

Grands défauts chondraux et ostéochondraux du genou: traitement par greffe chondrocytaire autologue

Dr ROBIN MARTIN^a, ALEXIS LAURENT^b, Pre LEE ANN APPLIGATE^b et VIRGINIE PHILIPPE^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 2384-90 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.808.2384

Dans le traitement des défauts chondraux et ostéochondraux du genou, les techniques classiques de réparation par stimulation de la moelle osseuse et de greffe ostéochondrale autologue (mosaïcplastie) présentent d'importantes limites quant à la taille des lésions traitables (< 4 cm², soit < 22 mm de diamètre). De plus, alors qu'elles sont destinées à des patients jeunes, une dégradation des résultats a été rapportée après 2 ans. Ces éléments nous ont incités à nous orienter vers la greffe chondrocytaire autologue afin de pouvoir proposer aux patients le traitement de lésions plus étendues avec une meilleure durabilité. Cet article décrit pourquoi et comment nous avons implémenté cette voie thérapeutique dans notre centre universitaire, en assurant une traçabilité et des contrôles qualités stricts tout au long de la chaîne de production.

Treatment of extensive chondral and osteochondral knee defects with autologous chondrocytes implantation

Treatment of extensive chondral and osteochondral defects in the knee remains a challenge. The traditional bone marrow stimulation and osteochondral mosaicplasty are effective but this is indicated only for lesions smaller than 4 cm². In addition, while they are offered in young patients, functional deterioration is often observed after 2 years. In contrast, Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) has proven to be efficient and durable even in larger lesions. These factors have encouraged our team to consider ACI as a valuable tool, but it was not readily available in Switzerland. In this article, we describe why and how we have developed and refined the technique in our University Hospital for the clinical implementation of this cell-based therapy, performed under a quality assurance system and following good manufacturing practices.

INTRODUCTION

Les lésions chondrales focales du genou sont le plus souvent d'origine traumatique et affectent une population jeune. L'International Cartilage Repair Society (ICRS) propose de les classer en quatre grades, sur base de leur profondeur. La majorité des lésions restent superficielles (grades I-II). Elles sont peu, voire non symptomatiques et répondent bien à un traitement conservateur. Les lésions chondrales plus sévères

affectent plus de 50% de l'épaisseur du cartilage (grade III) et peuvent s'étendre jusqu'à une perte complète de la couverture chondrale (grade IV). Ces lésions sont responsables de douleurs et de limitations fonctionnelles importantes. Elles nécessitent le plus souvent une approche chirurgicale. Une atteinte chondrale peut également être associée à celle de l'os sous-jacent, constituant une lésion ostéochondrale. L'atteinte osseuse est le plus souvent secondaire à la perte de couverture chondrale, cette dernière menant à une sclérose et à des réactions géodiques sous-chondrales. Toutefois, elle peut aussi être primaire et générer une perte du cartilage sus-jacent (ostéochondrite disséquante).

Cet article a pour objectif de présenter pourquoi et comment nous avons évolué dans notre prise en charge chirurgicale de ces lésions. Depuis 2017, au CHUV, nous avons en effet développé un programme de thérapie cellulaire par greffe chondrocytaire autologue, en conservant une approche de correction préalable systématique de l'ensemble des facteurs contributifs.

CRITÈRES À CONSIDÉRER AVANT UNE CHIRURGIE DU CARTILAGE

Une réparation peut être considérée si un défaut est symptomatique, focal, isolé, de grades III-IV et de plus de 1 cm².

Fenêtre thérapeutique

Chez l'adulte, ces lésions n'ont pas de potentiel de guérison spontanée car le cartilage est une structure avasculaire et les chondrocytes ont une capacité mitotique faible. Elles peuvent progresser vers une arthrose prématurée, maladie dégénérative qui se caractérise par une extension de la lésion devenant mal délimitée et l'apparition d'atteintes en miroir, puis le développement d'ostéophytes et une modification de la morphologie osseuse.¹ Alors que les lésions focales peuvent encore faire l'objet d'approches chirurgicales pour obtenir une guérison du défaut, celles-ci offrent de mauvais résultats lorsque l'atteinte arthrosique est installée. Même si une approche conservatrice doit initialement être proposée, il faut considérer qu'il y a une fenêtre thérapeutique pour la chirurgie de réparation de ces lésions.

Prérequis: contrôle de l'environnement biomécanique

La chirurgie de réparation des lésions chondrales et ostéochondrales est exposée à un risque important d'échec si elle

^aService d'orthopédie et de traumatologie, Département de l'appareil locomoteur, Site Hôpital orthopédique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bUnité de thérapie régénérative, Département de l'appareil locomoteur, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1066 Epalinges
robin.martin@chuv.ch | alexis.laurent@unil.ch | lee.laurent-applegate@chuv.ch
virginie.philippe@chuv.ch

est réalisée dans un environnement défavorable. La surcharge mécanique du compartiment, liée à un défaut d'alignement en varus ou valgus ou à une obésité (IMC > 35 kg/m²), une atteinte du capital méniscal adjacent et l'instabilité ligamentaire sont des facteurs qui participent à l'initiation et à la progression des lésions.^{2,3} Il est capital de rechercher et de corriger systématiquement ces facteurs pour casser le cercle vicieux en cours (tableau 1).

LIMITES DES TECHNIQUES CHIRURGICALES CLASSIQUES

Le but des différentes approches chirurgicales est d'obtenir une guérison du défaut et de retarder l'évolution vers une atteinte arthrosique. Malheureusement, les méthodes historiquement disponibles en Suisse présentent d'importantes limites, en termes de taille des lésions traitables (figure 1) mais aussi de durabilité et de reproductibilité des résultats.

Techniques de réparation par stimulation de la moelle osseuse

En 1959, Pridie avait rapporté que des perforations à la mèche de l'os spongieux sous chondral permettaient la formation d'un fibrocartilage par mobilisation de cellules souches mésenchymateuses. Cette approche a évolué, tout d'abord vers une stimulation de la moelle par microfractures (Steadman, années 1980), puis vers une couverture concomitante par matrice permettant une concentration plus importante des cellules souches au sein de la lésion (Behrens, 2003, procédure AMIC, Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis).⁴ La méthode reste la plus fréquemment utilisée au niveau mondial car elle est techniquement simple et rapide. Mais elle permet uniquement le traitement de lésions avec un os sous chondral intègre et de petite taille (≤ 2 cm² pour les microfractures, étendue à ≤ 4 cm² pour l'AMIC). De plus, les microfractures exposent à une dégradation et à une variabilité importante de la satisfaction au-delà de 2 ans (47 à 80% de détérioration fonction-

TABLEAU 1	Critères essentiels à la greffe chondrocytaire
ICRS: International Cartilage Repair Society.	
Indications	
<ul style="list-style-type: none"> • Lésions focales ≥ 2 cm² • Grades III-IV selon ICRS • Isolée (cartilage adjacent intact) • Symptomatique • < 55 ans 	
Prérequis biomécaniques	
<ul style="list-style-type: none"> • Axe mécanique – Pour les atteintes atteinte fémoro-tibiale interne ou externe: ostéotomie de correction de l'axe mécanique en cas de morphotype en varus ou valgus de plus de 3 degrés, respectivement • Stabilité ligamentaire – Les lésions ligamentaires feront l'objet de reconstruction par plastie si instabilité • Capital méniscal – Réparation par suture des déchirures ou, en cas de perte étendue, substitution (greffe méniscale) • Stabilité rotulienne – Pour les atteintes fémoro-patellaires avec désaxation de l'appareil extenseur et instabilité rotulienne: correction potentielle par ostéotomie de la tubérosité tibiale, ostéotomie fémorale de varisation et/ou dérotation, trochléoplastie de creusement et plastie du ligament patello-fémoral médial 	
Prérequis biologiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Si tabagisme actif: arrêt • Si obésité sévère: viser un IMC < 35 kg/m² 	

nelle, 2 à 31% de taux de révision).⁵ L'AMIC améliore ces résultats à court terme, mais on ne sait pas s'ils se maintiendront à long terme car le défaut est comblé par du fibrocartilage.⁶

Techniques de substitution par autogreffe (mosaicplastie) ou allogreffe ostéochondrale

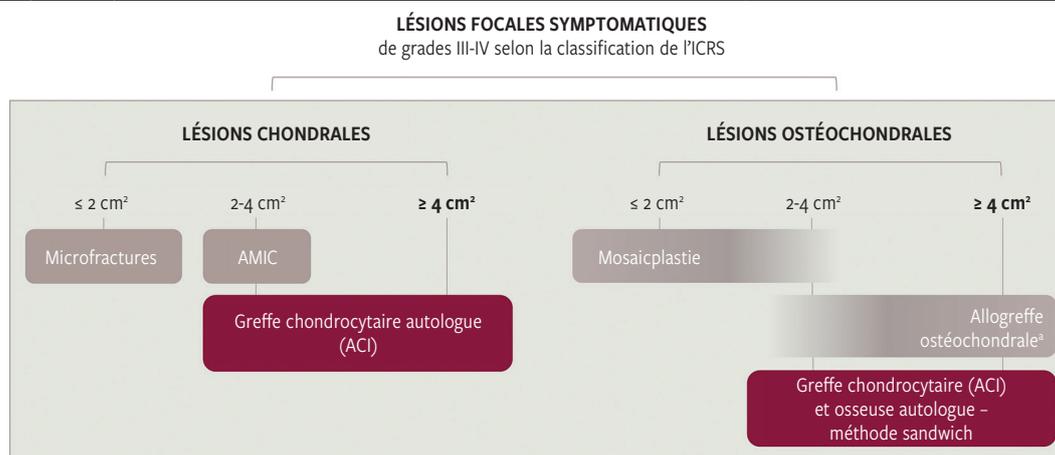
La mosaicplastie implique un transfert sur le défaut d'unités ostéochondrales cylindriques prélevées dans une zone moins

FIG 1 Options chirurgicales pour les lésions focales de grades III-IV

Options chirurgicales pour les lésions focales de grades III-IV selon l'ICRS, en fonction de leur taille.

^a Approche rarement pratiquée en Europe.

AMIC: Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis; ICRS: International Cartilage Repair Society.



portante du genou. Elle permet le traitement de lésions chondrales mais aussi ostéochondrales. En raison de la morbidité générée au site donneur, la technique permet seulement le traitement de lésions de petite taille ($\leq 3 \text{ cm}^2$). En restaurant un cartilage hyalin, elle offre de meilleurs résultats fonctionnels à 5 ans par rapport à la stimulation médullaire.⁷ Toutefois, on assisterait ensuite à une détérioration rapide, avec un taux d'échec de 55% à 10 ans.⁸

L'allogreffe ostéochondrale fraîche consiste à transplanter un segment articulaire depuis un donneur récemment décédé. Elle permet de traiter des lésions plus étendues. Elle est pratiquée aux États-Unis et actuellement difficilement applicable en Suisse en raison de l'absence de banques osseuses. Sa réalisation impliquerait aujourd'hui une importation avec une implantation dans un délai de 28 jours, des coûts élevés et des difficultés de disponibilité.

POURQUOI UN PROGRAMME DE GREFFE CHONDROCYTAIRE AUTOLOGUE?

Avec les méthodes classiques, nous nous trouvons dans une impasse thérapeutique pour des lésions chondrales $> 4 \text{ cm}^2$ ($> 22 \text{ mm}$ de diamètre) ou ostéochondrales $> 3 \text{ cm}^2$ ($> 19 \text{ mm}$ de diamètre) (figure 1). De plus, alors qu'elles sont destinées à des patients jeunes, ces méthodes exposent à une dégradation des résultats à moyen terme. Ces éléments nous ont incités à nous orienter vers une thérapie cellulaire. Dans les années nonante, M. Brittberg avait déjà ouvert cette voie en introduisant

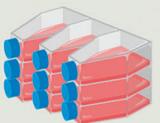
l'implantation de chondrocytes autologues (Autologous Chondrocytes Implantation, ACI).⁹ Cette technique est réalisée en deux temps, avec une première procédure arthroscopique pour biopsie de cartilage hyalin sain, puis une seconde intervention pour réimplantation de chondrocytes autologues préalablement cultivés en laboratoire. La voie d'administration la plus documentée est l'injection d'une suspension cellulaire sous une membrane résorbable suturée sur les berges du défaut.¹⁰ Une alternative plus récente consiste à cultiver les chondrocytes au sein d'une membrane qui leur sert de support structural tridimensionnel et de vecteur à l'implantation. En cas d'atteinte osseuse, l'ACI est associée à une greffe osseuse autologue pour reconstituer les deux composants de l'unité ostéochondrale (méthode sandwich).¹¹

L'ACI a gagné en intérêt au cours des trois dernières décennies. Elle est devenue de plus en plus documentée pour le traitement de lésions au-delà de 4 cm^2 . Comparativement aux méthodes conventionnelles, les méta-analyses suggèrent qu'elle offrirait des taux de reprise chirurgicale inférieurs à 5 et 10 ans, même si les études restent hétérogènes en termes de tailles de lésions, d'outcomes et de populations cibles.^{7,12}

Malgré ces résultats encourageants, elle est restée difficilement accessible en Suisse, en raison de l'absence de laboratoires spécialisés. Les développements institutionnels du CHUV ont permis la création du Centre de production cellulaire (CPC), laboratoire agréé par Swissmedic pour l'élaboration de produits de thérapie cellulaire conformément aux exigences des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Nous avons débuté

FIG 2 Programme de thérapie cellulaire au CHUV: greffe chondrocytaire autologue

Prise en charge d'un patient présentant une atteinte chondrale ou ostéochondrale focale et symptomatique de grades III-IV. BPF: bonnes pratiques de fabrication; CTM: Commission des tarifs médicaux.

<p>1. Indication</p>  <p>Lésion chondrale/ostéochondrale Symptomatique de stades III-IV focale isolée</p>	<p>2. Bilan par imagerie</p>  <p>Caractéristiques de la lésion IRM/CT-scan</p> <p>Analyse de l'environnement biomécanique Ligaments/ménisques.....IRM Lésion fémoro tibiale.....Rx Longs axes Lésion fémoro patellaire...CT membres inférieurs</p>	<p>3. Asséculoogie</p>  <p>Indications/contre-indications CTM</p> <p>Prise en charge asséculoogique</p>	<p>4. Coordination pluridisciplinaire</p> <p>Service d'orthopédie et traumatologie</p> <p>Unité de thérapie régénérative</p> <p>Centre de production cellulaire</p> <p>Mise en place de la thérapie</p>
<p>5. Biopsie et préparation de l'environnement biomécanique</p>  <p>Arthroscopie ambulatoire (< 1 jour) ou, si nécessité de chirurgie concomitante de préparation de l'environnement biomécanique, hospitalisation (2-3 jours)</p>	<p>6. Produit thérapeutique</p>  <p>Production de chondrocytes autologues et fabrication du produit thérapeutique (≥ 8 sem)</p> <p>Normes BPF</p>	<p>7. Implantation du produit thérapeutique</p>  <p>Arthrotomie (2-3 jours)</p>	<p>8. Rééducation et suivi postopératoire</p>  <p>Physiothérapie (1 an)</p> <p>IRM annuelle</p>

ce projet par des essais in vitro, au terme desquels nous avons validé une méthode de culture basée sur l'usage de lysat plaquettaire.¹³ Une étroite collaboration entre orthopédistes et biologistes a ensuite permis de développer un itinéraire thérapeutique reproductible, répondant à des exigences strictes de traçabilité et d'assurance qualité.¹⁴

PARCOURS D'UN PATIENT ADRESSÉ POUR GREFFE CHONDROCYTAIRE

Diagnostic et bilan préliminaire (figure 2)

Le traitement est destiné à des défauts bien délimités, isolés, > 2 cm², de grades III-IV selon l'ICRS, avant l'âge de 55 ans. Le diagnostic est confirmé par IRM, un CT-scan du genou étant réalisé pour clarifier l'atteinte de l'os sous-chondral le cas échéant. Un bilan exhaustif est ensuite effectué pour préciser si l'environnement biomécanique convient à une implantation. L'IRM permet d'exclure des lésions méniscales et ligamentaires et les clichés longs axes permettent d'établir le morphotype (varus/valgus). Pour l'interligne fémoro-patellaire, un CT-scan des membres inférieurs permet d'analyser la morphologie de l'appareil extenseur.^{2,3}

Une demande de prise en charge asséculogique est ensuite déposée, la procédure étant soumise à l'accord du médecin conseil. La Commission des tarifs médicaux a établi des recommandations pour autoriser le remboursement.

Biopsie, contrôles qualités et fabrication du produit de thérapie cellulaire (figure 3)

La biopsie est réalisée en ambulatoire ou dans le cadre d'une hospitalisation si une correction chirurgicale de l'environne-

ment biomécanique est requise (plus 50% des cas). Elle est acheminée au CPC où les cellules sont isolées par fragmentation puis digestion enzymatique du tissu. Les chondrocytes sont ensemencés dans un milieu constitué de DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) et Ham's F12, auquel sont ajoutés 10% de lysat plaquettaire humain, de l'acide ascorbique (25 µg/ml) et de la L-Glutamine (2 mM). Au terme d'une première amplification (3 semaines), les chondrocytes sont cryopréservés. Une fraction est utilisée pour les contrôles de qualité (> 4 semaines), visant à garantir stérilité et maintien d'une activité fonctionnelle chondrogénique. Une seconde amplification (1 semaine) permet ensuite d'obtenir le nombre requis de cellules, soit 2x10⁶ cellules/cm² de lésion. Le produit thérapeutique se présente sous forme d'une suspension cellulaire et est conforme aux BPF.¹⁴

Implantation et rééducation postopératoire

L'implantation est réalisée par arthrotomie (séjour de 2 à 3 nuits). La lésion est débridée. Une membrane en collagène I/III bovin est suturée sur ses berges. La suspension de chondrocytes est injectée sous celle-ci. La greffe est fragile à son implantation, avec un risque initial de délamination et d'échec. Sa maturation est lente. Notre protocole de rééducation (tableau 2) vise à récupérer de la fonction articulaire en favorisant la maturation des chondrocytes implantés. Une compliance du patient et du physiothérapeute est capitale.

RETOURS D'EXPÉRIENCE

Plus de 2 ans de travail préclinique ont été nécessaires avant de rendre la prise en charge accessible aux patients. Nous avons depuis traité 58 cas, âgés de 24,9 ± 8 ans, avec des lésions

FIG 3 Fabrication du produit thérapeutique et contrôles qualités associés

Les chondrocytes sont isolés de la biopsie par digestion enzymatique, puis sont ensemencés pour une première amplification sur 3 à 4 semaines. Ils sont ensuite cryopréservés à -196 °C afin de constituer une réserve clinique. Une partie servira à assurer les contrôles de qualité (> 4 semaines), visant à garantir la stérilité et le maintien d'une activité fonctionnelle chondrogénique (b, c). Une autre partie des chondrocytes cryopréservés est ensemencée pour une deuxième amplification (1 semaine). Elle permettra d'obtenir le nombre requis de cellules, soit 2 x 10⁶ cellules/cm² de lésion. Le produit thérapeutique se présente sous forme d'une suspension cellulaire et est conforme aux Bonnes pratiques de fabrication. Des contrôles de la stérilité sont également effectués tout au long du procédé de production des cellules et de fabrication du produit thérapeutique.

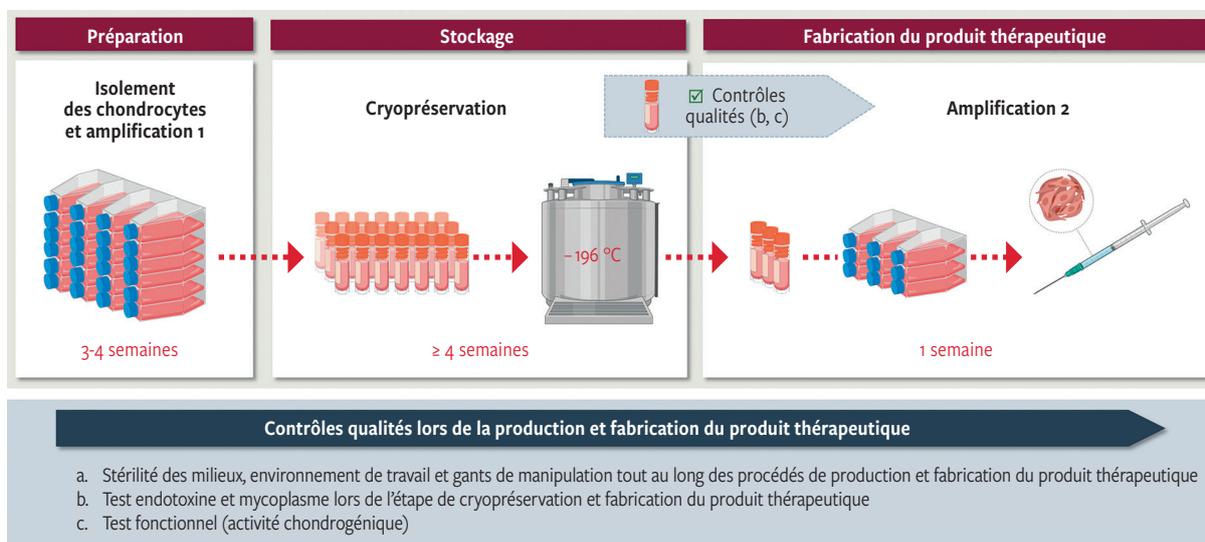


TABLEAU 2 Programme de rééducation

ACI: Autologous Chondrocyte Implantation (greffe chondrocytaire autologue); MC: masse corporelle.

Semaine 1	Semaines 2 à 6	Après 6 semaines
Mise en charge en cas d'ACI isolée		
Charge: ≤ 20% de la MC avec béquilles	<ul style="list-style-type: none"> • Semaine 2: ≤ 20% de la MC avec béquilles • Semaine 3: 30% de la MC avec béquilles • Semaine 4: 40% de la MC avec béquilles • Semaine 6: 60% de la MC avec béquilles 	<ul style="list-style-type: none"> • Semaine 7: 80% de la MC avec béquilles • Semaine 8: 100% de la MC <p>Appui complet sans béquilles Travail musculaire et de coordination intensif</p>
Mise en charge en cas d'ACI et greffe osseuse (procédure sandwich)		
Charge: ≤ 10% de la MC avec béquilles	Charge: ≤ 10% de la MC avec béquilles	<p>Semaine 8: 100% de la MC</p> <p>Appui complet sans béquilles Travail musculaire et de coordination intensif</p>
Mobilisation		
<p>Mobilisation passive/active:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Premières 48 h: 0/0/0° • Ensuite: 30/0/0° 	<p>Mobilisation passive/active, avec restrictions:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semaine 2: 30/0/0° • Semaines 3-4: 90/0/0° • Semaines 5-6: 125/0/0° <p>2-6 h de mobilisation passive continue par jour</p>	<p>Mouvement actif complet (limité par la douleur) Réduire la douleur de l'œdème postopératoire</p>
Marche, sport		
Mobilisation de l'articulation, maintien du tonus musculaire et de la circulation	<ul style="list-style-type: none"> • Semaines 2-4: continuer exercices semaine 1 • Semaines 5-6: hydrothérapie, aquagym, vélo couché 	<p>Hydrothérapie, aquagym, vélo couché</p> <ul style="list-style-type: none"> • Après 8 semaines: vélo assis • Après 6 mois: course à pied • Après 6-12 mois: ski • Après 12-18 mois: sport de pivot

FIG 4 Lésion chondrale rotulienne de grande taille

(A) Lésion chondrale rotulienne chez un homme de 33 ans, d'une taille de 2,5 cm² après débridement (B). Traitement par greffe chondrocytaire autologue (C). La maturation des greffes chondrocytaires est lente. Les IRM de suivi objectivant un comblement encore incomplet à 3 mois (D), qui se finalise graduellement sur une année (E). Une normalisation du signal de la greffe est observée vers 2 ans postopératoires (F).

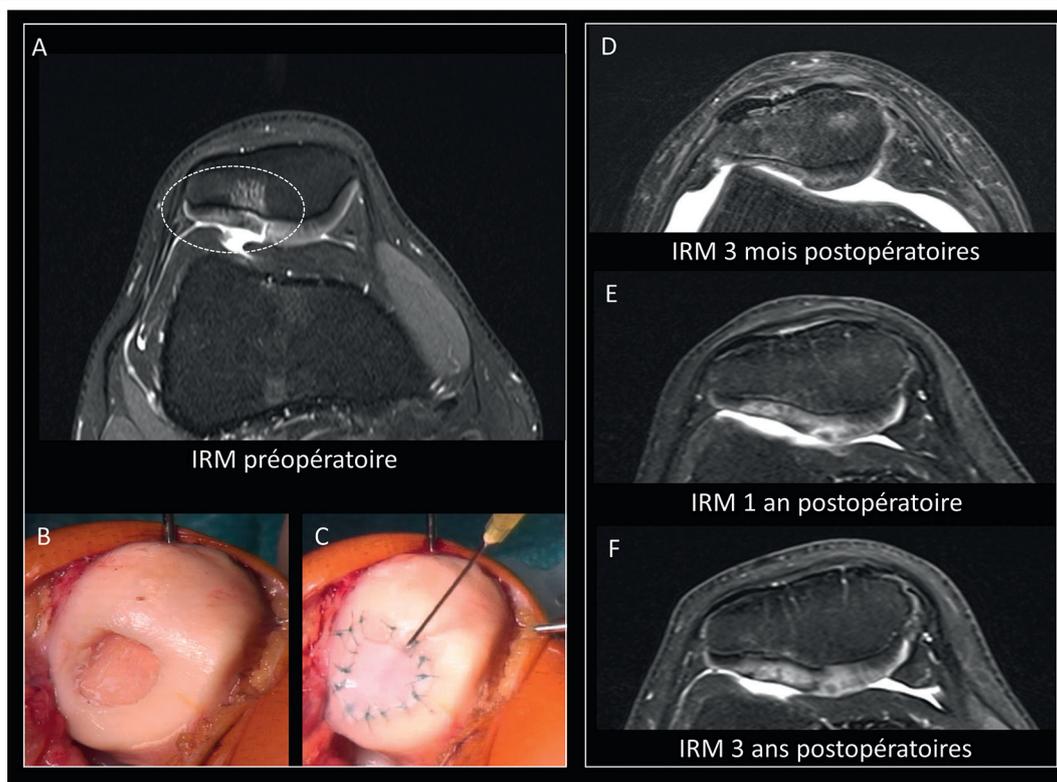
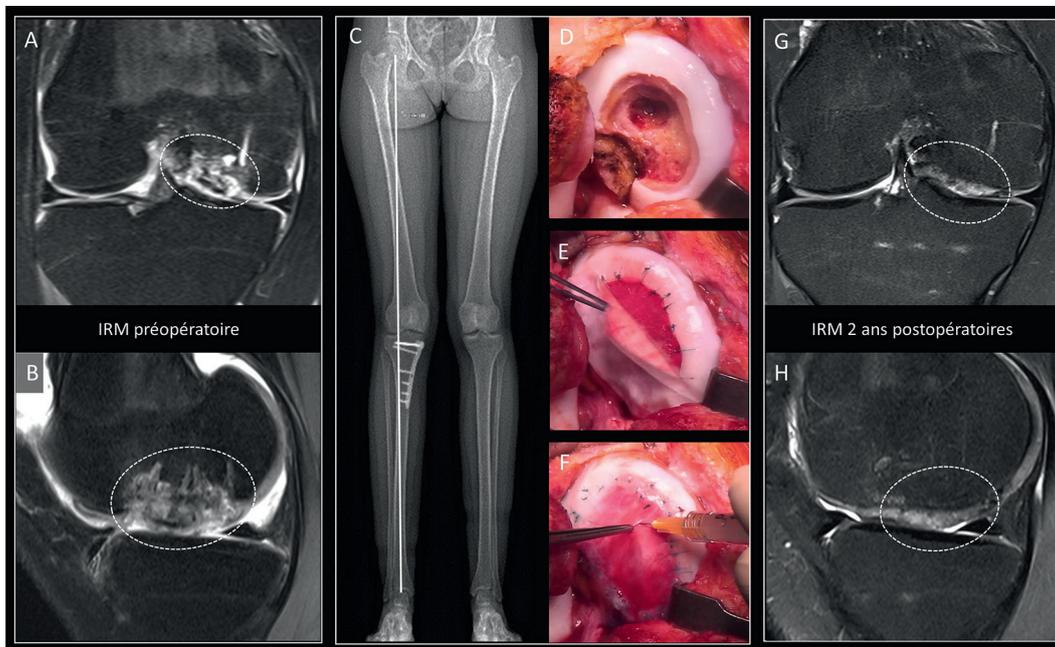


FIG 5 Lésion ostéochondrale de grande taille au niveau du condyle fémoral

Lésion d'ostéochondrite disséquante du condyle fémoral médial chez une femme de 18 ans. Une prise en charge chirurgicale pour réinsertion des fragments s'est soldée par un échec. Il persiste un large défaut osteochondral (A-B). Sa taille est de 12 cm² après débridement (D). La patiente a bénéficié d'une ostéotomie tibiale de valgisation (C), puis d'une greffe osseuse autologue avec implantation de chondrocytes autologues (technique sandwich) (D-E-F). Bon résultat clinique et à l'IRM à 2 ans postopératoires (G-H).



de $4,7 \pm 2,2$ cm² et un suivi de $2 \pm 1,2$ ans. Malgré la taille importante de nos lésions, nous avons pu reproduire les résultats déjà rapportés par d'autres équipes.^{8,15} Les IRM postopératoires ont montré que la restauration du tissu chondral est lente, sur une année (figures 4 et 5).

CONCLUSION

La greffe chondrocytaire semble offrir des résultats prometteurs, mais un suivi à long terme est encore nécessaire pour en apprécier pleinement l'intérêt. L'introduction de cette voie thérapeutique au sein d'une structure universitaire permet de proposer aux patients une possibilité de traitement de lésions étendues au genou, en assurant une traçabilité et des contrôles stricts tout au long de la chaîne de production.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Pour les lésions chondrales ou ostéochondrales focales, un traitement isolé de l'atteinte n'est le plus souvent pas suffisant. Une recherche et une correction des facteurs biomécaniques favorisants sont capitales
- La thérapie cellulaire par greffe chondrocytaire offre une possibilité pour le traitement des lésions étendues, > 4 cm². Elle est devenue de mieux en mieux documentée, même si un suivi à long terme est encore nécessaire pour en apprécier pleinement son intérêt

1 Ding C, Cicuttini F, Scott F, et al. Natural history of knee cartilage defects and factors affecting change. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):651-8. DOI: 10.1001/archinte.166.6.651.

2 **Martin R, Jakob RP. Cartilage Repair and Restoration Procedures in the Knee without Respecting Alignment are Fruitless. *Journal of Cartilage & Joint Preservation.* 2022 Sep;2(3):1000074. DOI: doi.org/10.1016/j.jcjp.2022.100074.

3 Ngo THN, Martin R. [Patellar instability: diagnosis and treatment]. *Rev Med Suisse.* 2017 Dec 13;13(587):2164-8. Epub 2017/12/15.

4 Martin R, Jakob RP. Review of K.H.

Pridie (1959) on "A method of resurfacing osteoarthritic knee joints". *J isako.* 2022 Feb;7(1):39-46. DOI: 10.1016/j.jisako.2021.11.001.

5 Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, et al. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009 Oct;37(10):2053-63. DOI: 10.1177/0363546508328414.

6 Migliorini F, Maffulli N, Baroncini A, et al. Autologous matrix-induced chondrogenesis is effective for focal chondral defects of the knee. *Sci Rep.* 2022 Jun 4;12(1):9328. DOI: 10.1038/s41598-022-13591-6.

7 *Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB. Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Dec;25(12):3786-99. DOI: 10.1007/s00167-016-4300-1.

8 *Bentley G, Biant LC, Vijayan S, et al. Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Apr;94(4):504-9. DOI: 10.1302/0301-620x.94b4.27495.

9 Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al.

Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994 Oct 6;331(14):889-95. DOI: 10.1056/nejm199410063311401.

10 Gomoll AH, Probst C, Farr J, et al. Use of a type I/III bilayer collagen membrane decreases reoperation rates for symptomatic hypertrophy after autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med.* 2009 Nov;37 Suppl 1:20s-3s. DOI: 10.1177/0363546509348477.

11 Peterson L, Minas T, Brittberg M, Lindahl A. Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at

two to ten years. J Bone Joint Surg Am. 2003;85-A Suppl 2:17-24. DOI: 10.2106/00004623-200300002-00003.
12 **Angele P, Zellner J, Schröter S, et al. Biological Reconstruction of Localized Full-Thickness Cartilage Defects of the Knee: A Systematic Review of Level 1 Studies with a Minimum Follow-Up of 5 Years. Cartilage. 2022 Oct

15:19476035221129571. DOI: 10.1177/19476035221129571.
13 *Philippe V, Laurent A, Abdel-Sayed P, et al. Human Platelet Lysate as an Alternative to Autologous Serum for Human Chondrocyte Clinical Use. Cartilage. 2021 Dec:19476035211035433. DOI: 10.1177/19476035211035433.
14 Philippe V, Laurent A, Hirt-Burri N,

et al. Retrospective Analysis of Autologous Chondrocyte-Based Cytotherapy Production for Clinical Use: GMP Process-Based Manufacturing Optimization in a Swiss University Hospital. Cells. 2022 Mar;11(6). DOI: 10.3390/cells11061016.
15 Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A. Autologous chondro-

cyte implantation: a long-term follow-up. Am J Sports Med. 2010 Jun;38(6):1117-24. DOI: 10.1177/0363546509357915.

* à lire
** à lire absolument