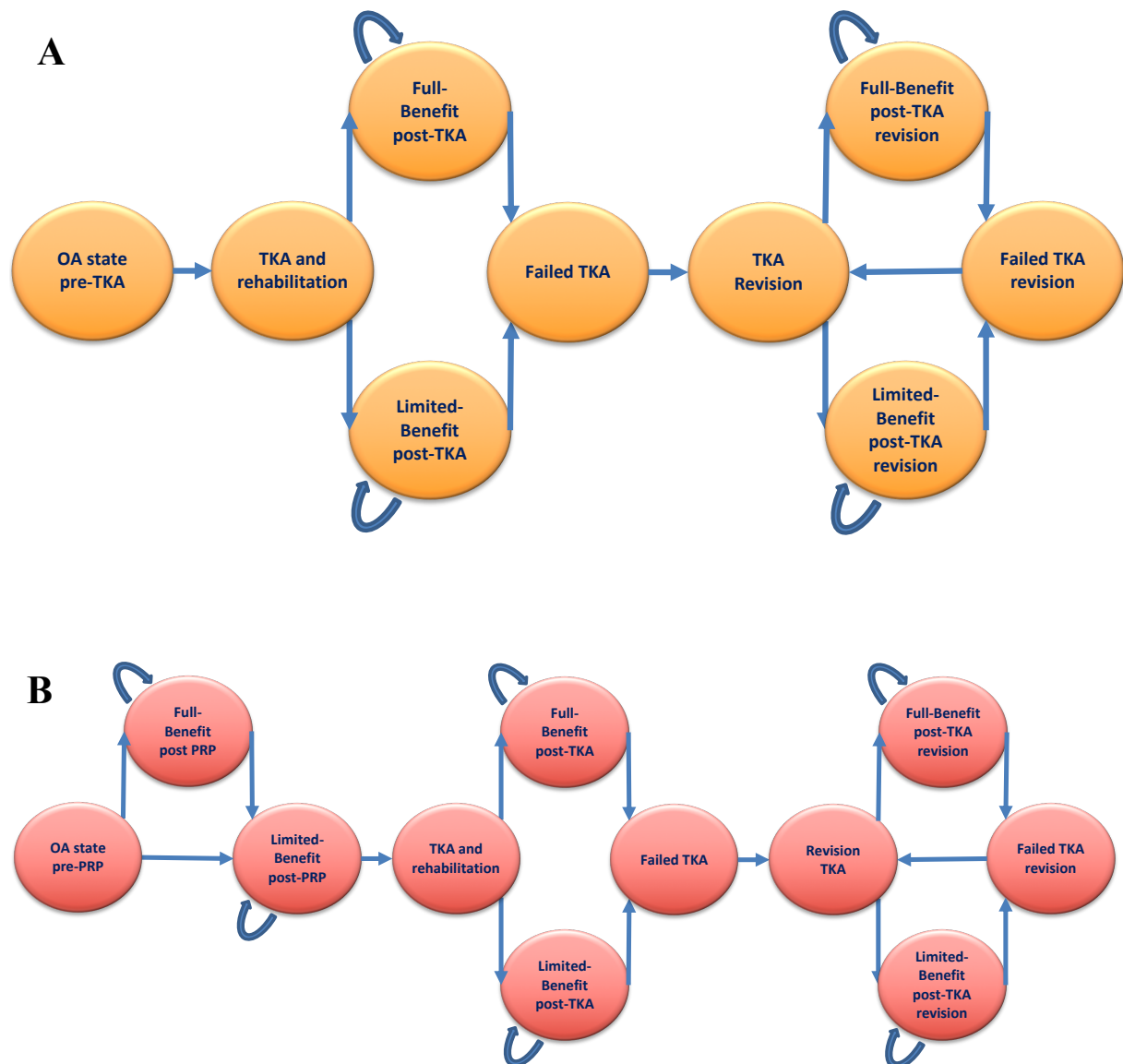
Model Structure

The structure of the model for the TKA from outset strategy is derived from Losina *et al.* [26] thereby, ten health states were included (Fig. 1A). Two of them are acute states (TKA and rehabilitation, and revision TKA) and seven are chronic states. After each 6-months cycle, patients may either transition to another state or remain in the same state for another 6 months. A patient cannot stay in an acute state for more than one cycle, hence the name “tunnel state”, whereas in the chronic states, the patient could stay within the state until death. Over one cycle in the primary or revision TKA, the patient was required to transition to the limited-benefit state, the full-benefit state, failed TKA after another cycle, or death.

For the PRP injections prior to TKA, we added two more health states to the previous model (Fig. 1B). After PRP injections, the patient can then transition to the limited-benefit state or the full-benefit state. The patient can experience gradually worsening OA symptoms after full-benefit state and then transition to the limited-benefit state. The patient can remain in the limited-benefit state or undergo a TKA.

The time horizon of 15 years was defined according to the estimation of the prosthesis lifetime [27] and the length of the cycle was chosen to represent a clinically meaningful time interval for both strategies. Death is an absorbing state that could occur at any cycle.

Figure 1A. Representation of the TKA from the outset Markov model for patients with knee OA. Death, an absorbing state, is not included in this representation. **Figure 1B.** Representation of the PRP injections prior to TKA Markov model for patients with knee OA. Death, an absorbing state, is not included in this representation. Straight arrows indicate patient's transitions between health states; curved arrows indicate that patients can remain in a health state. TKA, total knee arthroplasty; OA, osteoarthritis.



Transition Probabilities

Transition probabilities were derived from Losina *et al.* [26] and Rajan *et al.* [7] and calculated from data found in the literature. After a 6-months cycle, 77% of patients were satisfied and stopped showing symptoms with PRP [17,28]. Following the first cycle, 12% of patients reported no more beneficial effect after a year of PRP injections and 2% of the patients who experienced lower QOL after PRP injections proceeded to get TKA [19,29]. We found that 0.78% of these TKAs and 7.2% of revision TKAs resulted in early failure within one year [10]. After 1 year, failure rate is 1.5% for primary TKAs and 13.8% for revision TKAs [10]. We derived mortality rate from the French national institute for demographic studies (Ined) tables for the French population aged between 55 and 69 years old [30]. All transitions probabilities are presented in Table 1.

QOL estimates

No French publications were found for QOL values, nevertheless, foreign studies can be used in this case according to the French National Authority for Health (HAS) [31]. QOL utility values were derived from the Cost-Effectiveness Analysis (CEA) registry of the Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR) [32] and extrapolated from values published for knee OA. The mean QOL of patients with knee osteoarthritis prior to any intervention has an overall value of 0.690 [26,33]. The full-benefit QOL after successful PRP injections was 0.779 [10,17,19] at the end of the 2nd cycle (first year) then increased to 0.788 [10,17,19]. The limited-benefit QOL after PRP injections was 0.632 [17,26,34].

The post-TKA full-benefit QOL value was 0.826 up until the first year and 0.840 afterwards [17,26,34]. However, the full-benefit QOL value following a revision TKA was 0.775 [10]. The limited-benefit QOL values following a TKA and revision TKA were respectively 0.760 [10,26,34] and 0.670 [10,34], while the QOL value after a failed TKA or revision TKA was 0.565 [10,34]. All QOL base model values are presented in Table 1.

Costs

In France, clinical procedures are coded with the French Common Classification of Procedures (Classification commune des actes médicaux-CCAM) [35]. CCAM uses hierarchical semi-structured codes which describe procedures (topography, action, access mode and/or technique) used in France to determine reimbursement tariffs in health care. The amount reimbursed varies depending on the type of service. The procedures weighted average cost was then calculated

according to the hospital and rehabilitation length of stay data found in the national cost study (MCO-SSR 2018) [36]. The average annual cost of OA managed by a general practitioner is valued at a societal cost of €756, of which around 60% (€454) is reimbursed by the French health insurance [37]. Hospital costs for TKA and revision TKA are covered at a rate of 80% by the French health insurance. In 2018, the average base price of 3 PRP injections (RegenKit BCT-1) was estimated at €307 which were fully paid by the patient.

The reimbursement rate is 65% for some intra-articular injections e.g. corticoids, therefore, the simulated cost of PRP reimbursed by the health insurer was calculated according to this rate.

All prices were adjusted to 2021 EUR, with a 2.5% annual discounting rate applied to all QOL values and costs according to the HAS recommendations.³¹ All costs values are presented in Table 1.

Table 1. Base-case parameters. *Assumption derived from orthopaedic surgeon's expertise and calculated from the French national cost study (ENC MCO-SSR 2018) [36] and the French Common Classification of Procedures (CCAM) [35]. **Assumption derived from Landi *et al.* [20] and Bertin *et al.* [36] ***Assumption derived from Sánchez *et al.* [29] and Di Martino *et al.* [19] †Assumption derived from Losina *et al.* [26] and Rajan *et al.* [7]

Model health states transitions	Transition probabilities	Utility	Direct costs from health-care payer's perspective
OA state pre-PRP → → Full-benefit post PRP	77% [†]	OA state pre-PRP: 0.69 [†]	€147.45 (OA)**
OA state pre-PRP → → Limited-benefit post PRP	21.8% [†]		€324.55 (OA+PRP)**
Full-benefit post PRP → → Limited-benefit post PRP	6,2%***	Full-benefit post PRP: 0.779 [†]	€17*
Full-benefit post PRP → → Full-benefit post PRP	92.6%***	Full-benefit post PRP (> 1 year): 0.779 [†]	
Limited-benefit post PRP → → TKA and rehabilitation	1.1%***	Limited-benefit post PRP: 0.632 [†]	€147.45 *
Limited-benefit post PRP → → Limited-benefit post PRP	97.8%***	Limited-benefit post PRP (>1 year): 0.632 [†]	
TKA and rehabilitation → → Full-benefit post TKA	88% [†]	TKA and rehabilitation: 0.78 [†]	€8121.95*
TKA and rehabilitation → → Limited-benefit post TKA	10.8% [†]		
Full-benefit post TKA → → Failed TKA	0.8% [†]	Full-benefit post TKA: 0.826 [†]	€17*
Full-benefit post TKA → → Full-benefit post TKA	98% [†]		
Full-benefit post TKA → → Failed TKA (>1 year)	1.5% [†]	Full-benefit post TKA (>1 year): 0.84 [†]	
Full-benefit post TKA → → Full-benefit post TKA (>1 year)	97.3% [†]		

CHAPITRE V. ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

Limited-benefit post TKA → → Failed TKA	0.8% [†]	Limited-benefit post TKA: 0.76 [†]	€147.45 *
Limited-benefit post TKA → → Limited-benefit post TKA	98% [†]		
Limited -benefit post TKA → → Failed TKA (>1 year)	1.5% [†]	Limited-benefit post TKA (>1 year): 0.76 [†]	
Limited-benefit post TKA → → Limited-benefit post TKA (>1 year)	97.3% [†]		
Failed TKA and rehabilitation → → Revision TKA	98.8% [†]	Failed TKA: 0.565 [†]	€147.45 *
Revision TKA → → Full-benefit post revision TKA	88% [†]	Revision TKA and rehabilitation: 0.781 [†]	€10385.90*
Revision TKA → → Limited-benefit post revision TKA	10.8% [†]		
Full-benefit post revision TKA → → Failed revision TKA	7.2% [†]	Full-benefit post revision TKA: 0.775 [†]	€17*
Full-benefit post revision TKA → → Full-benefit post revision TKA	91.6% [†]		
Full-benefit post revision TKA → → Failed revision TKA (>1 year)	13.8% [†]	Full-benefit post TKA (>1 year): 0.775 [†]	
Full-benefit post revision TKA → → Full-benefit post revision TKA (>1 year)	85% [†]		
Limited-benefit post revision TKA → → Failed revision TKA	7.2% [†]	Limited-benefit post revision TKA: 0.775 [†]	€147.45 *
Limited-benefit post revision TKA → → Limited-benefit post revision TKA	91.6% [†]		
Limited-benefit post revision TKA → → Failed revision TKA (>1 year)	13.8% [†]	Limited-benefit post TKA (>1 year): 0.775 [†]	
Limited-benefit post revision TKA → → Limited-benefit post revision TKA (>1 year)	85% [†]		
Failed revision TKA → → Revision TKA	98.8% [†]	Failed revision TKA: 0.565 [†]	€147.45 *
→ Mortality	12‰	Mortality: 0	-
→ Surgical mortality	12.08‰ [†]	Surgical mortality: 0 [†]	

Sensitivity Analysis

We performed deterministic 2-way sensitivity analyses across wide intervals of transition probabilities and QOL values in order to identify sensitive parameters that impact the ICER. We also varied PRP injections cost across ranges found in the literature to evaluate multiple PRP cost scenarios. We used probabilistic sensitivity analysis by varying model parameters using a Monte Carlo technique based on simulations of 1000 iterations [38]. The beta distribution was used for transition probabilities and QOL and gamma distributions for costs. The results were presented in cost-effectiveness acceptability curve that plotted the probability that PRP injections prior to TKA strategy cost effectiveness ratio will fall below any given threshold. All analyses were conducted using Microsoft Excel version 16.54 and RStudio version 1.4.1103.

Results

In 15 years, patients who underwent TKA from the outset accumulated 1.11 QALYs more than patients who received PRP with respectively 8.01 and 6.90 QALYs and, thus, the difference in average effectiveness is negative ($\Delta\hat{E} < 0$). However, the average total costs varied from €2,856.90 per person for PRP course to €13,344.36 per person for patients who underwent TKA from the outset. The ICER for PRP injections was €9,457.82 saved per QALY lost, below the standard willingness-to-pay threshold of €30,000 per QALY and slightly below the conservative willingness-to-pay threshold of €10,000 per QALY. PRP injections strategy produced fewer QALYs and lower costs and it is not considered as cost-effective because the reduction in costs per unit reduction in effectiveness is not sufficiently high [39]. However, even if TKA from the outset is more effective, it is not less costly and then it is not considered as a dominant strategy.

Deterministic Sensitivity Analysis

The most sensitive parameters were the probability of transition from full-benefit post TKA to failed TKA and the probability of transition from full-benefit post PRP to limited benefit post PRP. Model results are plotted on a tornado plot in Figure 2. Even the individually variation of the sensitive parameters to extreme values, the ICER always falls below the standard willingness-to-pay threshold of €30,000 except for the probability of transition from full-benefit post TKA to failed TKA. Generally, cost variations including the variation of PRP cost in the OA state between €200 and €1000 showed lower impact on the result than probability and utility variations. When performing simultaneous variation of the two most sensitive parameters, PRP injections becomes a cost-effective strategy by saving more than €30,000 per QALY lost if the probability of transition from full-benefit post TKA to failed TKA increases to >11%. TKA from the outset would still be the cost-effective strategy as long as the probability of transition from full-benefit PRP to limited-benefit PRP keeps increasing. The sensitivity analysis comparing these two most sensitive parameters' variations is presented in Figure 3.

Probabilistic Sensitivity Analysis

Results of probabilistic sensitivity analysis showed that TKA from the outset was more cost-effective than the injections of PRP for a willingness-to-pay of €30,000/QALY in over 75% of iterations and more costly in all cases (Fig. 4). This analysis represented by the acceptability

blue curve in Figure 5, showed also that if a funder was willing-to-pay only €10,000 per QALY, there was almost 50% probability that PRP injections was then cost-effective.

Figure 2. Tornado plot presenting the impact of varying each parameter individually on the ICER. The bars are centered around baseline ICER.

fbprp : full-benefit post PRP; lbprp : limited-benefit post PRP; fbrevtka : full-benefit revision TKA; lbtka : limited-benefit post TKA; fbtka : full-benefit post TKA; tka : TKA; revtka : revision TKA; ftka : failed TKA; frevtka : failed revision TKA; lbrevtka : limited-benefit post revision TKA; p: probability of transition; p_fbtka : full-benefit post TKA to failed TKA; p_fblbprp : full-benefit post PRP to limited-benefit post PRP; p_lbtk : TKA to limited-benefit post TKA; p_fbtka : TKA to full-benefit post TKA; p_fbfailedtka : full-benefit revision TKA to failed revision TKA; p_fbprp : OA state pre-PRP to full-benefit post PRP; p_lbftka : limited-benefit post TKA to failed TKA; p_fbrevtka : revision TKA to full-benefit revision TKA; p_lbfailedtka : limited-benefit revision TKA to failed revision TKA

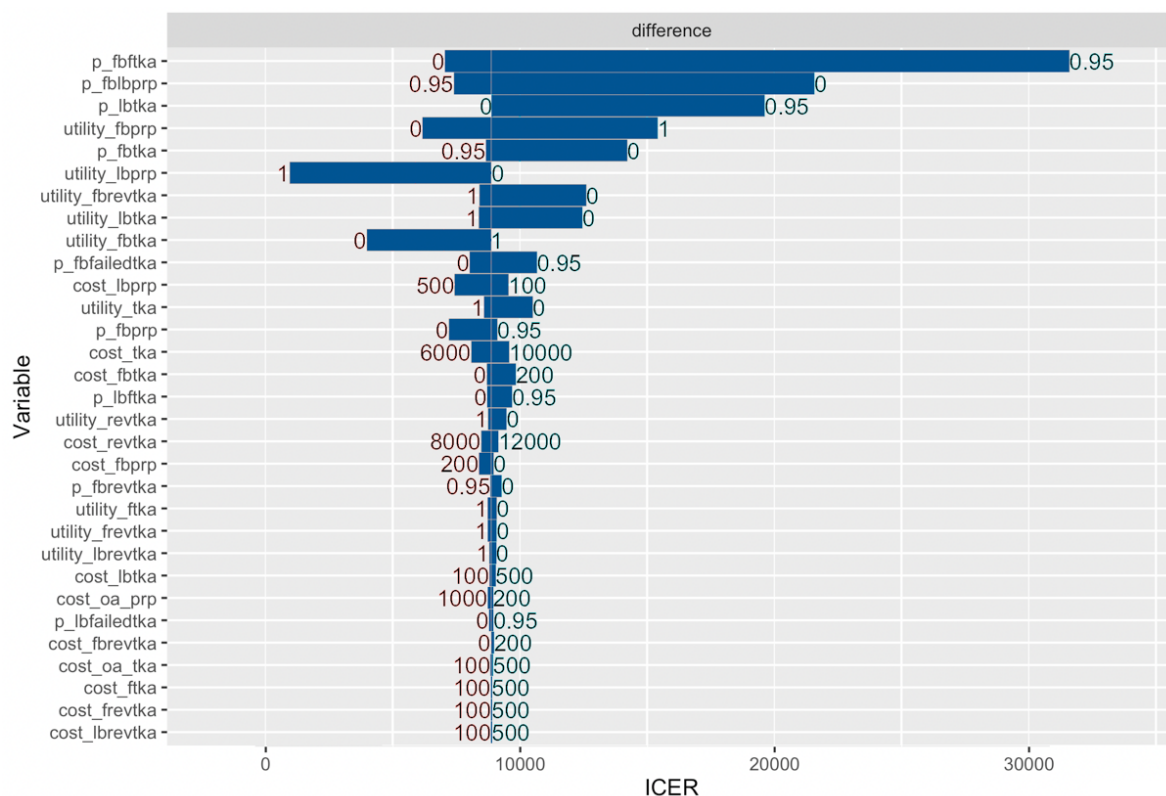


Figure 3. Two-way sensitivity analysis. The Probability of transition from full-benefit TKA to failed TKA and the probability of transition from full-benefit post PRP to limited benefit post PRP were simultaneously tested in a two-way deterministic sensitivity analysis with a willingness-to-pay threshold of €30,000/QALY.

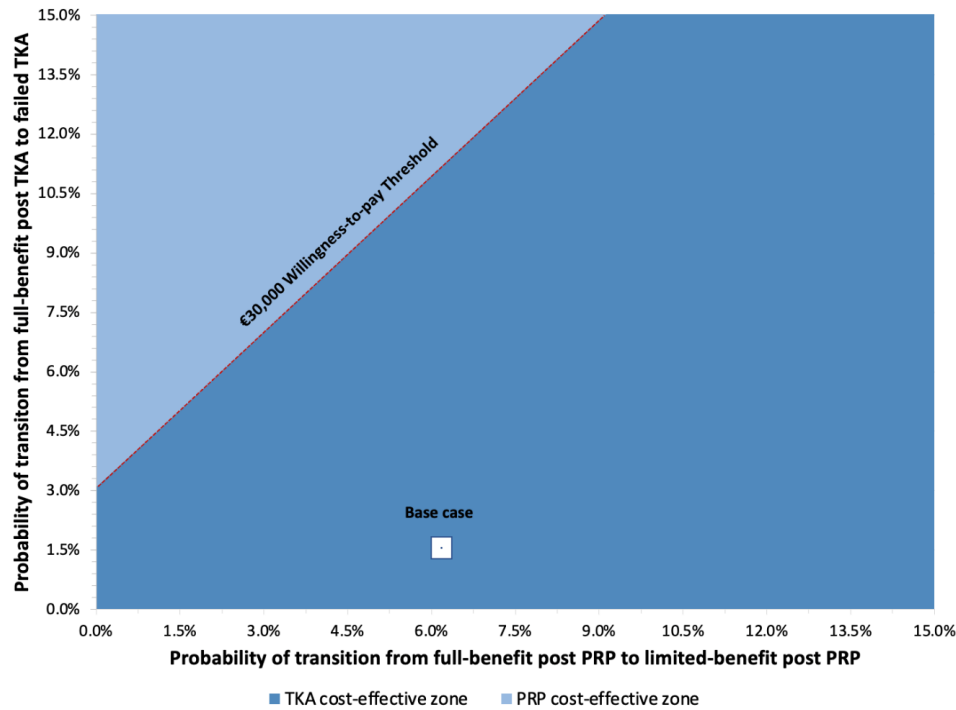


Figure 4. Probabilistic Sensitivity Analysis run with 1000 iterations. Incremental cost-effectiveness scatter plot displays incremental costs and effectiveness of PRP injections before TKA strategy compared to the TKA from the outset for each iteration.

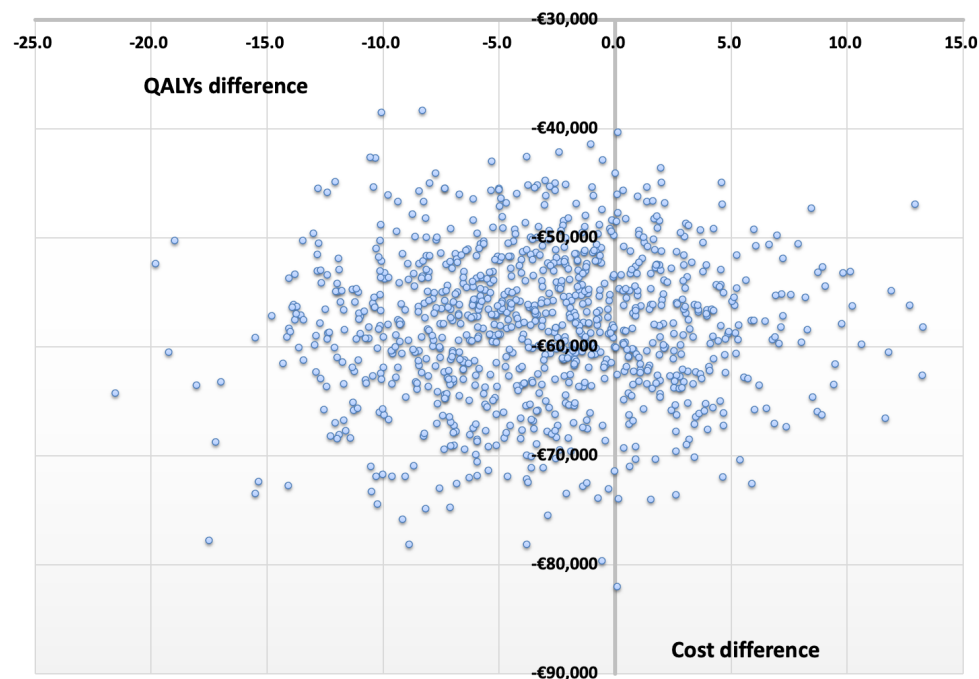
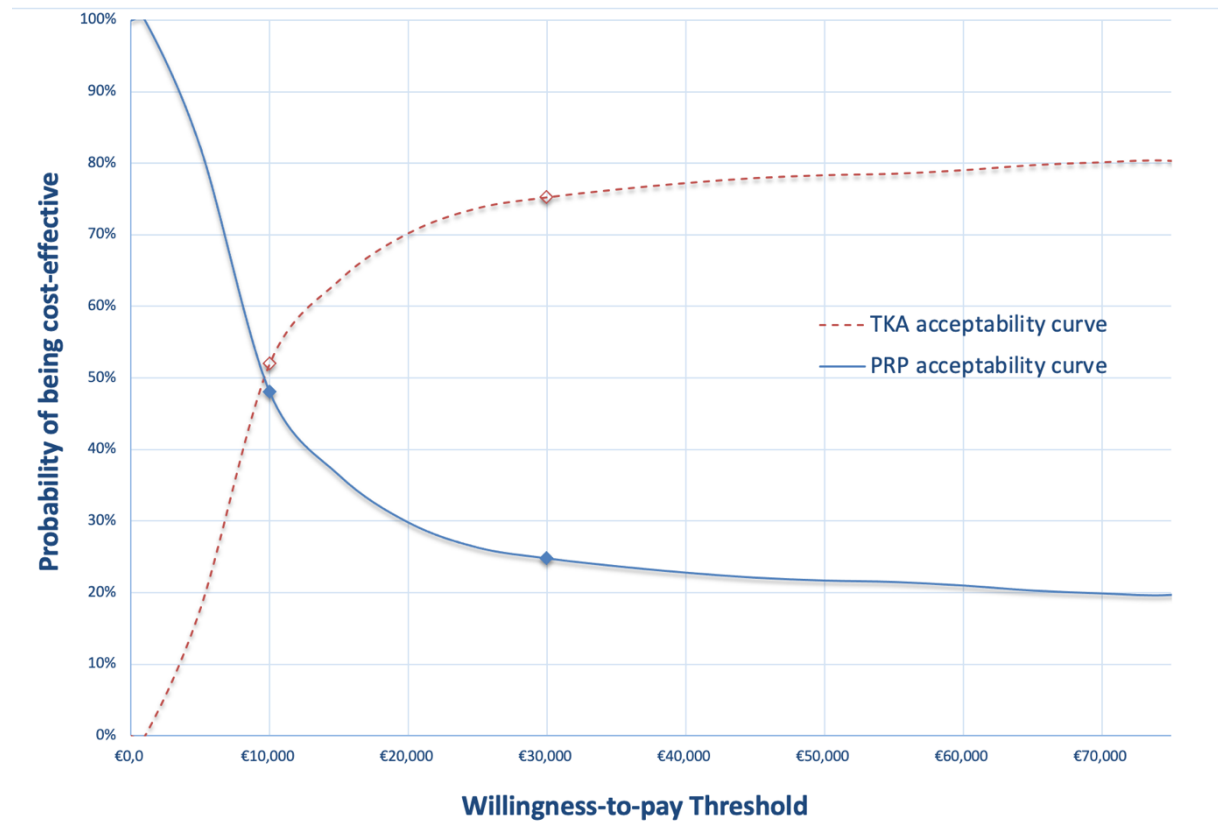


Figure 5. Cost-effectiveness acceptability curves showing the probability of a decision maker favoring the interventional PRP strategy (blue curve) and the TKA from the outset strategy (red dotted curve) at different values of willingness to pay based on the 1,000 iterations probabilistic sensitivity analysis. The acceptability curves for both strategies incorporates uncertainty around all the base case parameters.



Discussion

This study aims to evaluate the cost-effectiveness of PRP injections prior to TKA in the management of knee osteoarthritis compared to only resorting to TKA. The PRP injections' strategy used to potentially avoid or delay TKA is not cost-effective in the base-case model from the health-care system's perspective. PRP injections cost less by delaying the direct medical costs associated with TKA and rehabilitation for 15 years. In this study we demonstrated positive net saving from PRP injections of €10,487.46 per patient in 15 years. However, PRP is less effective compared to TKA from the outset. Owing to the fact that PRP is associated with both negative cost and QALY increments, the ICER cannot be interpreted in the usual way as the cost per additional QALY. The ICER instead represents the cost saved per QALY lost. Thus, if the French social health insurer adopts PRP injections, it could expect to

save €9,457.82 per QALY lost. When using PRP injections prior to TKA, the reduction in costs per unit reduction in effectiveness is not considered as sufficiently high based on a WTP of €30,000.

Overall, if the healthcare system decided to save around €10,000 per QALY lost, then PRP could become a cost-effective strategy.

The question which arises is whether the investment in a less effective strategy is considered as an ethical choice or not. Regarding this matter, the British National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines, encouraged considering recommendations that are less effective than current practice, but free up sufficient resources that can be re-invested in public sector care or services to increase the welfare of the population receiving care [40].

When performing sensitivity analysis, PRP could be a cost-effective strategy based on a WTP of €30,000 if the probability of transition to failed TKA and thus, to revision TKA increases to more than 11%. It is noteworthy that according to some publications, around 12% of knee arthroplasties required a revision [6,41]. Therefore, it is important to get good quality updated data regarding this point for health economic evaluations in the field of knee OA. Otherwise, a recent retrospective study showed that 74.2% of patients who received PRP injections managed to delay TKA by more than 1.5 years with a median delay of 5.3 years. The survival rate of patients without TKA after 5 years was around 90% for patients with early-stage knee OA that are aged under 65 years old and who received 3 or more PRP injections [29]. Furthermore, considering the most sensitive parameters in the tornado diagram (Fig. 3), more data related to the progression of the disease represented by transition probabilities and the effectiveness of PRP and TKA are required in order to reach a definitive conclusion on cost-effectiveness. When we performed probabilistic sensitivity analysis through 1,000 iterations incorporating total data uncertainty for all parameters, PRP injections and TKA from the outset shared each around 50% of the probability to be cost-effective for a willingness-to-pay of €10,000/QALY.

Our analysis expands on the analysis of Losina *et al.* [26] and Rajan *et al.* [7] in two important ways: First, we created a new model by combining the two previous models, furthermore, we added two more health states which corresponds to post-PRP states which makes our model more comprehensive to evaluate PRP injections before TKA. Second, we updated and expanded the costs of direct medical costs associated with the costs of OA, PRP injections, TKA and rehabilitation by conducting an analysis of 2021 Medicare claims.

The combination of PRP with other OA treatments could increase the effectiveness of PRP alone. In this context, a Phase II multicenter randomized controlled clinical trial (RCT)

concluded that the association of PRP with Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells (BM-MSCs) was shown to be a viable therapeutic option for knee osteoarthritis, with clinical improvement at the end of follow-up. Further RCTs and cost-effectiveness studies should be conducted to evaluate these combined strategies [42]. Within this context, our Markov model can be adapted to meet the need of researchers who want to carry out these studies.

This study has several limitations that must be considered when interpreting the results. First, to our knowledge, the present study is the first to focus on the cost-effectiveness of PRP versus TKA from the outset with costs in Euros which is considered a particularity of our study but also a limitation since the Euro currency is only used in the European Union. Moreover, we used simultaneously French and non-French parameters as respectively costs and utility scores which may cause heterogeneity in the model due to the difference in the characteristics of the population in the selected studies and the French population. However, according to the HAS, non-French studies can still be used in case of lack of French data [31].

Second, the model is also limited by the assumptions made within certain costs and transition probabilities because of the lack of published data. For example, the hypothetical costs of TKA and rehabilitation were calculated by using official French national databases (CCAM [35] and ENC [36]) which allowed us to get an estimation of the costs and not the real costs of these procedures reimbursed by the health insurance.

Another example is represented by the wide variability of certain parameters including the effect of PRP, the survival rate from TKA and the probability of transition to TKA revision.

Third, our model is designed for middle-aged patients with early knee OA and did not incorporate further analyses by age group and OA stages.

It is important for future research, to aim to provide data regarding the differential effects of PRP injections and TKA on the French population and according to patient characteristics such as age and disease severity. It could also incorporate a societal perspective including indirect costs (e.g., loss of productivity and disability payments) in addition to the healthcare perspective.

Conclusions

In this study, PRP injections used to potentially avoid or delay TKA is not a cost-effective strategy on a 15-year time horizon when compared to immediate TKA when considering direct costs from the French health insurance perspective. Although the savings from PRP injections

prior to TKA were estimated to be €10,487.46 per patient in 15 years, TKA from the outset showed better efficiency associated with long-term durability. Further high-quality studies with robust and consistent data would be needed to confirm these results.

References

1. Arthritis Foundation. Arthritis by the Numbers. In: Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 2019: <https://www.arthritis.org/Documents/Sections/About-Arthritis/arthritis-facts-stats-figures.pdf>. Accessed August 20, 2021.
2. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72. PMID: 27734845.
3. Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, et al. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1261-4. doi: 10.1136/ard.2006.058347. PMID: 16973787; PMCID: PMC1798332.
4. Harris WH, Sledge CB. Total hip and total knee replacement (1). *N Engl J Med*. 1990 Sep 13;323(11):725-31. doi: 10.1056/NEJM199009133231106. PMID: 2201916.
5. Erivan R, Tardieu A, Villatte G, et al. Knee surgery trends and projections in France from 2008 to 2070. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020 Sep;106(5):893-902. doi: 10.1016/j.otsr.2020.02.018. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32507586.
6. Rupp M, Walter N, Lau E, et al. Recent trends in revision knee arthroplasty in Germany. *Sci Rep* **11**, 15479 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94988-7>.
7. Rajan PV, Ng MK, Klika A, et al. The Cost-Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis: A Markov Decision Analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Sep 16;102(18):e104. doi: 10.2106/JBJS.19.01446. PMID: 32453118.
8. M. Fayad, R. Scarica, M. Darlington, et al. PMS22 Annual Cost Of Patients Undergoing A Total Knee Replacement In France, *Value in Health*, Volume 22, Supplement 3, 2019, Page S697, ISSN 1098-3015.
9. Sampson SVH, Ambach M, et al. Education and standardization of orthobiologics: past, present & future. In: Anitua E, Cugat R, S´anchez M., editors. *Platelet rich plasma in orthopaedics and sports medicine*. Springer; 2018.

10. Piuze NS, Chughtai M, Khlopas A, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: a review. *J Knee Surg*. 2017 Sep;30(7):627-33. Epub 2017 Jun 23.
11. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, et al. The use of platelet rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy* 26:269–278
12. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 27:1490–1501
13. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 40:2822–2827
14. Abrams GD, Frank RM, Fortier LA, Cole BJ. Platelet-rich plasma for articular cartilage repair. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2013 Dec;21(4):213-9. doi: 10.1097/JSA.0b013e3182999740. PMID: 24212369.
15. Naja M, Fernandez De Grado G, Favreau H, et al. Comparative effectiveness of nonsurgical interventions in the treatment of patients with knee osteoarthritis: A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 10;100(49):e28067. doi: 10.1097/MD.00000000000028067. PMID: 34889254.
16. O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL, et al. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res*. 2019 May;376(2):143-152. doi: 10.1007/s00441-019-02996-x. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30758709.
17. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, et al. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Mar;25(3):958-965. doi: 10.1007/s00167-015-3705-6. Epub 2015 Aug 2. PMID: 26233594.
18. Vilchez-Cavazos F, Millán-Alanís JM, Blázquez-Saldaña J, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Single Versus Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2019 Dec 16;7(12):2325967119887116. doi: 10.1177/2325967119887116. PMID: 31897409; PMCID: PMC6918503.

19. Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2019 Feb;47(2):347-354. doi: 10.1177/0363546518814532. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30545242.
20. Stefano Landi, Paolo Landa, Salvatore Russo, et al. Knee OA management: A cost-effectiveness analysis of platelet-rich-plasma versus hyaluronic acid for the intra-articular treatment of knee OA in France. *Int. J. Clin. Rheumatol.* (2018) 13(5), 307-318, ISSN: 1758-4272
21. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making.* 1983;3(4):419-58.
22. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making.* 1993 Oct-Dec;13(4):322-38.
23. Holloway, C. *Decision Making Under Uncertainty: Models and Choices.* Engle-wood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1979.
24. Ogden J. QALYs and their role in the NICE decision-making process. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psb.1562>. Accessed September 29, 2021
25. Gafni A, Birch S. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs): the silence of the lambda. *Soc Sci Med.* 2006 May;62(9):2091-100. Epub 2005 Dec 1.
26. Losina E, Walensky RP, Kessler CL, et al. Cost-effectiveness of total knee arthroplasty in the United States: patient risk and hospital volume. *Arch Intern Med.* 2009 Jun 22;169(12):1113-21; discussion 1121-2. doi: 10.1001/archinternmed.2009.136. PMID: 19546411; PMCID: PMC2731300.
27. Ishii Y, Noguchi H, Sato J, et al. Life expectancy of osteoarthritic patients after primary total knee arthroplasty. *J Clin Orthop Trauma.* 2017 Nov;8(Suppl 2):S57-S61. doi: 10.1016/j.jcot.2017.09.001. Epub 2017 Sep 5. PMID: 29158649; PMCID: PMC5681233.
28. Smith PA. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis: an FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2016 Apr;44(4): 884-91. Epub 2016 Feb 1.
29. Sánchez M, Jorquera C, Sánchez P, et al. Platelet-rich plasma injections delay the need for knee arthroplasty: a retrospective study and survival analysis. *Int Orthop.* 2021

- Feb;45(2):401-410. doi: 10.1007/s00264-020-04669-9. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32621139.
30. The French Institute for Demographic Studies. French life table 2017-2019. <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/table-mortalite/>. Accessed September 6, 2021.
31. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. Accessed September 6, 2021.
32. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health (CEVR). CEA Registry. 2019.. <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry>. Accessed September 15, 2021.
33. Faucett, Scott C, Geisler, et al. Meniscus Root Repair vs Meniscectomy or Nonoperative Management to Prevent Knee Osteoarthritis After Medial Meniscus Root Tears: Clinical and Economic Effectiveness., *Am J Sports Med*, 2018 Mar 1; ():363546518755754
34. Rongen JJ, Govers TM, Buma P, et al. Societal and economic effect of meniscus scaffold procedures for irreparable meniscus injuries. *Am J Sports Med*. 2016 Jul;44(7):1724-34. Epub 2016 Apr 19
35. Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) Version 67. <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php>. Accessed September 20, 2021.
36. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Référentiel national de coûts des prises en charge (ENC). <https://www.scansante.fr/applications/donnees-de-couts>. Accessed September 20, 2021.
37. Bertin Philippe, Rannou François, Grange Laurent, et al. Annual Cost of Patients with Osteoarthritis of the Hip and Knee in France. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 22. 10.3109/10582452.2014.937550.
38. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000 May;17(5):479-500. doi: 10.2165/00019053-200017050-00006. PMID: 10977389.
39. Cost-Effectiveness Analysis. Health Economics Resource Center (HERC). <https://www.herc.research.va.gov/include/page.asp?id=cost-effectiveness-analysis>. Accessed October 18, 2021.

40. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 31 October 2014. Accessed November 22, 2021.
41. Labek G, Thaler M, Janda W, et al. Revision rates after total joint replacement: cumulative results from worldwide joint register datasets. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Mar;93(3):293-7. doi: 10.1302/0301-620X.93B3.25467. Erratum in: *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Jul;93(7):998. PMID: 21357948.
42. Lamo-Espinosa JM, Blanco JF, Sánchez M, et al. Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *J Transl Med.* 2020 Sep 18;18(1):356. doi: 10.1186/s12967-020-02530-6. PMID: 32948200; PMCID: PMC7501623.

B. CSM VS PTG

Nous avons utilisé le même modèle de Markov pour l'évaluation médico-économique comparant l'utilisation des injections de CSM et l'arthroplastie. A l'heure actuelle, la littérature manque de données concernant le coût et l'utilité des thérapies utilisant l'injection de CSM en France. Pour pallier ce problème, nous avons procédé à l'utilisation d'une fonction de mapping proposée par Bilbao *et al.* afin de déterminer un score d'utilité EQ-5D-5L à partir du WOMAC.

L'équation est basée sur la régression linéaire « GLM – Generalized Linear Model » et intègre 2 sous-échelles du WOMAC, la douleur et la fonction physique :

Predicted EQ – 5D – 5L utility index =

$$0.9516 + 0.0034 * \frac{Pain^2}{100} - 0.0044 * \frac{Pain^3}{10,000} - 0.0062 * Function - 0.0042 * \frac{Pain * Function}{100} \quad (65)$$

Les scores du WOMAC après l'injection des CSM sont dérivés des résultats d'une méta-analyse de bonne qualité méthodologique publié par Wang *et al.* (2020) (78). Cette étude a sélectionné des essais contrôlés randomisés qui ont évalué l'utilisation de différents types de cellules souches pour traiter l'arthrose du genou. Les CSM évaluées sont dérivées de la moelle osseuse, du tissu adipeux et du cordon ombilical. L'effet combiné de l'utilisation des CSM est exprimé par la différence de moyennes du WOMAC :

Les résultats ont montré une amélioration de la douleur dans le groupe CSM par rapport au groupe contrôle (différence de moyennes, -13,24 [IC 95%, de -23,28 à -3,20]), de la raideur (différence de moyennes, -6,09 [IC 95%, de -12,47 à 0,3]) et de la fonction physique (différence de moyennes, -4,34 [IC 95%, de -9,13 à 0,44]).

Les bornes supérieurs et inférieurs des intervalles de confiance à 95% ont été utilisés pour calculer le bénéfice optimal et le bénéfice limité de l'utilisation des CSM dans le traitement de l'arthrose de genou. Le calcul nous a permis d'estimer un score d'utilité égal à 0,808 pour le bénéfice optimal et 0,739 pour le bénéfice limité.

1. MODELISATION DE LA RELATION ENTRE LE WOMAC ET L'EQ-5D

Nous avons utilisé la base de données d'une étude observationnelle multicentrique, longitudinale et prospective sur l'arthrose du genou : The Osteoarthritis Initiative (OAI). Cette cohorte contient des données cliniques de 4 796 sujets. On peut trouver des informations comme : l'âge, le grade d'arthrose, le score de comorbidité ainsi que le WOMAC. La base contient aussi des résultats de questionnaires évaluant la douleur, l'autonomie, la mobilité, l'activité et l'état psychologique des sujets. Les valeurs attribuées à ces questionnaires vont de 0 à 4. Les valeurs de ces variables ont été transformées vers une échelle de 1 (bon état) à 5 (état dégradé). Ces 5 items nous ont permis de construire l'outil de mesure de qualité de vie : l'EQ-5D-5L, car il intègre précisément ces dimensions.

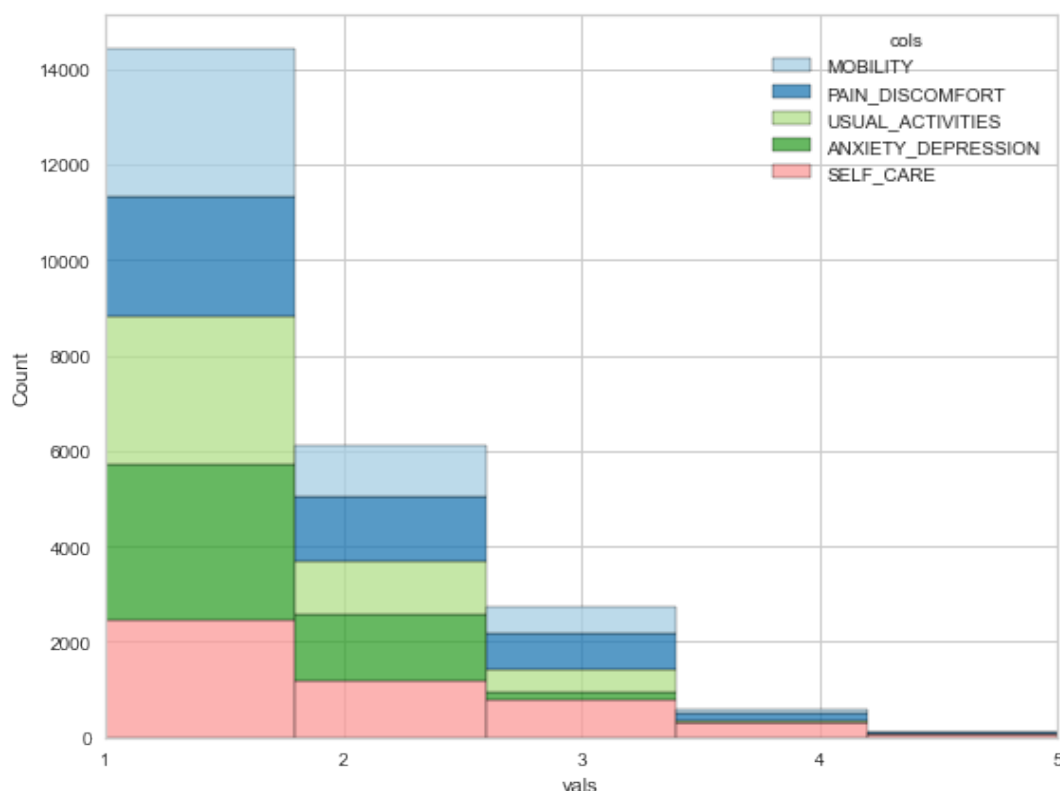


Figure 13. Distribution des scores des dimensions de EQ-5D-5L

Les scores égaux à 1 sont les plus fréquents au niveau des 4 dimensions de l'EQ-5D-5L. Les scores = 5 sont quasiment non disponibles (Figure 13). Les scores d'utilités sont ensuite

calculés en appliquant des décrets cumulatifs selon la méthode de Andrade *et al.* Le tableau 6 présente les données sociodémographiques et cliniques. L'âge moyen des participants est de $61,19 \pm 9,19$ et 58% sont des femmes. Le tableau présente également les statistiques descriptives des scores du WOMAC et de l'EQ-5D-5L. Le score total moyen du WOMAC est égal à $15,58 \pm 16,10$ et le score moyen d'utilité EQ-5D-5L calculé est égal à $0,91 \pm 0,11$. La figure 14 représente un histogramme de la distribution des scores d'utilités.

Variable	Observations (%)	Moyenne (écart-type)	Minimum	Maximum
Âge (années)		61,19 (9,19)	45	79
Sexe (Femme)	2781 (58)			
IMC (kg/m ²)		28,58 (4,80)	16,90	48,70
<25	1 139 (24,08)			
25-30	1 962 (40,90)			
>30	1 695 (35,84)			
Comorbidité de Charlson		0,38 (0,83)	0	10
0	3532 (74,68)			
1	707 (14,95)			
>1	433 (9,15)			
Grade d'arthrose (K&L)		1,93 (1,23)	0	4
0	578 (12,22)			
1	1486 (31,42)			
2	848 (17,93)			
3	1244 (26,30)			
4	537 (11,35)			
WOMAC (score total)		15,58 (16,10)	0	81
WOMAC (fonction)		10,42 (11,63)	0	60
WOMAC (douleur)		3,36 (3,56)	0	19
WOMAC (raideur)		1,96 (1,73)	0	8
Utilité EQ-5D-5L*		0,91 (0,11)	0,12	1
1	1365 (28,86)			
0,90-0,99	1829 (38,67)			
0,80-0,89	1059 (22,39)			
0,70-0,79	177 (3,74)			
<0,70	299 (6,32)			

Tableau 6. Les caractéristiques des participants à l'étude OAI. *calculé à partir des données de l'OAI

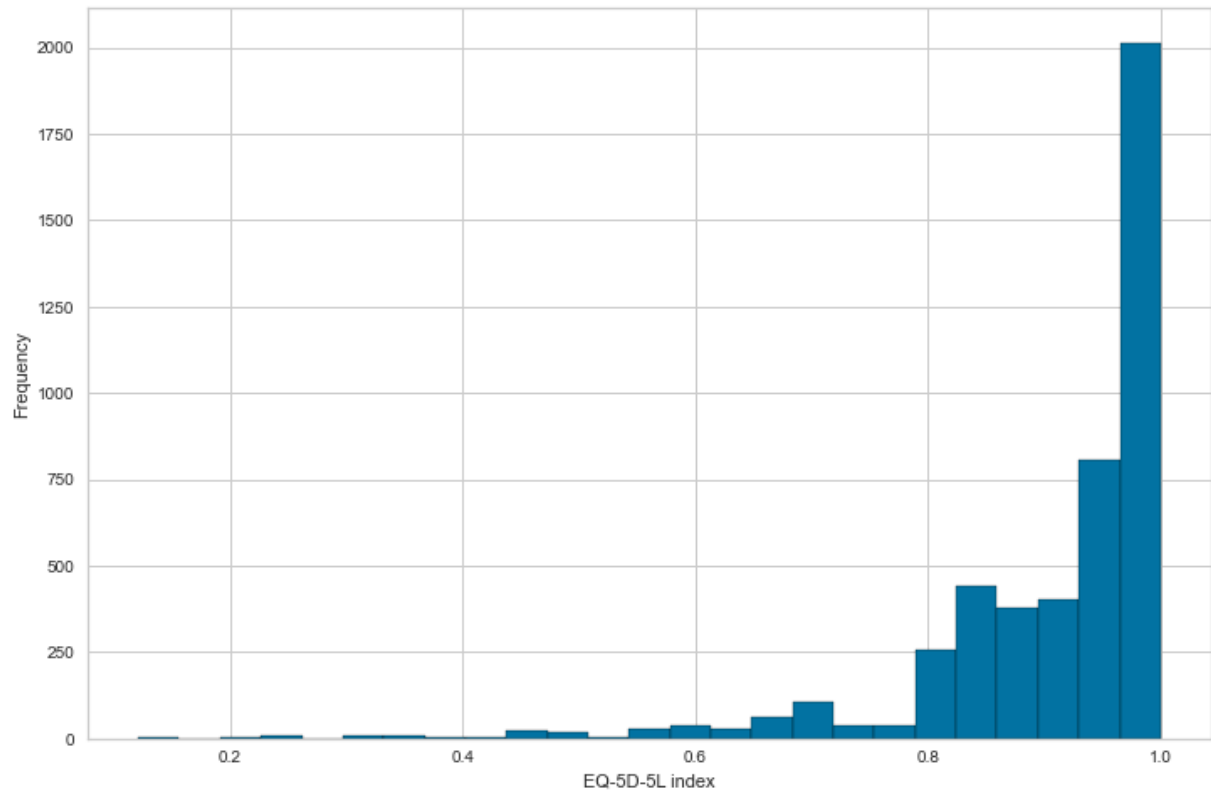


Figure 14. Distribution des scores d'utilités EQ-5D-5L

D'après la matrice de corrélation de Pearson, il semble exister une corrélation linéaire inverse entre le WOMAC total ainsi que les 3 composants : douleur, raideur et fonction et le score d'utilité EQ-5D-5L (Figure 15). La relation entre ces deux variables change dans des directions opposées, c'est-à-dire que quand les scores du WOMAC augmentent, le score d'utilité diminue (figure 16), ce qui est logique par rapport à la signification de ces deux scores.



Figure 15. Matrice de corrélation des différentes variables

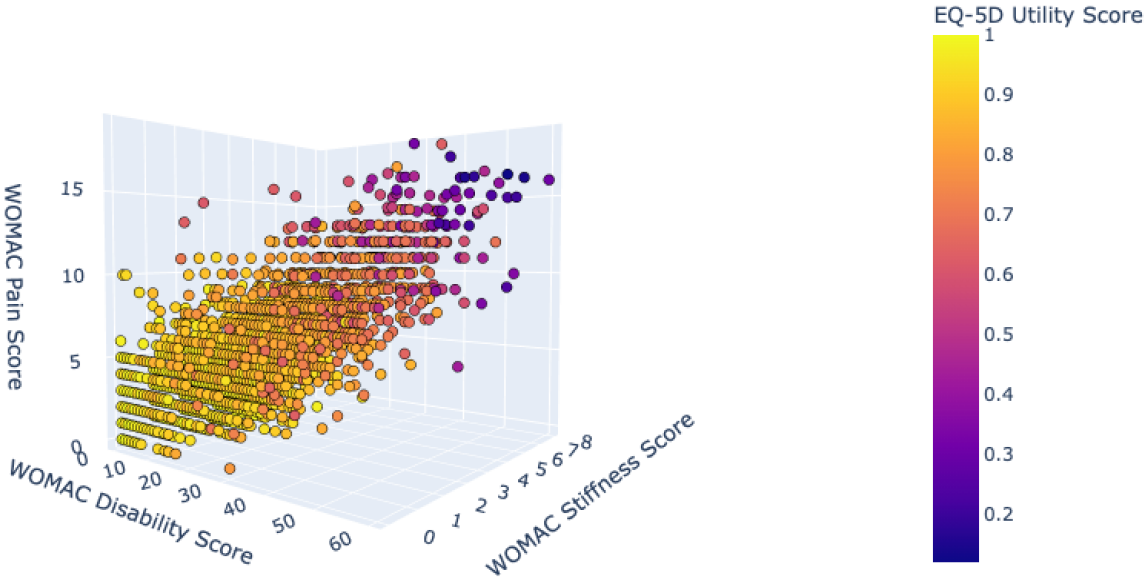


Figure 16. Relation entre les scores du WOMAC et l’EQ-5D

Nous allons analyser plus en détail cette relation à l'aide d'une régression linéaire simple (Figure 17) :

$$EQ-5DUtilityScore = \beta_0 + \beta_1 WOMACTOTALScore + \epsilon$$

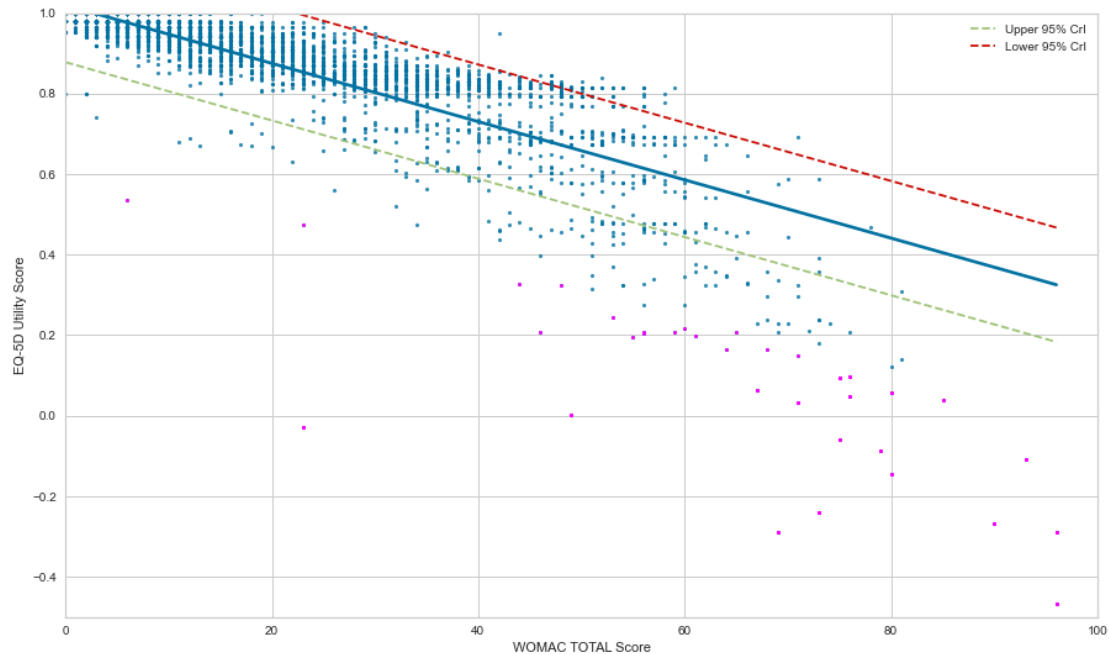


Figure 17. Distribution des scores d'utilités en fonction du score du WOMAC total. Les points en violets correspondent aux outliers.

OLS Regression Results						
Dep. Variable:	EQ-5D Utility Score		R-squared:	0.737		
Model:	OLS		Adj. R-squared:	0.737		
Method:	Least Squares		F-statistic:	1.346e+04		
Date:	Mon, 09 May 2022		Prob (F-statistic):	0.00		
Time:	16:10:33		Log-Likelihood:	5797.6		
No. Observations:	4796		AIC:	-1.159e+04		
Df Residuals:	4794		BIC:	-1.158e+04		
Df Model:	1					
Covariance Type:	nonrobust					
	coef	std err	t	P> t	[0.025	0.975]
WOMAC TOTAL Score	-0.0072	6.24e-05	-116.018	0.000	-0.007	-0.007
intercept	1.0197	0.001	704.851	0.000	1.017	1.023
Omnibus:	3579.740	Durbin-Watson:	1.988			
Prob(Omnibus):	0.000	Jarque-Bera (JB):	130147.559			
Skew:	-3.183	Prob(JB):	0.00			
Kurtosis:	27.713	Cond. No.	32.2			

Notes:

[1] Standard Errors assume that the covariance matrix of the errors is correctly specified.

Figure 18. Résultats de la régression linéaire

Les résultats du modèle nous indiquent qu'environ 74% de la variation du score EQ-5D-5L peut être expliquée par le score du WOMAC. Le test F indique une bonne qualité de l'ajustement du modèle de régression (Figure 18). Nous procédons ensuite à supprimer les « outliers » qui représentent les données aberrantes très éloignées des deux bornes de l'intervalle de confiance du modèle de régression linéaire. Ces valeurs augmentent beaucoup la variabilité des données, ce qui diminue la puissance statistique de notre modèle. Ces outliers supprimés représentent 1,4 % de la totalité des observations.

La validation croisée est une technique d'entraînement et d'évaluation de modèle qui fractionne les données en plusieurs partitions (Fold en anglais) sur lesquelles elle entraîne plusieurs algorithmes (Annexe 5). Cette technique améliore la robustesse du modèle en réservant des données à partir du processus d'entraînement. Tour à tour, chacune des parties est utilisée comme jeu de test. Le reste est utilisé pour l'entraînement. Nous avons utilisé un K-Fold = 5 pour l'entraînement des modèles.

Une fois toutes les itérations terminées, le modèle de validation croisée crée des métriques de performances pour évaluer la qualité du modèle. Les métriques choisies sont l'erreur quadratique moyenne (RMSE, Root-Mean-Square Error) et le coefficient de détermination (R^2 , R-squared).

Une dizaine d'algorithmes de machine learning ont été testés pour prédire le score d'utilité. Nous avons également testé plusieurs combinaisons de variables par exemple (WOMAC Total score + Âge + IMC + grade d'arthrose, WOMAC Total score + sous-échelles, WOMAC Total Score seul, etc.)

Le boosting de gradient ou « gradient boosting regressor » en anglais est le modèle pour lequel l'erreur quadratique moyenne $RMSE = 0,046$ est minimale et pour lequel le coefficient de détermination $R^2 = 0,87$ est maximal (Figure 19). Le modèle est plus performant pour prédire le score d'utilité en intégrant seulement les 3 sous-échelles du WOMAC : douleur, raideur et fonction. Cet algorithme est une technique d'apprentissage automatique pour les problèmes de régression fondé sur les arbres de décision (Annexe 6). Il génère chaque arbre de régression par étapes, à l'aide d'une fonction de perte prédéfinie pour mesurer l'erreur à chaque étape et la corriger à la suivante.

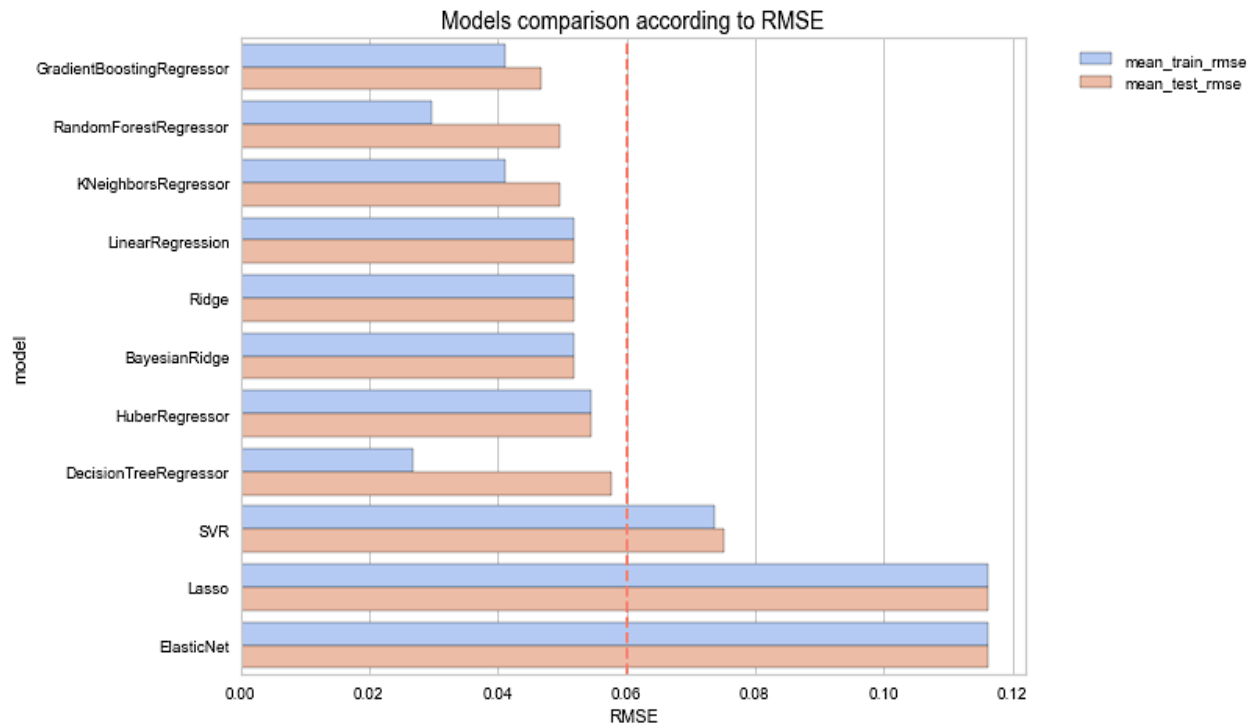


Figure 19. Comparaison de la performance des modèles avec RMSE

Dans le cadre des modèles de régression, les résidus représentent la différence entre la valeur observée (vraie valeur) et la valeur prédite. Les résidus correspondent donc à l'erreur de prédiction. Le graphique des résidus sert à analyser la variance de l'erreur du modèle de régression. Si les points sont dispersés de manière aléatoire autour de l'axe horizontal, notre modèle est donc approprié pour les données.

La figure 20 présente la différence entre les valeurs résiduelles sur l'axe vertical et la variable cible (l'utilité) sur l'axe horizontal, ce qui nous permet de détecter les fourchettes de valeurs d'utilité les plus ou moins sensibles à des erreurs de prédiction. Nous voyons sur le graphique une distribution aléatoire et uniforme des résidus par rapport aux valeurs d'utilité. Cela semble indiquer que notre modèle fonctionne bien. Nous pouvons également voir sur l'histogramme que notre erreur est normalement distribuée autour de zéro, ce qui indique également un modèle bien ajusté. De plus, les résultats de coefficient de détermination, nous indiquent une bonne qualité d'ajustement du modèle au niveau des données d'entraînement et des données test, $R^2 = 0,88$ et $0,84$, respectivement.

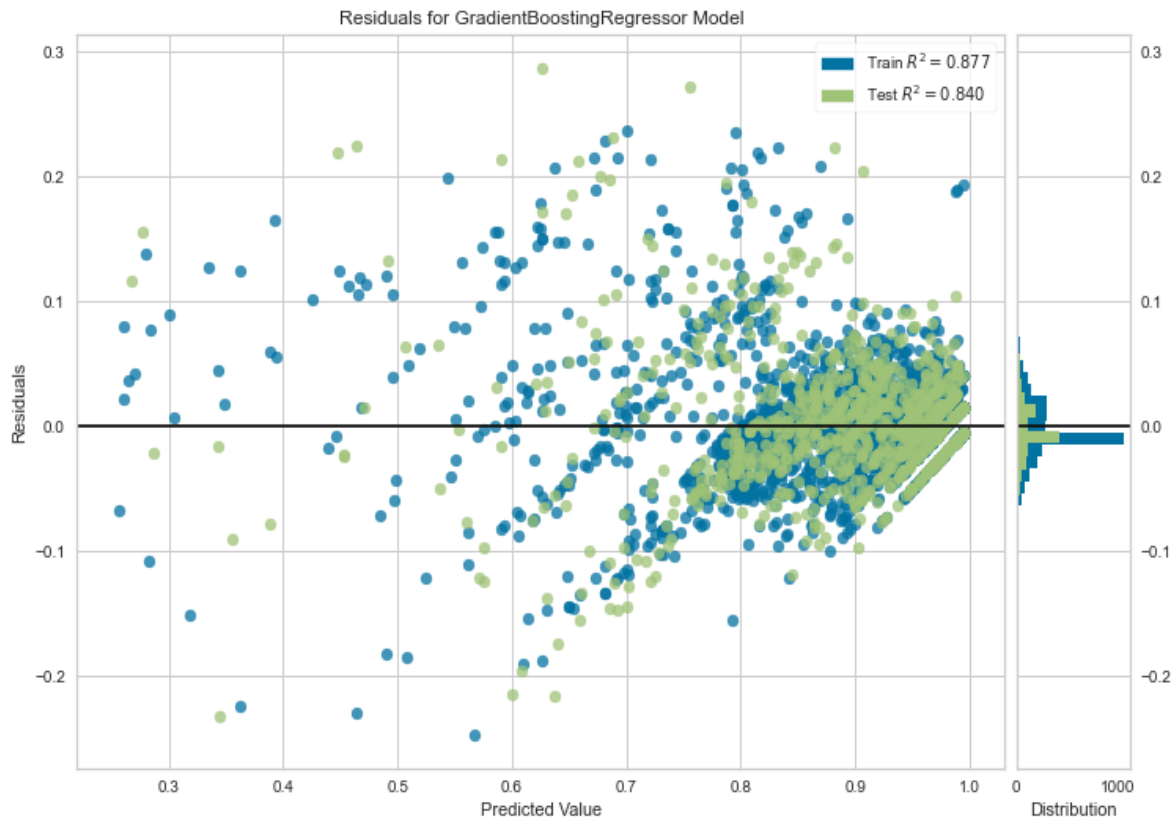


Figure 20. Graphique des résidus de l'algorithme boosting de gradient

L'algorithme de boosting de gradient offre la possibilité de mesurer l'importance des variables sur la prédiction.

L'importance d'une variable également connue sous le nom d'importance de Gini est une somme pondérée des décroissances des impuretés induites lorsqu'elle est utilisée pour définir la division associée à un nœud dans l'arbre de décision. La somme des valeurs des importances des variables est égale à 1 et l'importance d'une variable pourrait donc être interprétée comme le taux moyen de sa contribution à la réduction totale des impuretés sur tous les arbres de décision. Plus la valeur est élevée, plus la variable est importante (79).

Nous avons trouvé que la fonction physique du WOMAC représente la variable la plus importante pour prédire le score d'utilité. La raideur est la variable qui possède le poids le plus petit dans la prédiction (Figure 21).

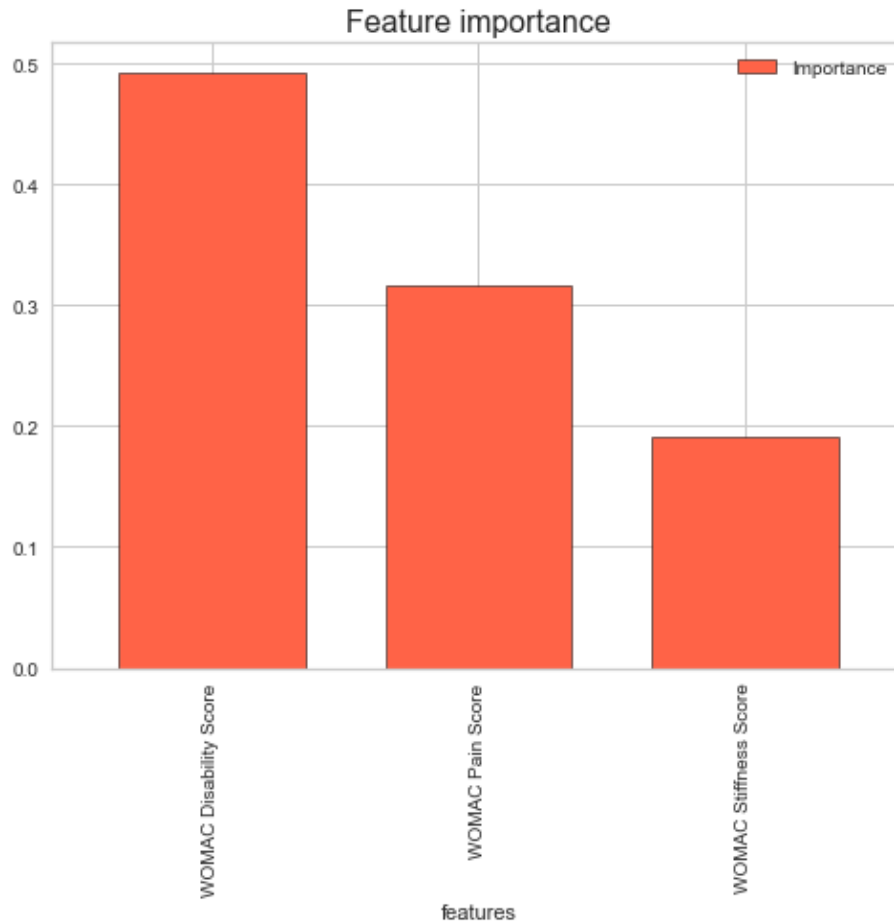


Figure 21. Rapport d'importance des variables dans la construction du modèle et la prédiction de l'utilité

Ainsi, dans un certain sens, les importances des caractéristiques d'un seul arbre sont des pourcentages. Ils totalisent un et décrivent dans quelle mesure une seule caractéristique contribue à la réduction totale des impuretés de l'arbre. Les importances des caractéristiques d'une forêt aléatoire sont calculées comme la moyenne des importances sur tous les arbres

2. IDENTIFICATION DES PARAMÈTRES DU MODÈLE

Les scores du WOMAC post CSM et les probabilités de transition vers la chirurgie sont dérivées de la littérature à partir des études de bonne qualité méthodologique (78,80–82). Le taux de satisfaction chez les patients injectés par des CSM est de 74,5% après 1 an et la probabilité de

transition vers une arthroplastie est estimé à 1,2% par cycle d'un an après le traitement par les CSM.

Les résultats de mapping obtenu avec la méthode d'apprentissage automatique correspondent parfaitement aux résultats obtenus avec la méthode de Bilbao *et al.* (Tableau 7). Le score d'utilité post-CSM estimé avec la méthode d'apprentissage automatique avec l'algorithme de boosting de gradient est égal à $0,807 \pm 0,165$ pour le bénéfice optimal et $0,734 \pm 0,157$ pour le bénéfice limité. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Python version 3.8.2.

	Bilbao <i>et al.</i> (GLM)	Apprentissage automatique (Gradient boosting regressor)
<i>Bénéfice optimal</i>	0,809	$0,808 \pm 0,165$
<i>Bénéfice limité</i>	0,739	$0,735 \pm 0,157$

Tableau 7. Comparaison des scores d'utilités post-CSM estimés avec la méthode de Bilbao *et al.* et avec la méthode d'apprentissage automatique

L'injection intra-articulaire de CSM n'est pas encore utilisée en France chez les patients atteints d'arthrose. Dans cette étude, nous avons estimé le coût moyen des injections à 3500 € [IC 95%, de 800 € à 8000€] par genou pour l'assurance maladie avec un taux de remboursement à 70% en nous basant sur une étude réalisée sur 65 centres aux Etats-Unis (83).

3. RÉSULTATS

Après 15 ans, les patients ayant eu directement recours à une PTG ont cumulé 0,39 QALY de plus que les patients ayant reçu les CSM avec respectivement 7,85 et 7,45 QALY ($\Delta\hat{E} < 0$). Cependant, les CSM ont permis de générer 0,55 QALY de plus que l'injection de PRP.

Les coûts totaux moyens pour les patients ayant reçu des injections de CSM sont de 3227,34 € par personne soit 370,44 € supplémentaires par rapport aux patients ayant eu recours à des

injections de PRP. L'ICER pour les injections de CSM par rapport au recours direct à une PTG est de 16 978,97 € économisés par QALY perdu, au-dessus du seuil de consentement à payer de 10000 €/QALY.

Comme pour les injections de PRP, la stratégie d'injections de CSM a produit moins de QALY et des coûts inférieurs à la PTG. Elle n'est donc pas considérée comme une stratégie efficiente.

3.1 ANALYSE DE SENSIBILITÉ PROBABILISTE

Les résultats de l'analyse probabiliste ont montré que pour un consentement à payer de 30 000 €/QALY, il y-a environ 50% de chances que la PTG soit efficiente. Si l'assurance maladie est prête à économiser jusqu'à 30 000 € par QALY perdu, il y a donc près de 50 % de chances que les injections de CSM soient alors rentables par rapport au recours direct à la PTG. Au-delà de ce seuil de 30 000 €, le recours direct à la PTG est plus efficient que les injections de CSM dans plus de 50 % des itérations mais plus coûteux dans tous les cas (Figures 22 et 23).

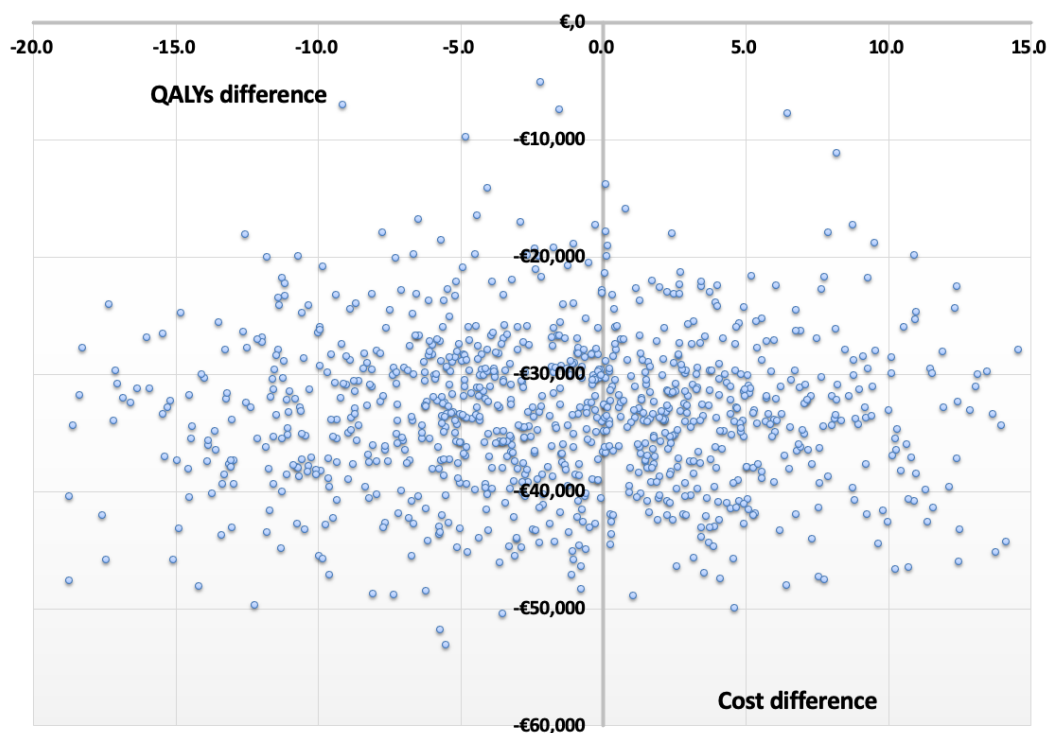


Figure 22. Analyse de sensibilité probabiliste avec 1000 itérations. Le graphique représente la dispersion des ratios coût-utilité incrémentiels obtenus pour chaque itération.

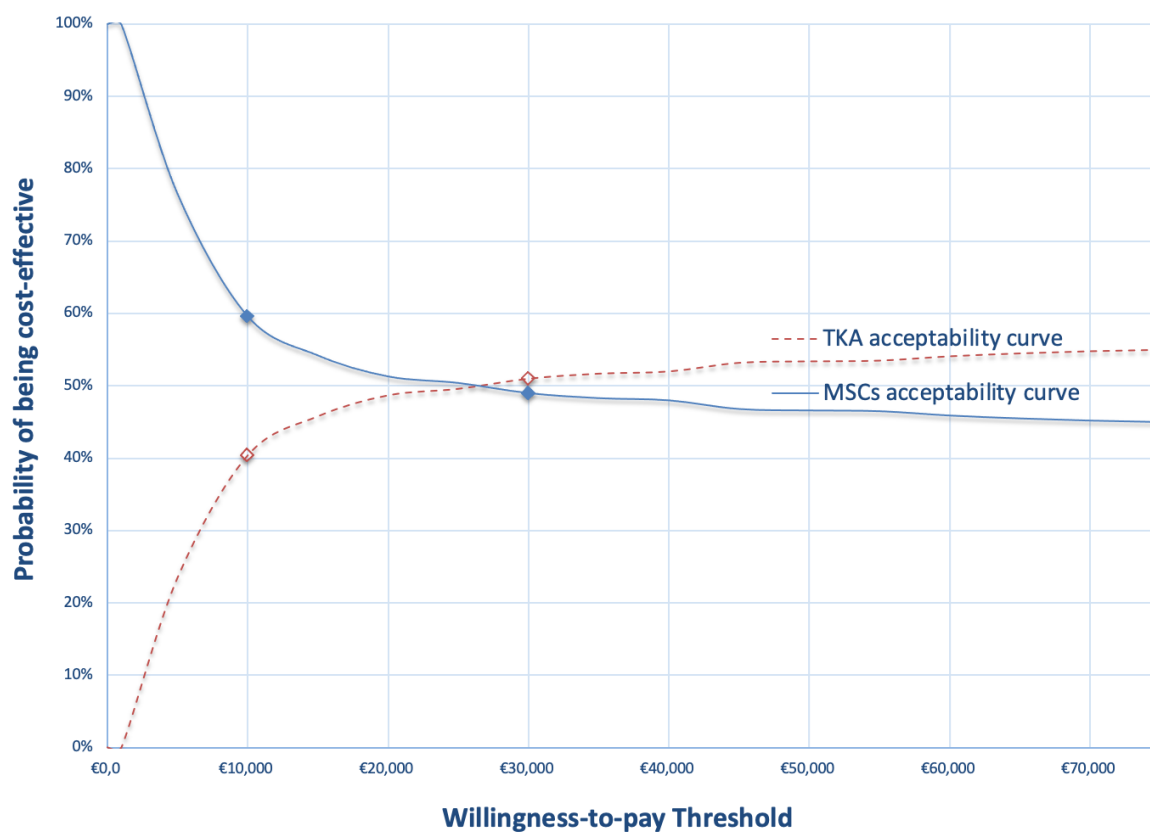


Figure 23. Courbes d'acceptabilité coût-utilité montrant la probabilité d'efficacité des injections de CSM (courbe bleue) et de la prothèse immédiate (courbe pointillée rouge) par rapport à différents seuils de consentement à payer. Les courbes d'acceptabilité des deux stratégies intègrent l'incertitude autour de tous les paramètres.

Ce travail fera l'objet d'un article qui sera soumis dans un journal international.

CHAPITRE VI. CONCLUSIONS

L'arthrose du genou est l'arthrose la plus fréquente du membre inférieur, sa prévalence augmente avec l'âge. Cette maladie chronique est synonyme d'une dégradation de la qualité de vie et peut conduire à un état de handicap physique et de détresse psychologique. Compte tenu de son incidence et de l'augmentation de l'espérance de vie, elle représente un enjeu important de santé publique.

Les stratégies actuelles de prise en charge médicale reposent sur des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, ayant comme objectif d'améliorer la qualité de vie du patient et de ralentir la progression de la maladie, et donc de reculer le besoin d'une arthroplastie, vue comme le recours ultime dans la prise en charge du patient arthrosique.

Nous avons mené une revue systématique de la littérature avec méta-analyse en réseau dans le but d'identifier les stratégies les plus efficaces. Les résultats des stratégies utilisant les CSM et le PRP dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose du genou étaient associées à une amélioration à long terme de la douleur et de la fonction physique. En effet, le développement de la thérapie cellulaire ouvre des perspectives prometteuses. Ceci s'est traduit par de nombreuses publications traitant de l'efficacité et de l'innocuité de ces différentes stratégies, avec des résultats encourageants. Néanmoins, il y a besoin de davantage d'études de haute qualité dans le but de confirmer ces résultats.

Nous avons également mené une étude médico-économique dans laquelle les injections intra-articulaires de PRP ou des CSM avant le recours à l'arthroplastie ont été comparées à la chirurgie immédiate sur la base de leurs coûts et de leurs résultats de santé (QALY).

Les résultats ont montré que les injections de PRP ou de CSM utilisées pour éviter ou retarder potentiellement la PTG ne sont pas des stratégies efficaces sur un horizon temporel de 15 ans par rapport à la PTG immédiate du point de vue de l'assurance maladie française. Alors que les économies réalisées sur les injections de PRP et de CSM avant le recours à la PTG étaient estimées à respectivement 10 487,46 € et 6 690,39 € par patient en 15 ans, le recours directement à la PTG a montré une meilleure efficacité associée à une durabilité à long terme.

Ces résultats sont toutefois à considérer avec précaution du fait du taux d'échec de la PTG qui pourrait être élevé selon certaines données de la littérature en raison des éventuelles complications post-opérationnel. Les analyses de sensibilités ont montré qu'une augmentation du taux de révision de la PTG rend cette stratégie moins efficace en faveur des PRP et CSM.

D'autres études de haute qualité avec des données solides et cohérentes seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

CHAPITRE VII. PERSPECTIVES

Actuellement, les possibilités thérapeutiques évaluées dans la littérature et proposées en clinique y compris l'injection intra-articulaire de PRP et de cellules souches mésenchymateuse ne permettent pas de régénérer significativement un tissu ostéo-cartilagineux articulaire, et de ce fait, ces stratégies ne sont pas en mesure de restaurer entièrement la fonctionnalité de l'articulation.

La start-up strasbourgeoise, Lamina Therapeutics, spin-off du laboratoire de nanomédecine régénérative INSERM-UNISTRA UMR1260, propose un kit innovant pour traiter l'arthrose débutante et avancée dans le but de prévenir l'arthrose et éviter la pose de prothèse. L'objectif essentiel de cette stratégie innovante est de régénérer un cartilage sain et stable sur un lit osseux. La technologie Lamina repose sur une licence de 3 brevets de notre UMR. Le kit est composé de biomatériaux résorbables hybrides nano fibreux équipés de nano réservoirs de molécules thérapeutiques (facteurs de croissances, hydroxyapatites...) essentiels pour pouvoir régénérer l'os sous-chondral, et aussi d'un hydrogel d'alginate et acide hyaluronique contenant des cellules souches mésenchymateuses autologues voire allogéniques de patients ou de donneurs pour la réparation du cartilage articulaire en surface.

A ce stade la phase préclinique réglementaire est en cours de finalisation. Les études *in vitro* et *in vivo* chez le petit rongeur ont confirmé la biocompatibilité et l'efficacité des biomatériaux implantés au niveau de l'articulation en termes de régénération du tissu cartilagineux et de l'os sous-chondral. Aujourd'hui, un modèle d'étude pour ces fins se rajoute chez le grand animal, la brebis (84). Le transfert de technologie est en cours de réalisation pour la production de kits grade clinique et la planification de la phase clinique impliquant la personne humaine est prévue pour 2023.

L'objectif serait de réaliser une évaluation médico-économique suivant l'essai clinique. Cette étude va comparer le groupe interventionnel recevant la thérapie innovante à un groupe contrôle ne recevant aucune intervention, donc le suivi se fera en temps réel sans le besoin d'une modélisation.

Au cours de cette étude, les informations seront recueillies et transcrites à chaque visite sur un cahier d'observation. Les coûts seront identifiés avec la méthode de micro-costing, cela consiste donc à estimer toutes les ressources de l'étude par catégorie (coûts de laboratoire pour la préparation des biomatériaux, jours d'hospitalisation, coût des produits/consommables utilisés, etc.) à l'aide d'un journal des coûts pour recueillir les coûts auprès du patient, après l'intervention. Le calcul comprendra également le temps passé de personnel médical participant à l'essai.

La qualité de vie et l'état de l'articulation seront recueillis directement à chaque visite de suivi à l'aide des questionnaires EQ-5D-5L et WOMAC. Les utilités liées aux états de santé seront valorisés directement à l'aide des résultats de l'EQ-5D des patients de l'étude. Cette valorisation directe des qualités de vie va nous permettre d'une part de faire une comparaison avec les résultats obtenus à l'aide de la méthode de Bilbao *et al.* et la méthode de machine learning, et d'autre part de s'affranchir de la méthode de mapping qui est une méthode à privilégier seulement en l'absence de score d'utilité issu de l'EQ-5D.

Si les résultats de l'évaluation médico-économique montrent que cette stratégie innovante offre des coûts inférieurs et une efficacité supérieure à la PTG, elle serait qualifiée comme étant la stratégie dominante ce qui permet en effet la possibilité de s'affranchir de la PTG.

CHAPITRE VIII. ANNEXES

Annexe 1. Questionnaire WOMAC : index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs

DOULEUR

Les questions suivantes évaluent l'importance de la douleur que vous avez au niveau de votre hanche ou de votre genou. Chaque situation se rapporte aux 4 dernières semaines.

(choisir un seul chiffre par ligne)

Quelle est l'importance de la douleur :	Aucune	Légère	Moyenne	Sévère	Extrême
1) Lorsque vous marchez sur une surface plane?					
2) Lorsque vous montez ou descendez les marches?					
3) Lorsque vous vous levez d'une chaise ou que vous vous assoyez?					
4) Vous êtes-vous senti(e) calme et serein(e)?					
5) Lorsque vous vous tenez debout?					

RAIDEUR ARTICULAIRE

Les questions suivantes évaluent la raideur articulaire (pas la douleur) que vous avez au niveau de votre hanche ou de votre genou. Chaque situation se rapporte aux 4 dernières semaines. La raideur articulaire est une sensation de restriction d'un mouvement ou la diminution de la facilité bouger une articulation.

(choisir un seul chiffre par ligne)

Votre niveau de raideur articulaire	Aucune	Légère	Moyenne	Sévère	Extrême
6) Quelle est l'importance de la raideur de votre hanche ou genou lorsque vous vous levez le matin?	☐	☐	☐	☐	☐
7) Quelle est l'importance de la raideur de votre hanche ou genou après vous être assis, couché ou repose plus tard dans la journée?	☐	☐	☐	☐	☐

CAPACITÉS PHYSIQUES

Les questions suivantes évaluent vos capacités physiques. Nous voulons évaluer votre habilité à vous déplacer et à vous occuper de vous-même. Indiquez la difficulté que vous avez à effectuer les activités suivantes à cause de votre hanche ou de votre genou. Chaque situation se rapporte aux 4 dernières semaines.

(choisir un seul chiffre par ligne)

Quelle est la difficulté que vous avez à :	Aucune	Légère	Moyenne	Sévère	Extrême
8) Descendre les marches?	☐	☐	☐	☐	☐
9) Monter les marches?	☐	☐	☐	☐	☐
10) Vous lever de la position assise?	☐	☐	☐	☐	☐
11) Vous tenir debout?	☐	☐	☐	☐	☐
12) Vous pencher vers l'avant?	☐	☐	☐	☐	☐
13) Marcher sur un terrain plat?	☐	☐	☐	☐	☐
14) Entrer et sortir d'une automobile?	☐	☐	☐	☐	☐
15) Faire les emplettes et les commissions?	☐	☐	☐	☐	☐
16) Mettre des bas?	☐	☐	☐	☐	☐
17) Sortir du lit?	☐	☐	☐	☐	☐
18) Enlever vos bas?	☐	☐	☐	☐	☐
19) Vous étendre dans le lit?	☐	☐	☐	☐	☐
20) Entrer ou sortir du bain?	☐	☐	☐	☐	☐
21) Vous asseoir?	☐	☐	☐	☐	☐
22) Vous asseoir ou lever du siège de toilette?	☐	☐	☐	☐	☐
23) Faire le grand ménage?	☐	☐	☐	☐	☐
24) Faire le grand ménage?	☐	☐	☐	☐	☐

Annexe 2. Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), version française LK 1.0

1

QUESTIONNAIRE DE GENOU KOOS

DATE: _____ DATE DE NAISSANCE: _____

NOM: _____

INSTRUCTIONS

Ce questionnaire vous demande votre opinion sur votre genou. Il nous permettra de mieux connaître ce que vous ressentez et ce que vous êtes capable de faire dans votre activité de tous les jours.

Répondez à chaque question. Veuillez cocher une seule case par question. En cas de doute, cochez la case qui vous semble la plus adaptée à votre cas.

Symptômes

Ces questions concernent vos symptômes au cours des **huit derniers jours**.

S1. Est-ce que votre genou gonfle?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Tout le temps
☐	☐	☐	☐	☐

S2. Ressentez-vous des ou entendez-vous des craquements ou n'importe quel autre type de bruit en bougeant le genou?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
☐	☐	☐	☐	☐

S3. Est-ce que votre genou accroche ou se bloque en bougeant?

Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
☐	☐	☐	☐	☐

S4. Pouvez-vous étendre votre genou complètement?

Toujours	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
☐	☐	☐	☐	☐

S5. Pouvez-vous plier votre genou complètement?

Toujours	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
☐	☐	☐	☐	☐

Raideur

Ces questions concernent la raideur de votre genou au cours des **huit derniers jours**.

La raideur est la sensation d'avoir du mal à bouger le genou.

S6. Le matin au réveil, la raideur de votre genou est:

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

S7. Après être resté(e) assis(e), couché(e), ou au repos pendant la journée, la raideur de votre genou est:

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

Douleur

P1. Avez-vous souvent mal au genou?

Jamais	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours	Tout le temps
☐	☐	☐	☐	☐

Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été l'importance de votre douleur du genou en faisant les activités suivantes?

P2. En tournant, pivotant sur votre jambe

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

P3. En étendant complètement le genou

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

P4. En pliant complètement le genou

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

P5. En marchant sur un terrain plat

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

P6. En montant ou en descendant les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

P7. Au lit la nuit

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

P8. En restant assis(e) ou couché(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

P9. En restant debout

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

Fonction, vie quotidienne

Les questions suivantes concernent ce que vous êtes capable de faire. Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été votre difficulté pour chacune des activités suivantes?

A1. Descendre les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

A2. Monter les escaliers

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

A3. Vous relever d'une position assise	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A4. Rester debout	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A5. Vous pencher en avant pour ramasser un objet	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A6. Marcher sur un terrain plat	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A7. Monter ou descendre de voiture	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A8. Faire vos courses	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A9. Mettre vos chaussettes ou vos collants	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A10. Sortir du lit	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A11. Enlever vos chaussettes ou vos collants	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A12. Vous retourner ou garder le genou dans la même position en étant couché(e)	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A13. Entrer ou sortir d'une baignoire	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A14. Rester assis(e)	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐
A15. Vous asseoir ou vous relever des toilettes	Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
	☐	☐	☐	☐	☐

A16. Faire de gros travaux ménagers (déplacer des objets lourds, récurer les sols,...)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

A17. Faire des petits travaux ménagers (faire la cuisine, faire la poussière,...).

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

Activités, sport et loisirs

Les questions suivantes concernent ce que vous êtes capable de faire au cours d'autres activités. Au cours des **huit derniers jours**, quelle a été votre difficulté pour les activités suivantes?

SP1. Rester accroupi(e)

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

SP2. Courir

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

SP3. Sauter

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

SP4. Tourner, pivoter sur votre jambe

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

SP5. Rester à genoux

Absente	Légère	Modérée	Forte	Extrême
☐	☐	☐	☐	☐

Qualité de vie

Q1. Pensez-vous souvent à votre problème de genou?

Jamais	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours	Tout le temps
☐	☐	☐	☐	☐

Q2. Avez-vous modifié votre façon de vivre pour éviter les activités qui pourraient aggraver votre problème de genou?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement
☐	☐	☐	☐	☐

Q3. Est-ce qu'un manque de confiance dans votre genou vous gêne?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Totalement
☐	☐	☐	☐	☐

Q4. Finalement, êtes-vous gêné(e) par votre genou?

Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Extrêmement
☐	☐	☐	☐	☐

*****Merci beaucoup d'avoir répondu à ce questionnaire*****

Annexe 3. L'EQ-5D : European Quality of Life Instrument

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ☐
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied ☐
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied ☐
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied ☐
- Je suis incapable de me déplacer à pied ☐

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ☐
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ☐
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ☐
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ☐
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ☐

ACTIVITÉS COURANTES (*exemples: travail, études, travaux ménagers, activités familiales ou loisirs*)

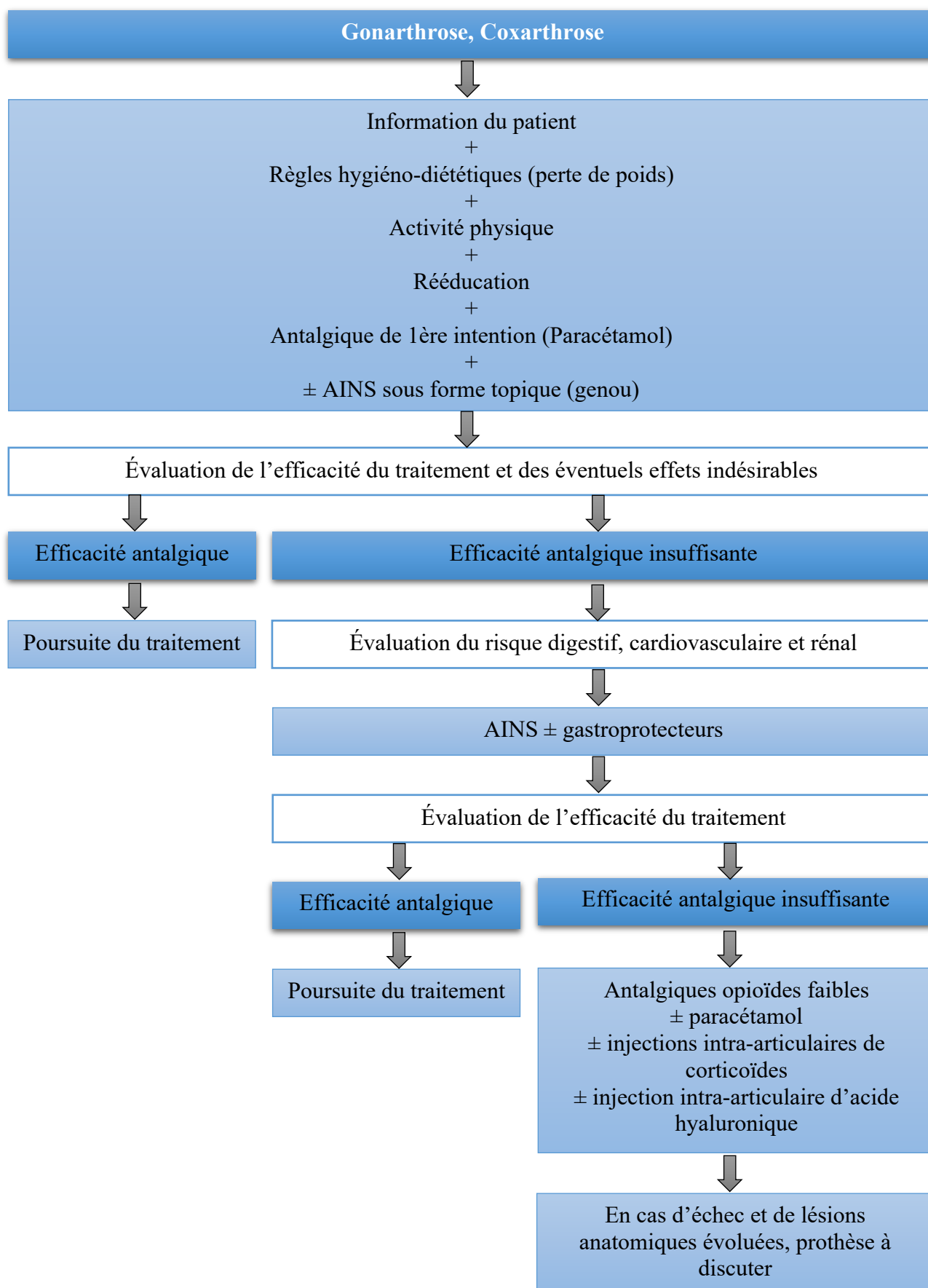
- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ☐
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes ☐
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes ☐
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes ☐
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ☐

DOULEURS / GÊNE

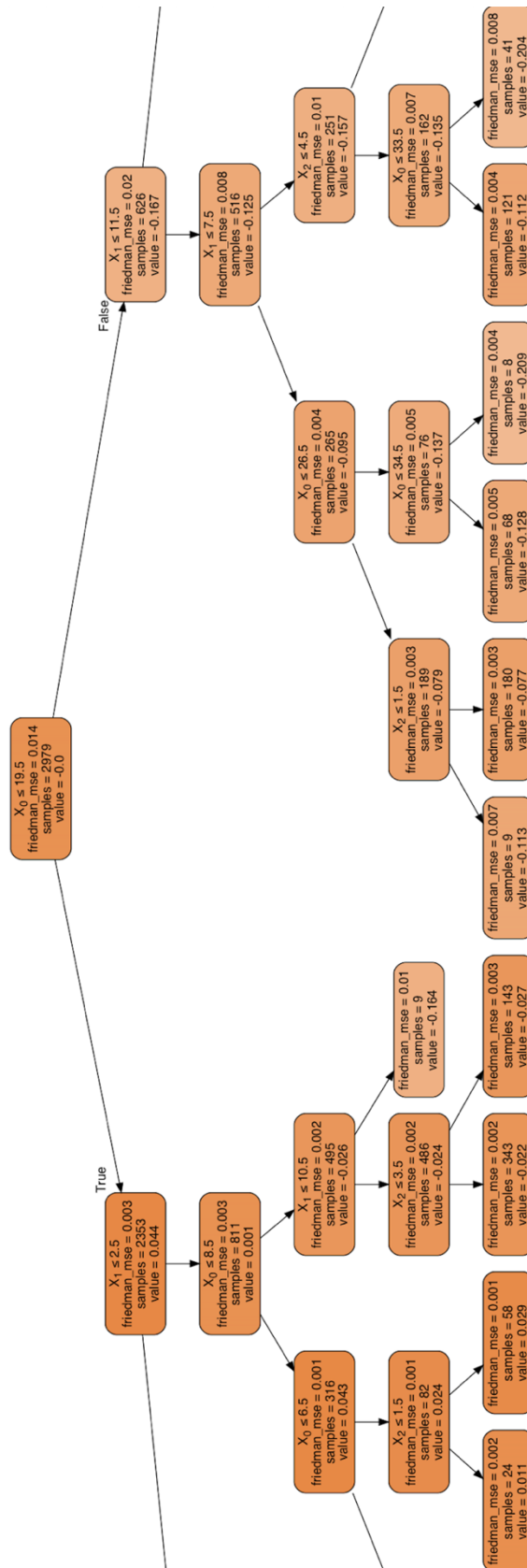
- Je n'ai ni douleur ni gêne ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s) ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s) ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ☐

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

- Je ne suis ni anxieux(se), ni déprimé(e) ☐
- Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ☐
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ☐
- Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e) ☐
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ☐

Annexe 4. Arbre de décision de la prise en charge de la gonarthrose

Annexe 5. Validation croisée (K-Fold = 5)

Annexe 6. 1^{er} arbre de décision généré par l'algorithme boosting de gradient

CHAPITRE IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Cooper C, McAlindon T, Snow S, Vines K, Young P, Kirwan J, et al. Mechanical and constitutional risk factors for symptomatic knee osteoarthritis: differences between medial tibiofemoral and patellofemoral disease. *J Rheumatol*. févr 1994;21(2):307-13.
2. Anatomie du genou : os, cartilage, muscles, tendons, ménisques, nerfs [Internet]. Clinique Parisienne de la Hanche et du Genou. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.chirurgie-hanchegenou.fr/anatomie-genou/>
3. COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/>
4. L'isolement social et les aînés atteints d'arthrose [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://arthrite.ca/bien-vivre/2020/l-isolement-social-et-les-aines-atteints-d-arthrose>
5. Vivre avec l'Arthrose entraîne une baisse de la qualité de vie [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.arthrolink.com/fr/dossiers-arthrose/tous-les-dossiers/arthrose-qualite-de-vie>
6. Claude Le Pen *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 1326–1330, 2 Fautrel et col. *joint bone spine* 2005 May ; 72(3) : 235-40. In.
7. L'arthrose en chiffres [Internet]. L'arthrose en chiffres | Penser Santé. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.pensersante.fr/arthrose-chiffres>
8. Arthrose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/arthrose/>
9. Fautrel B, Hilliquin P, Rozenberg S, Allaert FA, Coste P, Leclerc A, et al. Retentissement fonctionnel de l'arthrose : résultats d'une enquête nationale effectuée auprès de 10 000 patients consultant pour arthrose. *Rev Rhum*. 1 mai 2005;72(5):404-10.
10. Qu'est-ce que l'arthrose ? [Internet]. Sanofi Arthrose. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.sanofi-arthrose.fr/larthrose-en-detail/>

11. Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L, et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage*. nov 2011;19(11):1314-22.
12. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 avr 2015;23(4):507-15.
13. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. févr 2014;28(1):5-15.
14. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-99.
15. Glimet T. Les effets de la pression sur les propriétés du cartilage normal et physiologique et pathologique. In: de Séze S, Ryckewaert A, Kahn MF, editors. *Actualités rhumatologiques*. Paris: Expansion Scientifique Française; 1993. p. 229-238.
16. Chevalier X. [Physiopathology of arthrosis. The normal cartilage]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 17 janv 1998;27(2):75-80.
17. Van den Berg WB, Van den Kraan PM, Van beuningen HM. Role of growth factors and cartilage repair. In: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-pelletier J, Henrotin Y, editors. *Osteoarthritis: clinical and experimental aspects*. Berlin: Springer Verlag; 1999. p. 188-209.
18. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov*. avr 2005;4(4):331-44.
19. Quelles sont les causes de l'arthrose ? | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/quelles-sont-les-causes-de-larthrose>

20. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* août 1986;29(8):1039-49.
21. Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P, et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip, and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III. *J Rheumatol.* avr 1997;24(4):799-802.
22. McGlothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA.* 1 oct 2014;312(13):1342-3.
23. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis.* janv 2005;64(1):34-7.
24. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol.* mai 2003;56(5):395-407.
25. Kornaat PR, Ceulemans RYT, Kroon HM, Riyazi N, Kloppenburg M, Carter WO, et al. MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)--inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skeletal Radiol.* févr 2005;34(2):95-102.
26. Have You Been Diagnosed With Knee Arthritis? Now What? [Internet]. The Knee Joint. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.thekneejoint.com/blog/have-you-been-diagnosed-with-knee-arthritis-now-what>
27. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PFJ, Miaux Y, White D, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* mars 2004;12(3):177-90.

28. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis*. févr 2008;67(2):206-11.
29. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, Grainger AJ, Conaghan PG, Boudreau RM, et al. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis Cartilage*. août 2011;19(8):990-1002.
30. Slattery C, Kweon CY. Classifications in Brief: Outerbridge Classification of Chondral Lesions. *Clin Orthop*. oct 2018;476(10):2101-4.
31. Abhishek A, Doherty M. Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. févr 2013;39(1):45-66.
32. Recommandations Gonarthrose, coxarthrose [Internet]. VIDAL. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/gonarthrose-coxarthrose-1586.html>
33. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? - PubMed [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19248122/>
34. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. mars 2014;22(3):363-88.
35. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 7 août 2004;329(7461):324.
36. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*. avr 2012;64(4):465-74.

37. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. mars 2007;34(3):543-55.
38. Masson E. Place des corticoïdes en intra-articulaire chez l'adulte [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/39810/place-des-corticoides-en-intra-articulaire-chez-l->
39. Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Poiraudau S, Rannou F. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. juin 2016;59(3):184-9.
40. traitement médical arthrose [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.genou.com/arthrose/ttmedical.htm>
41. Arthrose du genou : déremboursement effectif d'OSTENIL et d'ARTHRUM à partir du 1er décembre 2017 [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22415-arthrose-du-genou-deremboursement-effectif-d-ostenil-et-d-arthrum-a-partir-du-1er-decembre-2017.html>
42. Question n°78192 - Assemblée nationale [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://questions.assemblee-nationale.fr/q14/14-78192QE.htm>
43. Produits biologiques (préparations de thérapie cellulaire, les - ANSM [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-produits-biologiques-preparations-de-therapie-cellulaire-les-tissus-les-organes-les-produits-sanguins-labiles>
44. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (1).
45. Article L1221-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033282002/
46. van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med*. nov 2011;39(11):2362-70.

47. Fotouhi A, Maleki A, Dolati S, Aghebati-Maleki A, Aghebati-Maleki L. Platelet rich plasma, stromal vascular fraction and autologous conditioned serum in treatment of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. août 2018;104:652-60.
48. Platelet Rich Plasma [Internet]. Arthrex. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.arthrex.com/orthobiologics/platelet-rich-plasma>
49. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement - PubMed [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923606/>
50. Romanov YA, Svintsitskaya VA, Smirnov VN. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2003;21(1):105-10.
51. Fukuchi Y, Nakajima H, Sugiyama D, Hirose I, Kitamura T, Tsuji K. Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2004;22(5):649-58.
52. De Bari C, Dell'Accio F, Tylzanowski P, Luyten FP. Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum*. août 2001;44(8):1928-42.
53. Maumus M, Pers YM, Ruiz M, Jorgensen C, Noël D. Cellules souches mésenchymateuses et médecine régénératrice - Quel avenir pour l'arthrose ? *médecine/sciences*. 1 déc 2018;34(12):1092-9.
54. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The Role of Growth Factors in Cartilage Repair. *Clin Orthop*. oct 2011;469(10):2706-15.
55. Evans JT, Walker RW, Evans JP, Blom AW, Sayers A, Whitehouse MR. How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *The Lancet*. 16 févr 2019;393(10172):655-63.

56. Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, et al. Complications of Total Knee Arthroplasty: Standardized List and Definitions of The Knee Society. Clin Orthop. janv 2013;471(1):215-20.
57. Les différents types de PTG [Internet]. Docteur SIMIAN. 2018 [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.dr-simian.fr/2018/03/07/les-differents-types-de-ptg/>
58. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;118.
59. Valeurs de référence pour l'évaluation économique en santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2000884/fr/valeurs-de-reference-pour-l-evaluation-economique-en-sante
60. Harrison MJ, Davies LM, Bansback NJ, McCoy MJ, Verstappen SMM, Watson K, et al. The comparative responsiveness of the EQ-5D and SF-6D to change in patients with inflammatory arthritis. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. nov 2009;18(9):1195-205.
61. Perneger TV, Combescure C, Courvoisier DS. General population reference values for the French version of the EuroQol EQ-5D health utility instrument. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. août 2010;13(5):631-5.
62. Janssen MF, Birnie E, Haagsma JA, Bonsel GJ. Comparing the standard EQ-5D three-level system with a five-level version. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. avr 2008;11(2):275-84.
63. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. févr 2013;14(1):57-66.
64. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. Pharmacoeconomics. avr 2020;38(4):413-25.

65. Bilbao A, Martín-Fernández J, García-Pérez L, Arenaza JC, Ariza-Cardiel G, Ramallo-Fariña Y, et al. Mapping WOMAC Onto the EQ-5D-5L Utility Index in Patients With Hip or Knee Osteoarthritis. *Value Health*. mars 2020;23(3):379-87.
66. Pen CL. 6. Calcul économique et décision en santé [Internet]. Presses de Sciences Po; 2009 [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/traite-d-economie-et-de-gestion-de-la-sante--9782724611144-page-63.htm>
67. Présentation | Publication ATIH [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/mco/presentation>
68. Prix prothèse : tarifs des différentes prothèses - Ooreka [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://prothese.ooreka.fr/comprendre/prix-prothese>
69. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Illustrated edition. Oxford: Oxford University Press; 2006. 256 p.
70. DiBartola SP, Hinchcliff KW. Metrics and the Scientific Literature: Deciding What to Read. *J Vet Intern Med*. 2017;31(3):629-32.
71. Glass GV. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ Res*. 1976;5(10):3-8.
72. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations
73. 16.8.1 Bayesian methods [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_16/16_8_1_bayesian_methods.htm
74. Les comparaisons indirectes Méthodes et validité [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite

75. Bruyère O, Reginster JY. The need for economic evaluation in osteoarthritis. *Aging Health*. oct 2009;5(5):591-954.
76. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: the basics. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. mars 2009;12 Suppl 1:S5-9.
77. Clement ND, Bardgett M, Weir D, Holland J, Gerrand C, Deehan DJ. What is the Minimum Clinically Important Difference for the WOMAC Index After TKA? *Clin Orthop*. oct 2018;476(10):2005-14.
78. Wang J, Zhou L, Zhang Y, Huang L, Shi Q. Mesenchymal stem cells - a promising strategy for treating knee osteoarthritis. *Bone Jt Res*. 22 oct 2020;9(10):719-28.
79. sklearn.ensemble.GradientBoostingClassifier [Internet]. scikit-learn. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://scikitlearn/stable/modules/generated/sklearn.ensemble.GradientBoostingClassifier.html>
80. Kenihan L, McTier L, Phillips NM. Patients' expectations and experiences of stem cell therapy for the treatment of knee osteoarthritis. *Health Expect*. 2020;23(5):1300-9.
81. Saris TFF, de Windt TS, Kester EC, Vonk LA, Custers RJH, Saris DBF. Five-Year Outcome of 1-Stage Cell-Based Cartilage Repair Using Recycled Autologous Chondrons and Allogenic Mesenchymal Stromal Cells: A First-in-Human Clinical Trial. *Am J Sports Med*. mars 2021;49(4):941-7.
82. Hernigou P, Bouthors C, Bastard C, Flouzat Lachaniette CH, Rouard H, Dubory A. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study. *Int Orthop*. févr 2021;45(2):391-9.
83. Piuze NS, Ng M, Chughtai M, Khlopas A, Ng K, Mont MA, et al. The Stem-Cell Market for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Patient Perspective. *J Knee Surg*. juill 2018;31(6):551-6.

84. Keller L, Pijnenburg L, Idoux-Gillet Y, Bornert F, Benameur L, Tabrizian M, et al. Preclinical safety study of a combined therapeutic bone wound dressing for osteoarticular regeneration. *Nat Commun.* 14 mai 2019;10(1):2156.

CHAPITRE X. LISTE DES ARTICLES ET COMMUNICATIONS

- *Article publié:*

Moustafa Naja ; Gabriel Fernandez De Grado ; Henri Favreau ; Dominique Scipioni ; Nadia Benkirane-Jessel ; Anne-Marie Musset ; Damien Offner. Comparative effectiveness of non-surgical interventions in the treatment of patients with knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 10;100(49):e28067.

- *Article soumis:*

Moustafa Naja ; Gabriel Fernandez De Grado ; Dominique Scipioni ; Nadia Benkirane-Jessel ; Anne-Marie Musset ; Damien Offner.

Health Economic Evaluation of Platelet-Rich Plasma Injections Compared to Sole Total Knee Arthroplasty: A Cost-Utility Analysis Based on a Markov Decision Model

Article soumis dans le *European Journal Of Health Economics*

- *Article en cours de préparation :*

Moustafa Naja ; Gabriel Fernandez De Grado ; Dominique Scipioni ; Nadia Benkirane-Jessel ; Anne-Marie Musset ; Damien Offner.

Mesenchymal stem cells injections for knee osteoarthritis: Is it a cost-effective strategy to delay the need of arthroplasty in the long-term? A utility mapping model and Markov decision analysis

- *Communication internationale :*

Moustafa Naja ; Gabriel Fernandez De Grado ; Henri Favreau ; Dominique Scipioni ; Nadia Benkirane-Jessel ; Anne-Marie Musset ; Damien Offner. Non-surgical interventions for patients with mild to moderate knee osteoarthritis: Which ones are the most effective? A systematic review and meta-analysis.

Communication affichée lors du 1^{er} congrès de médecine régénératrice & biothérapies, Montpellier, Octobre 2020

- *Communication nationale :*

Moustafa Naja ; Gabriel Fernandez de Grado G ; Nadia Benkirane-Jessel ; Anne-Marie Musset ; Damien Offner. Construction d'un modèle de Markov conçu pour les évaluations médico-économiques appliquées aux stratégies de traitement de l'arthrose du genou.

Communication affichée lors des Journées du Collège National des Chirurgiens-Dentistes Universitaires en Santé Publique, Reims, Octobre 2021

Stratégies de prise en charge de l'arthrose de genou : innovation et évaluation médico-économique

RÉSUMÉ

L'arthrose du genou est l'arthrose la plus fréquente du membre inférieur, sa prévalence augmente avec l'âge. Cette maladie chronique est synonyme d'une dégradation de la qualité de vie et peut conduire à un état de handicap physique et de détresse psychologique. Compte tenu de son incidence et de l'augmentation de l'espérance de vie, elle représente un enjeu important de santé publique.

Nous avons mené une revue systématique de la littérature avec méta-analyse en réseau dans le but d'identifier les stratégies les plus efficaces. Les résultats des stratégies utilisant les cellules souches mésenchymateuses (CSM) et le plasma riche en plaquettes (PRP) dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose du genou étaient associés à une amélioration à long terme de la douleur et de la fonction physique.

Nous avons également mené une étude médico-économique dans laquelle les injections intra-articulaires des CSM ou de PRP avant le recours à la prothèse totale du genou (PTG) ont été comparées à la chirurgie immédiate sur la base de leurs coûts et de leurs résultats de santé exprimés en QALY.

Les résultats ont montré que les injections de PRP ou de CSM utilisées pour éviter ou retarder potentiellement la PTG ne sont pas des stratégies efficaces sur un horizon temporel de 15 ans par rapport à la PTG immédiate du point de vue de l'assurance maladie française.

Les analyses de sensibilités ont montré que l'augmentation potentielle du taux de révision de la PTG rend cette stratégie moins efficace en faveur des PRP et CSM.

ABSTRACT

Knee osteoarthritis is the most common form of arthritis at the lower extremity, its prevalence increases with age. This chronic disease is associated with a reduced quality of life which can lead to physical disability and psychological distress. It also represents an important public health issue because of its growing incidence and increasing life expectancy.

We conducted a systematic literature review and network meta-analysis to identify the most effective strategies by using a Bayesian approach. The outcomes of treatments using mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) for the management of knee osteoarthritis were associated with long-term improvements in pain and function.

We also conducted a health-economic study to compare PRP or MSCs to total knee arthroplasty (TKA) from the French health insurance's perspective based on cost-utility analyses (QALY). The results showed that injections of PRP or MSCs used to potentially avoid or delay TKA are not cost-effective when compared to immediate TKA in 15-year horizon. Sensitivity analyses showed that the potential increase in the revision rate of TKA makes this strategy less cost-effective in favor of PRP and MSCs.