

Table des matières

1. Introduction.....	3
1.1. L'arthrose du poignet.....	3
1.1.1. Epidémiologie	3
1.1.2. Anatomie et biomécanique du poignet	3
1.1.3. Etiologies et physiopathologie de l'arthrose du poignet	7
1.1.4. Diagnostic Clinique	15
1.1.5. Examens complémentaires.....	16
1.1.6. Prise en charge thérapeutique	23
1.2. Potentialités du Plasma riche en plaquettes dans le traitement de l'arthrose	34
1.2.1. Propriétés physico-chimiques et formulation du PRP	34
1.2.2. Traitement de la pathologie chondrale par PRP	39
1.3. Potentialités du tissu adipeux dans le traitement de l'arthrose	46
1.3.1. Propriétés régénératives du tissu adipeux	46
1.3.2. La Micrograisse	48
1.3.3. Traitement des lésions cartilagineuses par cellules souches isolées du tissu adipeux.....	50
1.3.4. Traitement des lésions cartilagineuses par du tissu adipeux non fractionné.....	56
1.4. Intérêts du mélange « Micrograisse et PRP » dans le traitement de l'arthrose....	59
1.4.1. Propriétés biologiques et mécanisme d'action supposé du mélange « Micrograisse et PRP »..	59
1.4.2. Données préliminaires de caractérisation biologique acquises in vitro sur le mélange « micrograisse et PRP »	62
1.4.3. Traitement des lésions cartilagineuses par l'association de la Micrograisse et du PRP : étude préclinique chez le cheval	71
2. Matériel et Méthodes : Etude de tolérance.....	75
2.1. Plan expérimental.....	75
2.1.1. Critères d'inclusion	75
2.1.2. Critères d'exclusion.....	76
2.1.3. Objectif principal.....	77
2.1.4. Objectif secondaire.....	77
2.1.5. Critère de jugement principal	77
2.1.6. Critères de jugement secondaires	78
2.1.7. Nombre de patients.....	82
2.1.8. Durée de participation.....	82
2.2. Suivi de tolérance, Gestion des évènements indésirables	83

2.3. Protocole opératoire.....	83
2.3.1. Premier temps opératoire : Prélèvement sanguin et prélèvement adipeux	84
2.3.2. Préparation des produits expérimentaux.....	85
2.3.3. Deuxième temps opératoire : Injection intra-articulaire du produit expérimental.....	86
2.3.4. Consignes post-opératoires	87
2.3.5. Caractérisation et contrôle qualité des produits injectés.....	87
2.4. Analyse statistique.....	89
3. Résultats préliminaires de l'étude de tolérance	90
3.1. Patients.....	90
3.1.1. Cas 1.....	90
3.1.2. Cas 2.....	90
3.1.3. Cas 3.....	91
3.2. Qualification des produits injectés.....	92
3.3. Evènements indésirables	93
4. Discussion	94
4.1. Choix du mélange « Micrograisse et PRP ».....	94
4.2. Tolérance et effets indésirables	95
4.3. Efficacité clinique	96
4.4. Régénération cartilagineuse et évaluation IRM.....	99
4.5. Limites	101
5. Conclusion	106
6. Bibliographie	107

1. Introduction

1.1. L'arthrose du poignet

L'arthrose du poignet est une pathologie dégénérative non inflammatoire du cartilage touchant les surfaces articulaires radio-carpiennes et médio-carpiennes.

1.1.1. Epidémiologie

L'arthrose du poignet est l'un des motifs de consultation le plus fréquent en chirurgie de la main. Cependant, parfois longtemps peu ou pas symptomatique, sa prévalence exacte reste inconnue et controversée.

Watson *et al.*, dans une revue systématique de 4000 radiographies du poignet avaient retrouvé des lésions arthrosiques sur un peu plus de 5 % des poignets. Une articulation en contact avec le scaphoïde était impliquée dans 95 % des cas (1).

Van Saase *et al.*, dans une revue systématique de 6585 radiographies du poignet (3019 hommes, 3476 femmes) avaient retrouvé une prévalence de l'arthrose du poignet (au moins de stade 2 selon la classification de Kellgren et Lawrence) de 6,7 % chez les hommes et 4,7 % chez les femmes à l'âge de 50 ans. A l'âge de 65 ans, la prévalence de l'arthrose du poignet atteignait 20,7 % chez l'homme et 13,7 % chez la femme (2).

Plus récemment, Haugen *et al.* ont analysé les radiographies du poignet d'une population de 2301 personnes (1300 femmes et 1001 hommes), âgées en moyenne de 59 ans, à 9 ans d'intervalle. La prévalence de l'arthrose du poignet était de 2,7 % (1,7 % chez les hommes et 1 % chez les femmes). L'incidence cumulative de l'arthrose du poignet, à 9 ans d'intervalle, chez les patients non arthrosiques initialement était de 1,6 % chez les hommes et 0,2 % chez les femmes. Des signes radiologiques d'antécédent de fracture étaient présents chez 17,5 % des patients atteints d'arthrose du poignet (3).

1.1.2. Anatomie et biomécanique du poignet

Le poignet est un véritable complexe articulaire mettant en jeu l'extrémité distale des 2 os de l'avant-bras et les 8 os du carpe. La cohésion de cette articulation est assurée par la

forme des os elle-même mais aussi par un système capsulo-ligamentaire complexe associant des ligaments extrinsèques, qui renforcent la capsule articulaire, et des ligaments intrinsèques qui relient les os du carpe entre eux (4).

La glène radiale présente une inclinaison palmaire et ulnaire avec une fossette scaphoïdienne et une fossette lunarienne. Elle se prolonge en ulnaire par le ligament triangulaire recouvrant distalement la tête ulnaire qui n'est pas directement articulée avec les os du carpe. Ainsi, l'articulation radio-ulnaire distale ne participe pas directement à la biomécanique du carpe. La morphologie osseuse normale de l'extrémité inférieure du radius est décrite par plusieurs critères : l'inclinaison de la glène radiale dans les plans sagittal et frontal, la hauteur de la glène radiale et l'index radio-ulnaire distal (IRUD) ou variance ulnaire. La glène radiale regarde en médial et en palmaire avec une inclinaison radiale médiale de 22° et une inclinaison radiale palmaire de 11° (Figure 1 A et B). La hauteur de la glène radiale est de 11 mm. L'index radio-ulnaire distal est obtenu en traçant deux droites perpendiculaires au grand axe du radius : l'une tangente au versant médial de la ligne de densité articulaire du radius et l'autre tangente au bord distal de la tête ulnaire (Figure 1 C). L'IRUD est positif si cette 2^{ème} ligne est la plus distale : l'ulna est plus long que le radius. L'IRUD est négatif si cette 2^{ème} ligne est la plus proximale : le radius est plus long que l'ulna. La variance ulnaire normale varie entre + 3 mm et - 3 mm (4,5).

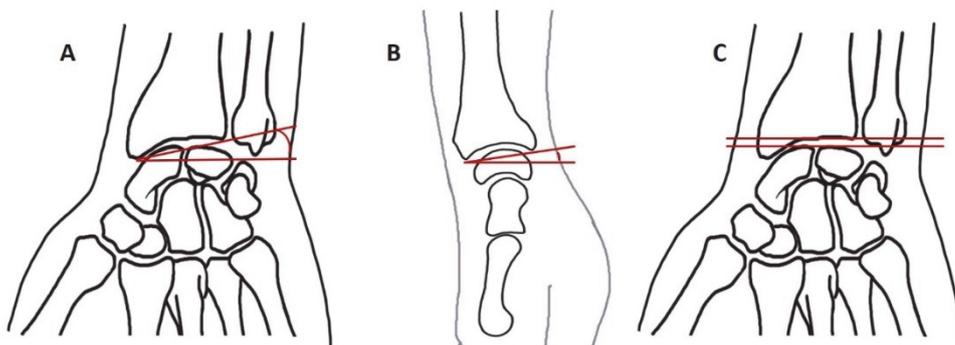


Figure 1 : Schémas du poignet de face (A et C) et de profil (B)

A : Angle permettant de calculer l'inclinaison radiale médiale

B : Angle permettant de calculer l'inclinaison radiale palmaire

C : Axes permettant de calculer l'IRUD (Ici, IRUD légèrement positif)

La première rangée des os du carpe est constituée par 4 os : le scaphoïde, le lunatum, le triquetrum et le pisiforme ; bien que ce dernier ne participe pas à la biomécanique de la première rangée. La deuxième rangée des os du carpe est également constituée par 4 os : le trapèze, le trapézoïde, le capitatum et l'hamatum. La surface articulaire de la deuxième rangée des os du carpe est asymétrique et constituée autour du relief de la tête du capitatum qui représente le centre de rotation des mouvements du poignet en flexion-extension mais aussi en inclinaison ulnaire et radiale (4).

En l'absence de ligaments dorsaux entre l'ulna et le carpe, les ligaments extrinsèques sont divisés en trois groupes : les ligaments radio-carpiens palmaires, les ligaments ulno-carpiens palmaires et les ligaments radio-carpiens et inter-carpiens dorsaux. Les ligaments extrinsèques palmaires radio-carpiens et ulno-carpiens réalisent deux structures en V : un V proximal centré sur le lunatum et un V distal centré sur le capitatum (Figure 2 A). Le ligament radio-carpien dorsal prend son origine sur le bord dorso-ulnaire du radius et s'insère sur le lunatum et le triquetrum (6,7). Le ligament inter-carpien dorsal (LICD), joue un rôle stabilisateur important sur le scaphoïde et le lunatum et prévient le DISI (dorsal intercalated segment instability) (Figure 2 B) (6,7).

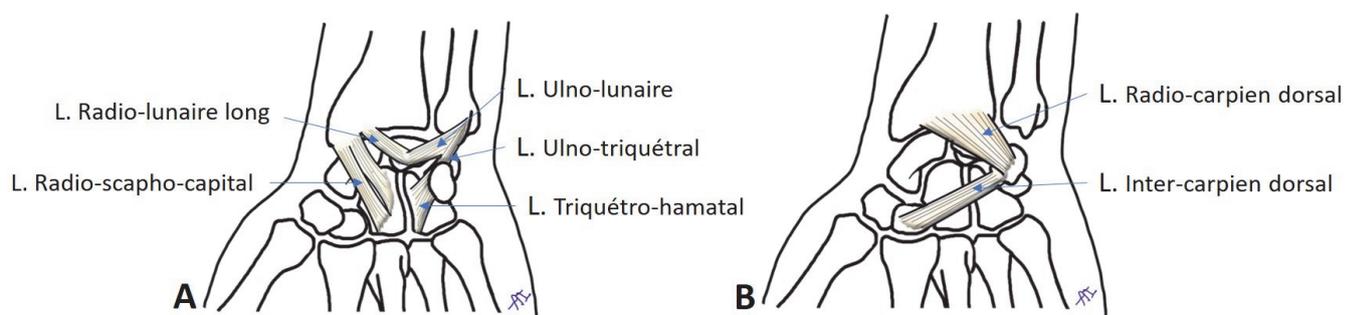


Figure 2 : Schémas des principaux ligaments extrinsèques du poignet

A : Ligaments extrinsèques palmaires formant 2 structures en V (V proximal et V distal)

B : Ligaments extrinsèques dorsaux

Jusqu'à sept ligaments intrinsèques en relation étroite avec le scaphoïde et/ou le lunatum ont été identifiés. Les principaux sont le ligament scapho-lunaire (LSL) (Figure 3 A) et le ligament luno-triquétal (LLT) (Figure 3 B) qui assurent à la fois la stabilité de la première rangée des os du carpe et la transmission des forces et des mouvements de l'un à l'autre des os qui la composent, la rendant ainsi déformable et mobile (8). En effet, l'angle scapho-lunaire,

mesuré sur une radiographie de profil, peut varier physiologiquement entre 30 et 60°. Les os de la deuxième rangée du carpe, également unis par des ligaments intrinsèques, ne présentent quant à eux que très peu de mobilité et se comportent comme un « bloc osseux » (4).

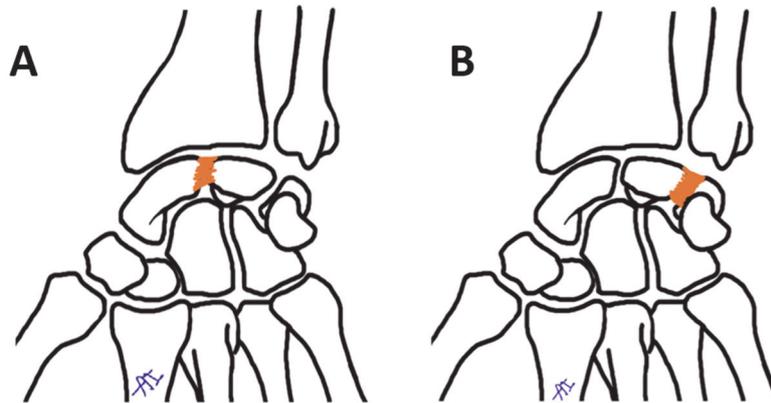


Figure 3 : Schémas des principaux ligaments intrinsèques

A : Ligament scapho-lunaire

B : Ligament luno-triquétral

Les os du carpe ne reçoivent pas d'insertion tendineuse. Leurs mouvements sont imposés par des forces de compression qui mobilisent d'abord la deuxième rangée, puis indirectement la première rangée. Du fait de sa forme et de sa localisation, le scaphoïde se place en flexion en réponse à toute force de compression axiale appliquée sur le poignet. La forme de l'articulation triquetro-hamatale entraîne la mise en extension du triquetrum lorsque ce dernier est soumis à des forces de compression axiale. Le lunatum est pris entre deux forces opposées : une force de flexion par l'intermédiaire du scaphoïde sur son versant radial et une force d'extension par l'intermédiaire du triquetrum sur son versant ulnaire (4).

La rupture du LSL lorsqu'elle est associée à d'autres lésions ligamentaires intrinsèques et extrinsèques est responsable d'une dissociation entre le scaphoïde et le bloc triquetrolunaire. Le lunatum n'est plus soumis qu'aux contraintes exercées par le triquetrum et se place en extension ou DISI (dorsal intercalated segment instability) alors que le scaphoïde se positionne en flexion (Figure 4 B). La rupture du LLT est responsable d'une dissociation entre le triquetrum et le bloc scapho-lunaire. Le lunatum n'est plus soumis qu'aux contraintes exercées par le scaphoïde et se place en flexion ou VISI (volar intercalated segment instability) (Figure 4 C) (8).

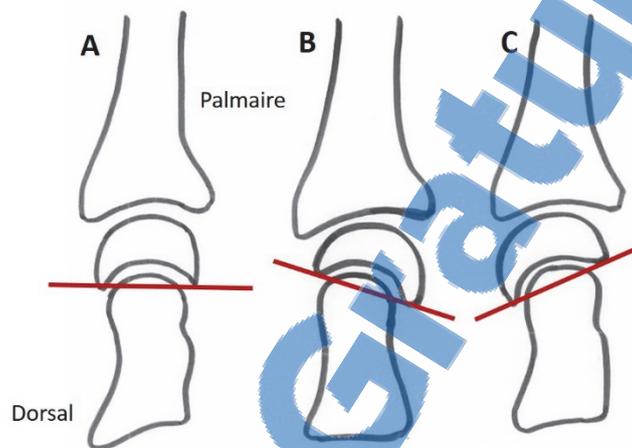


Figure 4 : Schémas du poignet de profil

- A : Poignet normal
- B : Désaxation du lunatum en DISI
- C : Désaxation du lunatum en VISI

1.1.3. Etiologies et physiopathologie de l'arthrose du poignet

L'arthrose du poignet est d'origine acquise et post-traumatique dans plus de 90% des cas, majoritairement dans les suites de fractures du radius distal, d'entorses scapho-lunaires ou de pseudarthroses du scaphoïde. Plus rarement, l'arthrose du poignet peut être, séquelle d'une nécrose avasculaire d'un os du carpe (Maladie de Preiser ou de Kienbock) ou congénitale (Maladie de Madelung). Les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, chondrocalcinose) peuvent également aboutir à long terme à une destruction articulaire semblable aux lésions arthrosiques avancées. La physiopathologie de l'arthrose du poignet et son évolution diffèrent en fonction de son étiologie.

1.1.3.1. Etiologies post-traumatiques

✓ *Instabilité scapho-lunaire*

L'arthrose secondaire à l'instabilité scapho-lunaire est la plus fréquente des arthroses du poignet. Le délai d'apparition des lésions arthrosiques secondaires varie de 5 à 10 ans.

La flexion du scaphoïde secondaire à la dissociation scapho-lunaire est associée à une translation de celui-ci vers la berge dorso-radiale du radius. Il en résulte une augmentation des pressions radio-scaphoïdiennes expliquant la survenue d'une arthrose radio-scaphoïdienne secondaire. Dans un second temps, la bascule en extension du lunatum, qui n'est plus soumis qu'aux contraintes d'extension imposées par le triquetrum (DISI), s'associe à une translation radiale et une supination de l'ensemble scaphoïde-deuxième rangée du carpe ainsi qu'à une subluxation du pôle proximal du scaphoïde. Le décentrage capito-lunaire qui en résulte est responsable de l'apparition des lésions arthrosiques capito-lunaires (8,9). L'articulation radio-lunaire est généralement préservée, mais il est possible d'observer à long terme des lésions arthrosiques radio-lunaires selon certains auteurs (10).

L'évolution arthrosique secondaire à la dissociation scapho-lunaire est décrite sous l'appellation « Scapho-lunate advanced collapse » ou « SLAC wrist » (1) et évolue en 4 stades selon la classification de Watson modifiée intégrant les lésions arthrosiques radio-lunaires (Tableau 1) (11).

Stades	Atteintes articulaires
Stade I	Arthrose stylo-scaphoïdienne associée à une arthrose entre la partie postérieure de la glène radiale et le sommet du scaphoïde
Stade II	Arthrose radio-scaphoïdienne : lésions dégénératives de toute la surface entre le radius et le scaphoïde
Stade III A	Arthrose radio-scaphoïdienne et capito-lunaire (Figure 5)
Stade III B	Arthrose radio-scaphoïdienne, capito-lunaire et lésions de chondromalacie au niveau de la fossette lunarienne
Stade IV	Arthrose radio-scaphoïdienne, capito-lunaire et radio-lunarienne

Tableau 1 : SLAC wrist, Classification de Watson modifiée

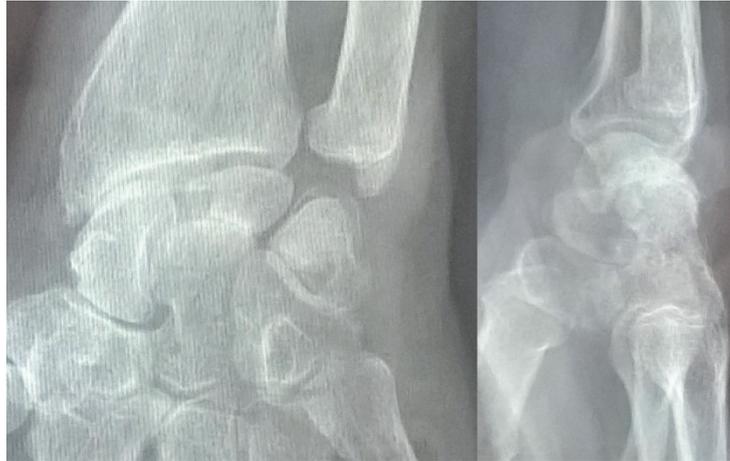


Figure 5 : Radiographies de face et de profil d'un SLAC III A :
 Arthrose radio-scaphoïdienne et capito-lunaire,
 Désaxation en DISI sur la radiographie de profil

✓ *Pseudarthrose du scaphoïde*

L'évolution arthrosique secondaire à la pseudarthrose d'une fracture du scaphoïde est inéluctable même si elle reste parfois asymptomatique pendant de nombreuses années. Le délai d'apparition des lésions arthrosiques est en moyenne de 5 à 10 ans (12).

Du fait du foyer de pseudarthrose, le pôle distal du scaphoïde se place en flexion tandis que le pôle proximal du scaphoïde est toujours contraint par les forces d'extension du triquetrum et du lunatum par l'intermédiaire du ligament scapho-lunaire. L'instabilité rotatoire du pôle distal du scaphoïde entraîne l'apparition de lésions arthrosiques, d'abord scapho-styloïdiennes puis scapho-capitales. La perte de congruence entre le pôle proximal du scaphoïde et la fossette scaphoïdienne du radius génère des lésions arthrosiques radio-scaphoïdiennes. Enfin, de même que dans le SLAC wrist, la bascule en extension du lunatum (DISI), qui n'est plus soumis qu'aux contraintes d'extension imposées par le triquetrum, s'associe à une translation radiale et une supination de l'ensemble scaphoïde-deuxième rangée du carpe, expliquant l'apparition d'une arthrose luno-capitale (8,9).

L'évolution arthrosique secondaire à la pseudarthrose du d'une fracture du scaphoïde est décrite sous l'appellation « Scaphoid non-union advanced collapse » ou « SNAC wrist » et évolue en 3 stades (Tableau 2).

Stades	Atteintes articulaires
Stade I	Arthrose scapho-styloïdienne
Stade II	Arthrose radio-scaphoïdienne et scapho-capitale
Stade III	Arthrose radio-scaphoïdienne, scapho-capitale et luno-capitale (Figure 6)

Tableau 2 : Classification des SNAC wrists

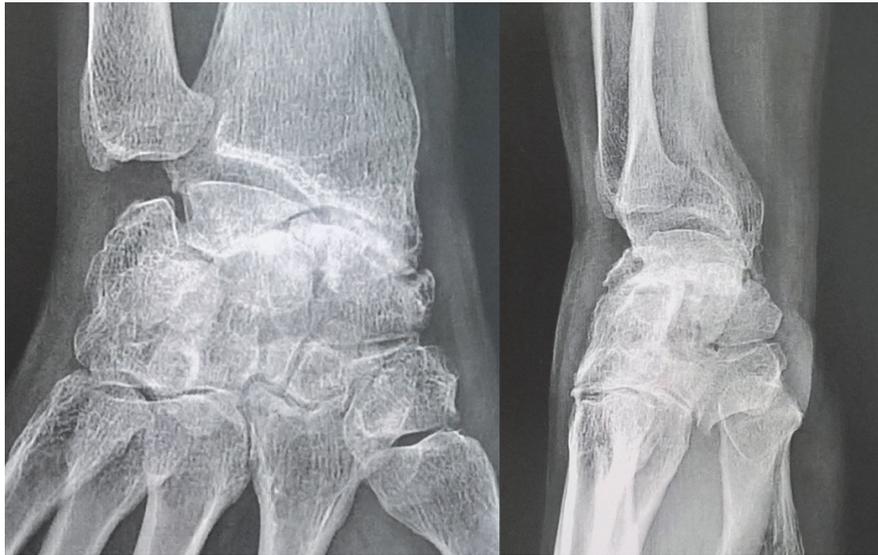


Figure 6 : Radiographies de face et de profil d'un SNAC III :
Arthrose radio-scaphoïdienne, scapho-capitale et luno-capitale
Désaxation en DISI sur la radiographie de profil

✓ *Cals vicieux du radius distal*

Un cal vicieux peut être intra-articulaire et/ou extra-articulaire et apparaît lorsque la fracture consolide avec un alignement imparfait, une incongruence articulaire ou une diminution de hauteur du radius.

Les cals vicieux articulaires du radius distal sont responsables d'une « marche d'escalier » sur la surface articulaire du radius et sont rapidement associés à une arthrose radio-carpienne (4). Une étude sur 43 patients ayant eu une fracture articulaire du radius distal retrouve une arthrose radiographique chez 65 % des patients à 5 ans du traumatisme, quel que soit le type de traitement. Une arthrose radiographique est retrouvée chez 91 % des patients ayant

consolidé avec une réduction insuffisante du foyer de fracture contre 11 % chez les patients ayant consolidé avec une réduction satisfaisante du foyer de fracture (13). Une marche d'escalier de plus de 2 mm sur la surface articulaire du radius est associée à un développement accéléré de lésions arthrosiques post traumatiques (13,14). Une augmentation de la profondeur de la cavité articulaire et/ou de la distance antéro-postérieure du radius distal dues à un cal vicieux intra-articulaire sans « marche d'escalier » sont également des facteurs prédisposant le développement d'une arthrose radio-carpienne (15) (Figure 7).

Cependant, les cals vicieux extra-articulaires du radius distal peuvent également être responsables du développement d'une arthrose radio-carpienne et medio-carpienne. La modification de l'orientation de la glène radiale entraîne une bascule de la première rangée des os du carpe (Figure 7). Cette désaxation carpienne peut, à long terme, être responsable d'une arthrose par modification des pressions intra-carpiennes et détente des structures ligamentaires (5). Par exemple, un cal vicieux entraînant une rétroversion de la glène radiale est responsable d'une flexion dorsale de la première rangée du carpe positionnant le lunatum en DISI et entraînant à long terme une arthrose luno-capitale (5,9,16).

Un cal vicieux du radius entraîne généralement une diminution de la hauteur radiale et peut ainsi altérer la variance ulnaire vers un IRUD positif ou « ulna long ». Un IRUD supérieur à 3 mm peut entraîner un conflit ulno-carpien douloureux (5). Enfin un cal vicieux du radius peut également altérer la congruence de l'articulation radio-ulnaire distale et être responsable de douleurs chroniques du poignet lors des mouvements de pronosupination et d'une dégénérescence arthrosique (5).

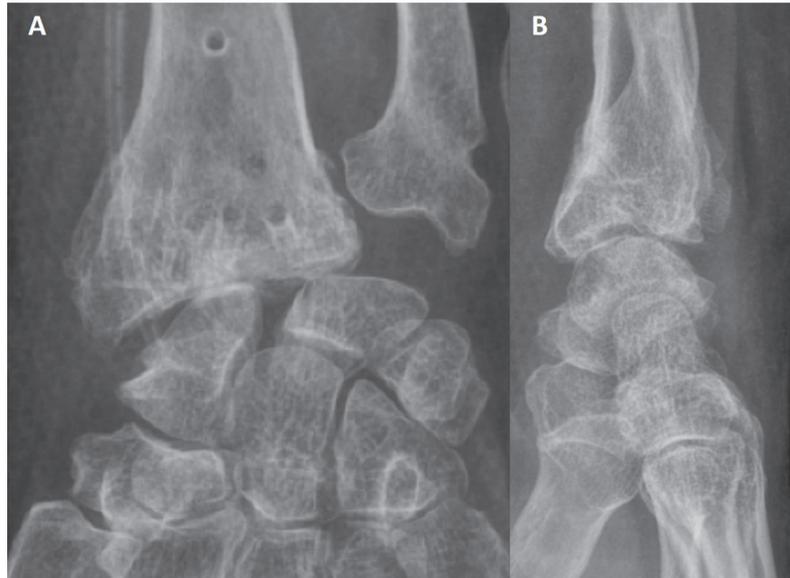


Figure 7 : Radiographies d'une arthrose secondaire à un cal vicieux intra-articulaire du radius distal

A : Radiographie de Face : Cal vicieux intra-articulaire responsable d'une arthrose radio-carpienne, diastasis scapho-lunaire associé.

B : Radiographie de Profil : Rétroversion de la glène radiale, Désaxation du lunatum en DISI, « Marche d'escalier » intra-articulaire.

1.1.3.2. Etiologies non traumatiques

✓ *Maladie de Kienböck*

La maladie de Kienböck est une nécrose avasculaire du lunatum. Elle affecte le plus souvent les hommes jeunes entre 20 et 40 ans. L'étiopathogénie de la maladie de Kienböck est encore mal élucidée aujourd'hui. Plusieurs facteurs prédisposants rentrent cependant en jeu : un ulna court, une forte inclinaison de la fossette radiale, une variation anatomique vasculaire ou osseuse du lunatum ou encore l'exposition à des microtraumatismes répétés. L'évolution de la maladie de Kienböck aboutit à l'effondrement du lunatum, un collapsus carpien et une arthrose péri-lunaire (17).

Lichtman a proposé une classification en 4 stades pour décrire l'histoire naturelle de la maladie de Kienböck (18) (Tableau 3).

Stades	Atteintes articulaires
Stade I	Pré-radiologique : Radiographies normales, œdème osseux visible sur l'IRM (hyper-signal en T2)
Stade II	Sclérose ± fractures sans effondrement du lunatum, condensation du lunatum sur les radiographies
Stade III A	Effondrement du lunatum mais sans collapsus carpien
Stade III B	Effondrement du lunatum avec collapsus carpien (flexion du scaphoïde et migration proximale du capitatum)
Stade IV	Lésions dégénératives arthrosiques péri-lunaires

Tableau 3 : Classification de Lichtman de la maladie de Kienböck

✓ *Maladie de Preiser*

La maladie de Preiser est une nécrose avasculaire progressive du scaphoïde sans fracture préexistante. De même que pour la maladie de Kienböck, l'étiopathogénie de la maladie de Preiser met en jeu des facteurs favorisants anatomiques, vasculaires et traumatiques. La nécrose du scaphoïde aboutit à un effondrement structural, un collapsus carpien et une arthrose péri-scaphoïdienne (19).

✓ *Chondrocalcinose*

La chondrocalcinose articulaire est une arthrite microcristalline due à la précipitation de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les interlignes articulaires, les fibrocartilages et les cartilages hyalins. L'atteinte articulaire arthrosique du poignet se manifeste chez le sujet âgé, après une longue histoire de crises douloureuses aiguës entrecoupées de périodes d'accalmie, par un poignet déformé et épaissi, particulièrement sur son bord radial (synovite localisée et corps étrangers) (20). Radiologiquement, il s'agit d'un véritable collapsus carpien. La ressemblance avec l'évolution radiologique des dissociations scapho-lunaires (SLAC) et des pseudarthroses du scaphoïde (SNAC) a fait introduire la notion de « Scaphoid Chondrocalcinosis Advanced Collapse » ou « SCAC wrist » caractérisé par une évolution en 4 stades (21) (Tableau 4).

Stades	Atteintes articulaires
Stade I	Pincement de l'interligne radio-scaphoïdien
Stade II	Arthrose radio-scaphoïdienne et luno-capitale, verticalisation du scaphoïde
Stade III	Arthrose radio-scaphoïdienne et médio-carpienne avec incrustation du scaphoïde dans le radius et collapsus carpien (DISI majeur)
Stade IV	Destruction articulaire de l'ensemble des articulations du carpe y compris l'articulation radio-lunaire

Tableau 4 : Classification des SCAC wrists

Plusieurs critères caractéristiques différencient cependant le SCAC des SLAC et SNAC : l'existence de dépôts calciques caractéristiques dans le TFCC, l'aspect vertical du scaphoïde parfois incrusté dans la surface articulaire du radius y créant une empreinte arrondie en dôme, l'absence de véritable diastasis scapho-lunaire mais plutôt un aspect de marche d'escalier provoqué par l'ascension isolée du scaphoïde ou encore l'atteinte associée de la scapho-trapézienne sans atteinte de la trapézo-métacarpienne (9,20).

✓ *Polyarthrite rhumatoïde*

Après des années d'évolution, la synovite proliférative de la polyarthrite rhumatoïde peut provoquer un collapsus et une perte de hauteur majeure du carpe par rupture ligamentaire, par usure ou par fracture des os du poignet aussi bien au niveau radio-carpien que médio-carpien (9).

✓ *Maladie de Madelung*

La maladie de Madelung est une malformation congénitale rare du poignet, habituellement détectée chez la jeune fille à l'adolescence. Souvent bilatérale, la maladie de Madelung est une dyschondroplasie primitive du radius distal caractérisée par une agénésie de l'épiphyse interne/ulnaire et palmaire du radius. Un ligament anormal unissant le pôle proximal du lunatum et le cortex palmaire et dorsal du radius suspendant le lunatum et interférant avec le processus de croissance locale jouerait également un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie de Madelung (22). Cette agénésie de l'épiphyse antéro-interne

du radius se traduit par une verticalisation et une antéversion anormales de la glène radiale, un radius court et incurvé, un lunatum suspendu en proximal dans l'espace interosseux par le ligament de Vickers. Ces anomalies morphologiques osseuses et articulaires aboutissent à une subluxation antérieure du carpe et une disjonction radio-ulnaire distale. Plusieurs traitements chirurgicaux visant à corriger de manière anatomique la malposition épiphysaire à l'adolescence, puis à corriger la verticalisation anormale de la glène radiale et/ou la proéminence excessive de la tête ulnaire à l'âge adulte (23) peuvent être proposés. L'incongruence articulaire radio-carpienne, ulno-carpienne et radio-ulnaire distale liée à cette pathologie malformative entraîne une dégénérescence prématurée du cartilage du poignet et une arthrose précoce dont le traitement ne pourra plus être que palliatif (11).

1.1.4. Diagnostic Clinique

Le tableau clinique de l'arthrose du poignet comprend classiquement des douleurs mécaniques, une limitation de la mobilité et une perte de force. Classiquement, cette symptomatologie clinique s'installe progressivement au fil des années, plus ou moins rythmée par des poussées d'aggravation. Cependant une apparition ou une aggravation brutale d'un tableau clinique peu ou pas symptomatique peut être déclenchée par un traumatisme ou une « sur-sollicitation » de l'articulation (SNAC et SLAC wrist) (11,24,25).

Les douleurs sont de rythme mécanique le plus souvent, calmées par la mise au repos de l'articulation. L'existence de poussées inflammatoires doit faire évoquer un rhumatisme microcristallin (chondrocalcinose) ou inflammatoire.

Les symptômes précédents peuvent être associés à des épisodes de gonflements articulaires en rapport avec la formation d'ostéophytes et la synovite articulaire (24).

L'évolution finale se fait vers la raideur et la déformation du poignet responsables d'une impotence fonctionnelle invalidante.

1.1.5. Examens complémentaires

1.1.5.1. Radiographies standards

Les radiographies standards du poignet de face et de profil stricts (alignement de l'axe du troisième métacarpien sur l'axe du radius), en position de pronosupination neutre, sont les premières investigations radiologiques à réaliser dans le bilan d'une arthrose du poignet. Elles permettent d'apprécier l'étendue de l'arthrose et le plus souvent de déterminer sa cause.

L'arthrose du poignet est caractérisée radiologiquement par :

- Un pincement des interlignes articulaires (radio-styloïdien et/ou radio-scaphoïdien et/ou scapho-capital et/ou luno-capital et/ou radio-lunarien)
- Des géodes cerclées de sclérose sous-chondrale
- Des ostéophytes
- Une déformation des extrémités osseuses à un stade avancé.

Elle peut être radio-carpienne et/ou intra-carpienne.

Les radiographies standards permettent de classer l'arthrose en 5 stades évolutifs selon la classification générale de la pathologie arthrosique de Kellgren et Lawrence (26,27):

- Grade 0 : Absence d'arthrose
- Grade 1 : Douteux : Ostéophyte minime de signification douteuse
- Grade 2 : Minime : Ostéophyte certain, respect de l'interligne articulaire
- Grade 3 : Modéré : Diminution modérée de l'interligne articulaire
- Grade 4 : Sévère : Important pincement articulaire, avec sclérose de l'os sous-chondral.

Les clichés de face et de profil permettent d'analyser l'orientation et la hauteur de la glène radiale dans les plans frontal et sagittal, l'index radio-ulnaire distal et la morphologie de l'articulation radio-ulnaire distale. Un index radio-ulnaire positif et une horizontalisation de la glène radiale dans les plans frontal et sagittal peuvent témoigner d'un cal vicieux extra ou intra-articulaire de l'extrémité inférieure du radius. Une « marche d'escalier » intra-articulaire témoigne d'un cal vicieux intra-articulaire. Une incongruence radio-ulnaire distale peut être une séquelle d'une fracture de l'extrémité inférieure du radius incorrectement réduite (24).

Le cliché de face permet d'analyser les trois courbes de Gilula, qui suivent la convexité harmonieuse des pôles supérieurs et inférieurs de la première rangée et du pôle supérieur de la deuxième rangée (Figure 8). Tout décroché d'une des lignes de Gilula doit faire évoquer une anomalie positionnelle statique d'un os du carpe (28). Il peut s'agir d'un foyer de pseudarthrose du scaphoïde, d'une nécrose d'un os du carpe (Maladies de Kienböck ou Preiser), d'une incrustation radiale du scaphoïde (SCAC) ou d'une ascension du lunatum (Maladie de Madelung). La hauteur globale du carpe est mesurée par l'indice de Youm et Mc Murtry qui est le rapport de la hauteur du carpe (H_C) sur la hauteur du troisième métacarpien (H_{M3}) (Figure 8). Il est en moyenne de $0,54 \pm 0,03$ mm (29). Une diminution de la hauteur du carpe témoigne d'un collapsus carpien avancé.

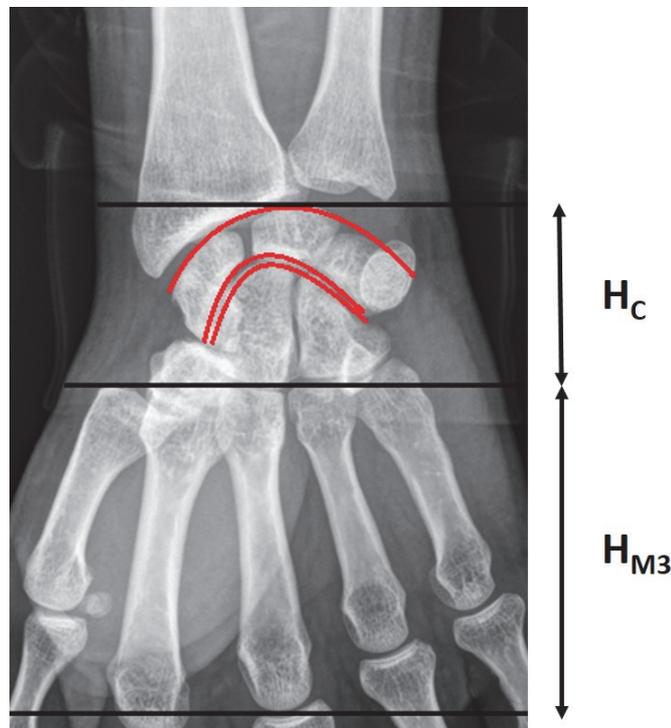


Figure 8 : Radiographie de face d'un poignet normal : Courbes de Gilula et méthode de mesure de l'indice de Youm et Mc Murtry (H_C/H_{M3})

Le cliché de face permet aussi de détecter un écart anormal entre les os de la première rangée du carpe (diastasis) témoignant d'une instabilité scapho-lunaire ou luno-triquetrale (Figure 9). La forme et l'orientation du scaphoïde et du lunatum sur le cliché de face permet également de détecter un collapsus carpien. En position neutre, le scaphoïde doit être en position d'inclinaison intermédiaire à 45° de bascule et le lunatum de forme quadrangulaire doit être

en position d'alignement de sa corne antérieure sur sa corne postérieure. Une horizontalisation/flexion du scaphoïde expose sa face inférieure arrondie et donne le « signe de l'anneau » (Figure 9). Une extension du lunatum expose sa corne antérieure qui devient plus distale et donne un aspect quadrangulaire sur le cliché de face. Cet aspect est observé dans les instabilités avec désaxation en DISI. Une flexion du lunatum expose sa corne postérieure qui devient plus distale et donne un aspect triangulaire sur le cliché de face. Cet aspect est observé dans les instabilités avec désaxation en VISI (4).

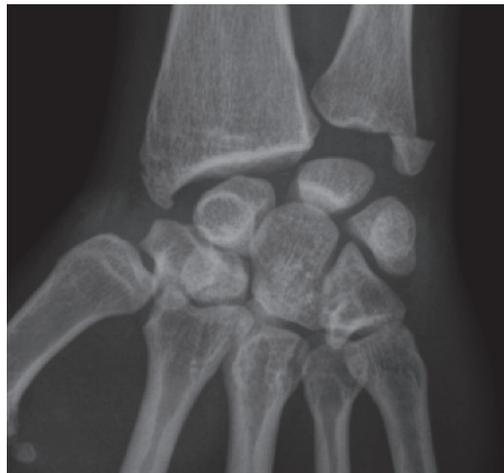


Figure 9 : Radiographie du poignet de face :

Flexion du scaphoïde : Signe de l'anneau

Rupture du ligament SL : Diastasis scapho-lunaire

Index radio-ulnaire négatif : Disjonction radio-ulnaire distale

Translation ulnaire du carpe

Fracture de la styloïde ulnaire

Le cliché de profil strict permet de mesurer l'angle scapho-lunaire et l'angle radio-lunaire et ainsi de rechercher une instabilité scapho-lunaire et un collapsus carpien.

- L'angle scapho-lunaire mesure l'angle entre l'axe du scaphoïde et la perpendiculaire à la tangente aux deux cornes du lunatum et doit être compris entre 30 et 60°. Une modification de cet angle témoigne d'une dissociation scapho-lunaire (Figure 10).



Figure 10 : Axes permettant de mesurer l'angle scapho-lunaire. Ici l'angle scapho-lunaire mesure 50°.

- L'angle radio-lunaire mesure l'angle entre la perpendiculaire à la tangente aux deux cornes du lunatum et l'axe du radius. Il est proche de 0° ($\pm 10^\circ$) en position neutre (30). Un angle radio-lunaire ouvert en avant (c'est-à-dire lorsque le lunatum regarde en arrière) témoigne d'une instabilité avec désaxation en DISI. Un angle radio-lunaire ouvert en arrière (c'est-à-dire lorsque le lunatum regarde en avant) témoigne d'une instabilité avec désaxation en VISI (4) (Figure 11).

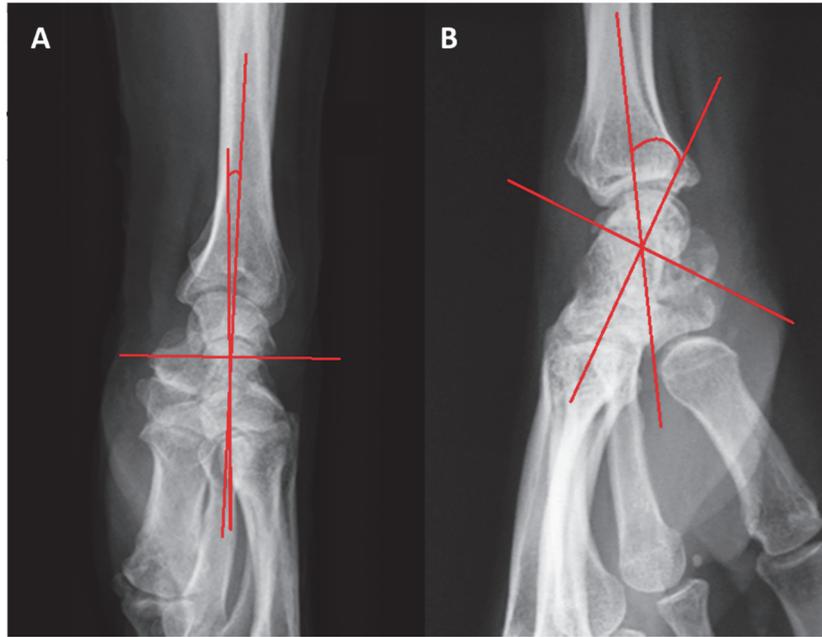


Figure 11 : Axes permettant de mesurer l'angle radio-lunaire.

A : Angle radio-lunaire normal (4°)

B : Angle radio-lunaire ouvert en avant : Instabilité avec désaxation en DISI

Au stade d'arthrose avérée, l'instabilité du carpe est statique et ne nécessite donc pas de clichés « dynamiques » en inclinaison radiale ou ulnaire ou en supination poing fermé pour être démasquée.

Cependant, la classification des « SLAC/SNAC wrists » basée sur l'interprétation des radiographies standards est souvent insuffisante et a montré une reproductibilité intra-observateur et inter-observateur de faible niveau (31,32).

1.1.5.2. Arthroscanner

L'arthroscanner permet d'évaluer l'atteinte cartilagineuse radiocarpienne et l'éventuelle évolution arthrosique intra-carpienne associée de manière plus précise, plus précoce et plus complète que les radiographies standards. En effet, l'injection intra-articulaire de produit de contraste permet d'analyser avec précision les espaces articulaires radio-carpieus et medio-carpieus. La sensibilité et la spécificité de l'arthroscanner est supérieure à celle des radiographies standards (32,33). Cependant, si la classification des lésions cartilagineuses basée sur l'interprétation de l'arthroscanner présente une reproductibilité

intra-observateur satisfaisante, la reproductibilité inter-observateur reste controversée (32,33).

L'injection intra-articulaire de produit de contraste permet également d'identifier une rupture des ligaments interosseux, scapho-lunaire ou luno-pyramidal, par un passage anormal de produit de contraste dans l'espace interosseux scapho-lunaire ou luno-pyramidal (Figure 12). Un passage du produit de contraste vers l'articulation radio-ulnaire distale témoigne d'une atteinte du ligament triangulaire du carpe (34).

L'arthroscanner est le gold-standard pour l'évaluation des lésions cartilagineuses et ligamentaires du poignet arthrosique (34).

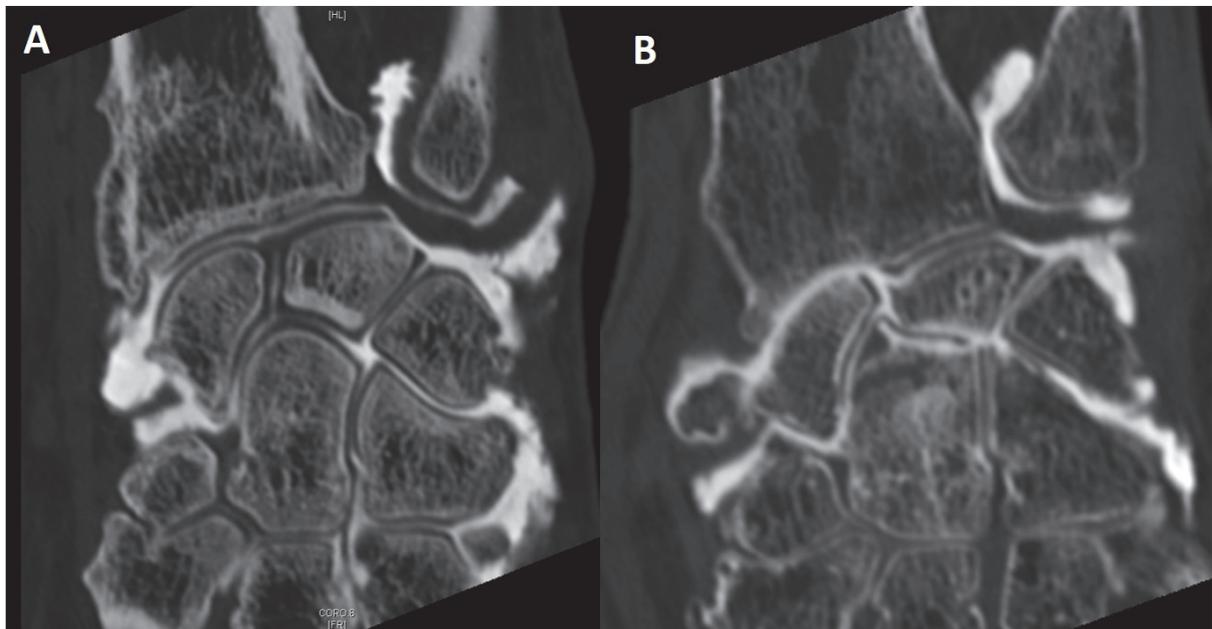


Figure 12 : Arthroscanner du poignet et lésions des ligaments interosseux

A : Absence de passage du produit de contraste dans l'espace interosseux scapho-lunaire : Ligament scapho-lunaire intact

B : Passe du produit de contraste dans l'espace interosseux scapho-lunaire : Rupture du ligament scapho-lunaire

1.1.5.3. IRM et ArthroIRM

L'IRM, malgré sa qualité et sa précision pour l'étude des parties molles, a une sensibilité insuffisante pour la détection des lésions ligamentaires scapho-lunaires et lunotriquetrales ; inférieure à 50 % pour l'IRM 1,5 Tesla et d'environ 75 % pour l'IRM 3 Tesla (35,36).

L'arthroIRM, basée sur le même principe que l'arthroscanner (injection intra-articulaire de gadolinium), mais non irradiante, présente quant à elle une sensibilité proche de 100 % et une spécificité très satisfaisante pour la détection des lésions ligamentaires interosseuses (35,37).

L'IRM permet cependant une analyse plus fine des lésions cartilagineuses, non plus évaluées indirectement par l'espace entre les cartilages de deux os opposés comme en radiographie conventionnelle, en arthroscanner ou en arthroIRM, mais par une véritable représentation 3D de l'articulation dans son ensemble. Contrairement au genou dans lequel les surfaces articulaires sont volumineuses et l'analyse des lésions cartilagineuses est aisée en IRM 1,5T standard, les cartilages articulaires des os du poignet par leur multiplicité et leur taille réduite sont beaucoup plus difficiles à étudier (37). Plusieurs études ont montré que les explorations IRM réalisées à plus haut champ magnétique (3T) permettent d'obtenir une meilleure résolution, un meilleur rapport signal/bruit et une identification plus précise des structures anatomiques au niveau du poignet, notamment du cartilage (38–42) (Figure 13).



Figure 13 : Image du poignet (SLAC 3) obtenue par IMR 3T haute résolution

Séquence T2 mapping

Coupe frontale

1.1.6. Prise en charge thérapeutique

1.1.6.1. Traitement médical

Les moyens thérapeutiques de première intention sont symptomatiques (antalgiques, anti-inflammatoires-non-stéroïdiens, orthèses...) mais leur efficacité est rapidement limitée avec l'évolution de la maladie arthrosique (11,25,43,44).

Les traitements par injections intra-articulaires de corticoïdes ou d'acide hyaluronique, largement utilisés pour le traitement de la gonarthrose, ont très peu été étudiés pour le traitement de l'arthrose du poignet. Aucune étude comparative rapportant les résultats de l'injection intra-articulaire de corticoïdes versus acide hyaluronique et/ou versus placebo dans le poignet n'a été retrouvée dans la littérature. Par ailleurs l'efficacité de l'injection de corticoïdes ou d'acide hyaluronique dans les autres articulations de la main (trapézo-métacarpienne, inter-phalangienne...) est très controversée (45–47).

1.1.6.2. Traitement chirurgical

En cas d'échec du traitement médical, les options thérapeutiques de seconde intention sont chirurgicales. L'objectif principal du traitement chirurgical est de soulager la douleur, en préservant si possible la force et la mobilité ainsi qu'en limitant la durée d'invalidité post-opératoire.

Malheureusement, en dehors de la dénervation du poignet, les alternatives chirurgicales sont des interventions lourdes et invasives qui ne préservent qu'en partie la fonction du poignet, nécessitent une rééducation post-opératoire longue et intensive et entraînent une période d'invalidité prolongée (48,49).

✓ *Dénervation totale du poignet*

La dénervation totale du poignet est souvent la première intervention proposée du fait de sa simplicité et particulièrement si la mobilité du poignet est conservée. Il s'agit d'une neurotomie sélective des rameaux nerveux articulaires décrite pour la première fois en 1966 par Wilhem *et al.* (50). Une ou deux incisions palmaires permettent de réaliser une

adventicectomy et une résection des veines commitantes des artères ulnaire et radiale ainsi qu'une section des deux branches terminales du nerf cutané latéral de l'avant-bras et du nerf radial qui accompagnent l'artère radiale. La dissection et le décollement du rameau cutané palmaire du nerf médian, de la branche sensitive du nerf radial (par l'incision palmaire) et de la branche cutanée dorsale du nerf ulnaire (par une incision distale dorso-ulnaire) permettent de sectionner toutes leurs branches à destinée capsulaire. La coagulation de toutes les parties molles qui limitent distalement l'insertion du muscle carré pronateur permet de sectionner toutes les branches capsulaires terminales du nerf interosseux antérieur. Une incision dorsale en regard du tubercule de Lister permet la coagulation ± la résection du nerf interosseux postérieur sur 2 cm (51,52).

La technique peut varier selon les auteurs. Certains décrivent la coagulation du nerf interosseux antérieur par voie dorsale à travers la membrane interosseuse (53), d'autres réalisent deux incisions supplémentaires à la base des premier et deuxième espaces interosseux dorsaux pour coaguler des branches sensibles récurrentes (50,53,54). L'adventicectomy de l'artère ulnaire et la dissection du rameau cutané palmaire du nerf médian ne sont pas toujours décrites dans la technique chirurgicale (53,54). Certains auteurs proposent une dénervation partielle du poignet par résection des nerfs interosseux antérieur et postérieur uniquement (55,56) ; mais il semblerait que ses résultats fonctionnels soient inférieurs à ceux de la dénervation totale (57).

La dénervation totale du poignet permet, par une technique chirurgicale peu invasive et non enraidissante, de soulager la douleur tout en conservant l'anatomie et la fonction restante du poignet (force et mobilité). Elle ne coupe pas les ponts à une intervention ultérieure. Cependant, elle est inefficace dans un quart à plus d'un tiers des cas selon les séries (53,58). En effet, Fuchsberger *et al.* ont étudié les résultats à long terme (suivi moyen de 12,23 ans) des dénervations totales du poignet chez 206 patients : 32,3 % des patients n'ont pas été soulagés de leurs douleurs après dénervation, 67,7 % des patients ont été soulagés de leurs symptômes douloureux. Parmi eux, 44 % ont été soulagés de manière prolongée jusqu'à aujourd'hui et 56 % ont été soulagés de manière temporaire pour une durée moyenne de 3ans. Le DASH score moyen à 12 ans de recul était de 29,2 (53). Schweitzer *et al.*, dans une étude rétrospective sur 71 dénervations totales du poignet, retrouvent une disparition complète des douleurs chez 45 % des patients, une douleur persistante minime chez 19,7 %

des patients, une douleur persistante modérée chez 28,1 % des patients et une douleur persistante importante chez 21,1 % des patients après l'intervention (54). Bragasilva *et al.*, sur une population de 49 patients opérés, retrouvent une amélioration clinique des douleurs chez 80 % \pm 4 % des patients à partir de 1 an post-opératoire. Cette amélioration clinique est stable jusqu'à la troisième année post-opératoire. Par ailleurs, la force du poignet était significativement améliorée : en moyenne 69 % par rapport au côté controlatéral en post opératoire contre 43 % en pré-opératoire (52).

✓ *Résection de la première rangée des os du carpe*

La résection de la première rangée des os du carpe consiste à réséquer les 3 os de la première rangée à l'exception du pisiforme. Elle est réalisable seulement si le cartilage de la fossette lunarienne du radius et le cartilage du capitatum sont préservés. Elle est donc contre-indiquée pour les SLAC/SNAC wrists à partir du stade 3.

La technique chirurgicale à ciel ouvert par voie dorsale est la plus souvent utilisée. L'incision peut être longitudinale ou transversale. L'ouverture du rétinaculum des extenseurs est réalisée en regard du troisième ou du quatrième compartiment. La dénervation de la capsule dorsale par résection du nerf interosseux postérieur est systématiquement réalisée dans le même temps opératoire. Les os de la première rangée du carpe sont exposés par une incision capsulaire en triangulaire ou quadrangulaire à base radiale. La tête du capitatum est inspectée afin de confirmer l'absence d'atteinte cartilagineuse contre-indiquant l'intervention. Les os de la première rangée peuvent être excisés par morceaux successifs ou en un seul bloc. La styloïdectomie radiale postéro-latérale peut également être réalisée dans le même temps opératoire afin d'éviter un conflit entre le trapèze et le trapézoïde et la styloïde radiale en inclinaison radiale. Les ligaments palmaires et le TFCC doivent être préservés (24,51,59) (Figure 14).



Figure 14 : Radiographie de face d'une résection de la première rangée des os du carpe

Une immobilisation post-opératoire de 3 à 6 semaines est préconisée. La rééducation peut être débutée précocement dès la première semaine et doit être poursuivie pendant au minimum 6 mois en post-opératoire (51).

La résection des os de la première rangée du carpe est l'intervention osseuse qui préserve le mieux la mobilité du poignet (60 à 68 % par rapport au côté controlatéral) (49,59–61) au prix d'une force limitée (50 à 70 % par rapport au côté controlatéral) (57,59,60,62). Ainsi, comme l'ont décrit Lulan *et al.*, le candidat idéal pour la résection de la première rangée du carpe est le patient âgé, sédentaire, non travailleur manuel, qui présente des mobilités préservées malgré les lésions dégénératives de son poignet (63,64). Cependant, cette procédure chirurgicale permet d'obtenir un soulagement complet des douleurs chez seulement 50 à 60 % des patients (59,61) et une reprise chirurgicale pour arthrodèse totale du poignet est réalisée dans 12 à 25 % des cas à moins de 3 ans post-opératoires (61,65,66).

Chedal-Bornu *et al.* ont évalué les résultats à long terme des résections de première rangée du carpe dans une revue rétrospective de 62 patients avec un recul moyen de 11,8 ans. Une reprise chirurgicale pour arthrodèse totale du poignet a été nécessaire chez 24,5 % des patients dans un délai moyen de 22 mois en raison d'une douleur persistante ou d'une perte de force invalidante. Ces reprises chirurgicales étaient statistiquement corrélées au statut de travailleur manuel et au jeune âge du patient (< 50 ans). L'arc de mobilité et la force moyenne du poignet opéré étaient respectivement de 61,5 % et 70 % par rapport au côté controlatéral sain. La durée moyenne de rééducation était de $7,3 \pm 5,2$ mois et la durée d'arrêt

de travail était de $8,1 \pm 7,5$ mois. Seulement 34 % des patients opérés ont pu reprendre leur activité professionnelle sans adaptation de leur poste de travail (61).

Par ailleurs, la résection de la première rangée du carpe crée une nouvelle articulation radio-capitale dont la congruence est imparfaite avec un risque de développement de lésions arthrosiques à long terme. Cependant, l'apparition de lésions dégénératives au niveau de cette néo-articulation radio-capitale ne semble pas être corrélée à une détérioration des résultats cliniques (60).

✓ *Arthrodèses partielles*

Les arthrodèses partielles consistent à fusionner une partie seulement des articulations du poignet en préservant les interlignes articulaires de bonne qualité encore capables d'assurer une mobilité et de maintenir l'indolence et la stabilité du poignet.

Arthrodèse des 4 os avec résection du scaphoïde

L'arthrodèse des 4 os ou intervention de Watson consiste à réséquer le scaphoïde et à fusionner les 4 os centraux du carpe : lunatum, triquetrum, capitatum et hamatum. Elle est indiquée lorsqu'il existe une arthrose medio-carpienne avec une articulation radio-lunaire conservée, particulièrement dans les SNAC/SLAC wrists à partir du stade 3.

L'incision est dorsale longitudinale le plus souvent. L'ouverture du rétinaculum des extenseurs est réalisée en regard du troisième compartiment. La dénervation de la capsule dorsale par résection du nerf interosseux postérieur est réalisée dans le même temps opératoire. Les os du carpe sont généralement exposés par une incision capsulaire triangulaire ou quadrangulaire à base radiale. Le scaphoïde est excisé dans sa totalité et une styloïdectomie radiale est réalisée dans le même temps. Le cartilage des surfaces adjacentes du capitatum, du lunatum, de l'hamatum et du triquetrum est excisé. Le lunatum est « rehaussé » sur le capitatum pour corriger le DISI ainsi que la translation radiale de l'ensemble capitatum-hamatum. Des greffons spongieux provenant soit du scaphoïde réséqué, soit du radius distal, soit de la crête iliaque sont placés entre les surfaces articulaires avivées. L'ostéosynthèse est assurée par broches, vis, agrafes ou plaque circulaire vissée. Le matériel d'ostéosynthèse ne doit pas venir en conflit contre la berge dorsale du radius en extension (51,59) (Figure 15).



Figure 15 : Radiographie de face d'une arthrodèse des 4 os avec résection du scaphoïde

L'immobilisation post-opératoire est en moyenne de 6 à 8 semaines. La rééducation est débutée plus ou moins précocement selon la stabilité de l'ostéosynthèse. Elle doit être poursuivie pendant au moins 6 mois.

L'arthrodèse des quatre os avec résection du scaphoïde permet de préserver la force (60 à 80 % par rapport au côté controlatéral) et est particulièrement indiquée chez le travailleur manuel mais seulement 50 % de la mobilité du poignet est conservée (49,57,59,62). Par ailleurs, cette procédure permet en moyenne d'obtenir une diminution des douleurs de 50 à 60 % mais un soulagement complet des douleurs est obtenu chez seulement 50 % des patients opérés (24,59).

La complication principale est la pseudarthrodèse. Elle est rare (5 à 10 %) mais oblige à une reprise chirurgicale et aboutit parfois à la réalisation d'une arthrodèse totale (51,67).

Bain *et al.* ont évalué les résultats à long terme des arthrodèses des quatre os dans une revue rétrospective sur 35 patients avec un recul minimum de 10 ans. L'arc de mobilité et la force moyenne du poignet opéré étaient respectivement de 56 % et 78 % par rapport au côté controlatéral sain. Une pseudarthrodèse a été détectée dans 8 % des cas et a nécessité une reprise chirurgicale pour greffe osseuse dans chaque cas. La conversion en arthrodèse totale a été nécessaire chez 5,7 % des patients pour douleurs persistantes. Seulement 46 % des patients opérés ont pu reprendre leur activité professionnelle sans adaptation de leur poste de travail (68).

Arthrodèse radio-scapho-lunaire

L'arthrodèse radio-scapho-lunaire consiste à fusionner le radius avec le scaphoïde et le lunatum en préservant les articulations entre la première et la deuxième rangée du carpe. Elle est indiquée lorsque les surfaces articulaires radio-carpiennes sont arthrosiques alors que les articulations médio-carpiennes sont intactes (11,24). Ses indications principales sont les séquelles de fractures articulaires de l'extrémité inférieure du radius, certaines formes de maladie de Kienböck et la polyarthrite rhumatoïde.

L'abord chirurgical est dorsal longitudinal. L'ouverture du rétinaculum des extenseurs est réalisée en regard du troisième compartiment. Un ou plusieurs lambeaux capsulaires sont levés pour permettre l'exposition de l'articulation radio-carpienne. Le cartilage restant sur les surfaces adjacentes du radius, du lunatum et du scaphoïde est excisé. Le lunatum et le scaphoïde sont placés en position d'alignement neutre avec le radius. Des greffons spongieux provenant soit du scaphoïde réséqué, soit du radius distal, soit de la crête iliaque sont placés entre les surfaces articulaires avivées. L'ostéosynthèse est réalisée par broches, agrafes, vis ou plaques vissées spécifiques (69,70). L'excision du pôle distal du scaphoïde réalisée dans le même temps opératoire permet d'augmenter la mobilité résiduelle du poignet après arthrodèse radio-scapho-lunaire (70). Certains auteurs proposent également l'excision à la fois du pôle distal du scaphoïde et du triquetrum dans le même temps opératoire pour augmenter encore la mobilité post-opératoire (71).

L'immobilisation post-opératoire est en moyenne de 6 à 8 semaines. La rééducation est débutée plus ou moins précocement selon la stabilité de l'ostéosynthèse. Elle doit être poursuivie pendant au moins 6 mois.

L'arthrodèse radio-scapho-lunaire permet d'obtenir une force du poignet entre 60 et 70 % par rapport au côté controlatéral mais préserve seulement 33 % à 40 % de la mobilité du poignet (69,71-73). L'excision associée du scaphoïde peut permettre d'obtenir un arc de mobilité allant jusqu'à 50 % à 60 % de la mobilité normale du poignet (11,70). Cependant, le taux de pseudarthrodèse varie de 0 % à 25 % dans la littérature (70,71,73). Une dégénérescence arthrosique medio-carpienne secondaire a été rapportée dans 12 à 53 % des cas selon les auteurs (69,70,72). Un soulagement complet des douleurs est obtenu chez seulement 60 % des patients (70,72,74).

Muhldorfer-Fodor *et al.* ont évalué les résultats des arthrodèses radio-scapho-lunaires avec et sans excision du pôle distal du scaphoïde dans une revue rétrospective sur 35 patients avec un recul moyen de 2,5 ans. Le taux global de pseudarthrodèse était de 8,5 % sur cette série de 35 patients. Chez les patients ayant eu une arthrodèse radio-scapho-lunaire avec excision du pôle distal du scaphoïde, l'arc de mobilité et la force moyenne du poignet opéré étaient respectivement de 52 % et 56 % par rapport au côté controlatéral sain et la douleur résiduelle moyenne de 4,5 selon l'EVA. Chez les patients ayant eu une arthrodèse radio-scapho-lunaire seule, l'arc de mobilité et la force moyenne du poignet opéré étaient respectivement de 44,5 % et 66 % par rapport au côté controlatéral sain et la douleur résiduelle moyenne de 3,6 sur l'EVA. Il n'y avait cependant pas de différence significative entre les deux groupes. (74).

Autres arthrodèses

L'arthrodèse capito-lunaire avec ou sans résection du triquetrum présente les mêmes indications que l'arthrodèse des 4 os. Certains auteurs ont décrit de meilleurs résultats fonctionnels en termes de mobilité avec toutefois un risque de pseudarthrodèse plus élevé (75).

L'arthrodèse radio-lunaire peut être proposée lorsque l'arthrose est très localisée, en regard de la fossette lunarienne du radius (69).

L'arthrodèse scapho-luno-capitale est proposée chez les rares patients présentant une arthrose médio-carpienne isolée avec une articulation radio-carpienne intacte (11).

L'arthrodèse scapho-capitale isolée peut être indiquée en cas d'instabilité scapho-lunaire mais est rarement pratiquée au stade d'arthrose du poignet (11).

✓ *Arthrodèse totale du poignet*

L'arthrodèse totale du poignet est d'indication classique lorsque l'arthrose atteint toutes les surfaces articulaires radio-carpiennes et médio-carpiennes ou après échec des techniques chirurgicales précédentes (24,51,57). Elle consiste à fusionner tout le complexe articulaire du

poignet. Elle est particulièrement indiquée chez un patient travailleur manuel lourd, avec un poignet raide et une atteinte articulaire diffuse.

L'abord est dorsal, l'ouverture du rétinaculum des extenseurs est réalisée en regard du troisième ou du quatrième compartiment. Le périoste recouvrant le radius, le troisième métacarpien et la capsule dorsale du poignet sont incisés longitudinalement et réclinés latéralement. Les surfaces articulaires sont avivées ; puis du greffon spongieux est interposé au sein des espaces interosseux. L'articulation scapho-trapézo-trapézoïdienne est préservée. L'ostéosynthèse est réalisée par plaque préformée spécifique pontant le carpe jusqu'au troisième métacarpien sans fusion de l'articulation carpo-métacarpienne (76). Le poignet est « bloqué » en extension et inclinaison ulnaire légères (51) (Figure 16).

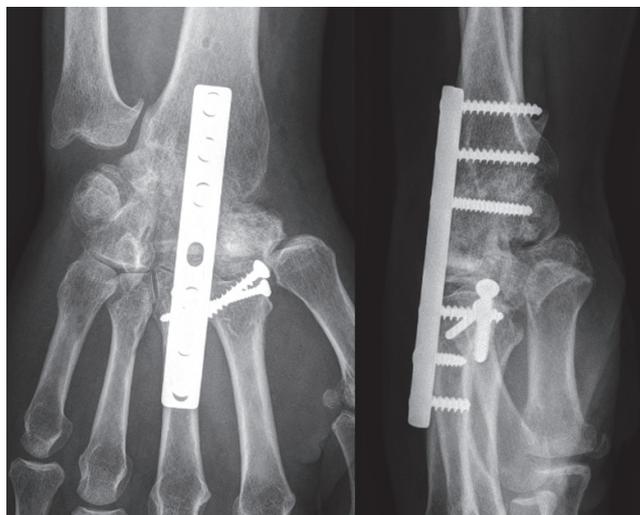


Figure 16 : Radiographies de face et de profil d'une arthrodèse totale du poignet

L'immobilisation post-opératoire est de 6 semaines. Elle peut être réduite à une simple attelle de confort si la stabilité de l'ostéosynthèse est satisfaisante. La durée moyenne d'arrêt de travail varie de 6 à 9 mois (48,77).

L'arthrodèse totale du poignet permet de préserver la force de la poigne jusqu'à 80% à 90 % par rapport au côté controlatéral au prix d'un blocage complet de la mobilité du poignet (11,63,78,79). Les résultats en termes de soulagement de la douleur sont cependant controversés dans la littérature (24,57,77,79).

Il semblerait que les résultats des arthrodèses totales réalisées après échec d'une arthrodèse partielle soient moins bons que lorsque l'arthrodèse totale est réalisée en première intention. En effet, l'EVA est évaluée à 2 et la force est évaluée à 80 % en cas d'arthrodèse totale réalisée en première intention contre une EVA évaluée à 5,6 et une force à 60 % en cas d'arthrodèse totale réalisée secondairement (57,80).

Lorsque des plaques préformées spécifiques sont utilisées le taux de consolidation atteint 98 à 100 % (11,77).

Adey *et al.* ont évalué les résultats des arthrodèses totales du poignet, réalisées pour le traitement d'une arthrose post-traumatique, dans une revue rétrospective sur 22 patients avec un recul moyen de 6 ans. La force du poignet était en moyenne de 79 % par rapport au côté controlatéral. Le DASH score était en moyenne de 25. Une douleur persistante était rapportée par 64 % des patients ; une douleur sévère par 18 % des patients. Vingt patients (90 %) souhaiteraient une procédure chirurgicale pour restaurer la mobilité si cela était possible (79).

✓ *Arthroplastie totale du poignet*

L'arthroplastie totale du poignet consiste à remplacer l'articulation du poignet par une prothèse. Elle permet de préserver la mobilité du poignet et pourrait offrir des résultats fonctionnels meilleurs que l'arthrodèse totale du poignet, actuel gold standard dans la prise en charge de l'arthrose évoluée du poignet (81). Cependant du fait de la fragilité des implants prothétiques, ces indications sont limitées à l'heure actuelle aux patients âgés, peu actifs, ne risquant pas de « sur-solliciter » leur poignet (11).

Initialement décrite par Swanson, la première génération d'implants prothétiques était en silicone. Ces implants prothétiques permettaient d'obtenir un soulagement des douleurs mais leur durée de vie était très limitée et ils étaient responsables d'une synovite et d'une ostéolyse osseuse réactionnelles (82,83). Depuis, une deuxième, une troisième, puis une quatrième génération d'implants ont été conçues pour améliorer les résultats fonctionnels et la stabilité des implants.

Ainsi, les prothèses actuelles sont constituées d'un implant métallique radial, d'un implant métallique carpien et d'un polyéthylène intercalé entre les deux implants métalliques (« ball-and-socket design »). Le polyéthylène s'articule particulièrement avec l'implant radial mais permet également un léger débattement rotatoire avec l'implant carpien (Figure 17). La mobilisation du poignet en post-opératoire peut débuter à trois semaines de l'intervention (84).

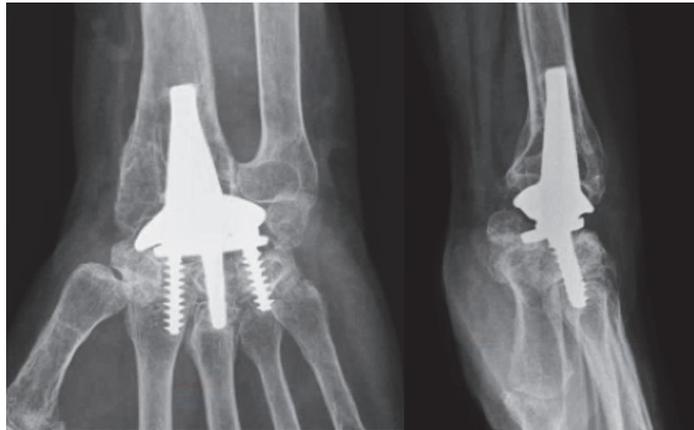


Figure 17 : Radiographies de face et de profil d'une prothèse totale de poignet de 4^{ème} génération Re-Motion

Sur le plan fonctionnel, l'arthroplastie totale de poignet permet d'obtenir un soulagement des douleurs (EVA post-opératoire entre 2 et 3) et une mobilité de 60° à 80° en flexion-extension (81,84–86). La force du poignet est généralement améliorée par rapport aux mesures pré-opératoires mais elle reste cependant limitée entre 15 et 22 KgF (85). Le taux de survie des prothèses de troisième génération atteint 78 % à 10 ans de recul alors que le taux de survie des prothèses de quatrième génération dépasse les 90 % à plus de 5 ans de recul. Cependant, le taux de complications des prothèses totales de poignet reste élevé et atteint 30 % ; allant de 0 % à 100 % pour les prothèses de troisième génération et de 6 % à 47 % pour les prothèses de quatrième génération (87). Les principales complications recensées sont : la défaillance de l'implant, l'ankylose, la métallose, l'infection, le canal carpien post-opératoire et la rupture du long extenseur du pouce (85–87).

1.2. Potentialités du Plasma riche en plaquettes dans le traitement de l'arthrose

La recherche d'une alternative thérapeutique peu invasive dans la prise en charge de l'arthrose du poignet représente un enjeu médico-chirurgical important. En effet, celle-ci pourrait permettre de différer le recours aux chirurgies lourdes et non conservatrices décrites précédemment.

L'injection intra-articulaire de micrograisse autologue associée à du plasma autologue enrichi en plaquettes (PRP) est une thérapie régénérative innovante qui pourrait être une alternative prometteuse.

1.2.1. Propriétés physico-chimiques et formulation du PRP

Le plasma riche en plaquettes (PRP), décrit pour la première fois par Marx *et al.* en 1998 (88), est un produit biologique issu de la centrifugation du sang dans un tube contenant un anticoagulant. Il s'agit d'un produit liquide défini comme une suspension de plaquettes dans du plasma et caractérisé par une concentration en plaquettes supérieure à celle du sang total du patient. Le PRP est destiné à un usage autologue. Une multitude de PRP différents existent en fonction du protocole de préparation : plus ou moins riches en leucocytes, plus ou moins purs, plus ou moins concentrés (89). Le PRP peut être injecté dès la fin de la préparation sans activation, laissant ainsi les plaquettes libérer leur contenu en facteurs de croissance physiologiquement au contact des tissus. Une autre possibilité consiste à activer les plaquettes avec du Chlorure de calcium (CaCl_2) avant l'injection pour injecter directement une suspension de facteurs de croissance. Dans ce cas, le produit délivré correspond aux facteurs de croissance issus de l'activation plaquettaire (90).

Les plaquettes sont des fragments cytoplasmiques de mégacaryocytes contenant des granules alpha qui libèrent lors de leur activation de grandes quantités de facteurs de croissance, facteurs de la coagulation, molécules d'adhésion, cytokines, chémokines, intégrines (91–93) :

- PDGF (platelet-derived growth factor)
- TGF- β (transforming growth factor)

- DEGF (derived epidermal growth factor)
- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- IGF-1 (insulin-like growth factor 1)
- FGF (fibroblastic growth factor)
- EGF (epidermal growth factor)

Ces facteurs de croissance sont libérés à des concentrations largement supérieures à celles retrouvées dans le sang total.

Les plaquettes sont activées :

- Soit par l'adhésion aux molécules présentes dans la matrice sous endothéliale et exposées par endothélium lésé tel que le facteur de Willebrand (vWF), le collagène, la fibronectine, la laminine
- Soit par des agonistes physiologiques de l'hémostase comme la thrombine, l'adénosine diphosphate (ADP), le facteur d'activation plaquettaire (PAF), le collagène, le thromboxane A2, l'épinéphrine (94,95).

Les plaquettes, par la libération de nombreux facteurs solubles et de nombreux facteurs de croissance, jouent un rôle clé dans l'initiation de la cicatrisation des tissus. La réparation tissulaire commence par la formation d'un caillot ou clou plaquettaire. La dégranulation des plaquettes permet la libération de leurs facteurs de croissance. Ces derniers sont des substances actives qui interviennent dans la réparation tissulaire en stimulant le chimiotactisme, la prolifération et la différenciation cellulaire, mais aussi l'angiogenèse et la synthèse de matrice cellulaire (92,96).

En 2004, Eppley *et al.* ont réalisé une mise au point sur les caractéristiques biologiques du PRP et les effets de ces facteurs de croissance (97):

- Le PDGF est présent en grande quantité dans le PRP (93). Il possède un effet chimiotactique sur les monocytes, les neutrophiles, les fibroblastes, les cellules souches mésenchymateuses et les ostéoblastes. Le PDGF a également une forte action mitogène sur les fibroblastes et les cellules musculaires lisses par la stimulation de l'angiogenèse (98,99).

- Le TGF- β a une action mitogène sur les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les ostéoblastes. Il stimule l'angiogenèse et la synthèse de matrice extracellulaire (98,100,101). Il joue un rôle clé dans la régénération cartilagineuse par la stimulation de l'expression et de la différenciation des chondrocytes (102,103).
- Le VEGF stimule l'angiogenèse, la cicatrisation des lésions chroniques et joue un rôle dans l'ossification enchondrale (100).
- L'EGF a une action mitotique sur les fibroblastes, les cellules endothéliales et les kératinocytes. Il joue un rôle dans la cicatrisation des lésions chroniques (100).
- L'IGF régule l'ostéogénèse et l'apoptose cellulaire. Associé au PDGF, il peut stimuler la régénération osseuse (104,105) et la réparation tissulaire (106).
- Les FGF sont des agents angiogéniques stimulant la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Ils activent également la multiplication des fibroblastes et favorisent leur migration (100).

En 2013, Kruger *et al.* ont recherché par méthode immuno-enzymatique (ELISA), les facteurs de croissance présents dans le PRP. Les résultats montrent que le PRP contient une dizaine de facteurs de croissance différents ayant une action sur la prolifération et la différenciation chondrocytaire (107) (Tableau 5).

Growth factor	Chondrocytes/cartilage	Mesenchymal stem/progenitor cells
BMP-2	Stimulates synthesis of ECM Increased aggrecan degradation	Increases proliferation and ECM production Downregulates collagen type I gene expression
BMP-4	Induces ECM synthesis	Inhibits chondrogenic hypertrophy Enhance production of chondrogenic components
BMP-7	Stimulates ECM synthesis Decrease cartilage degradation	Inhibits MSC proliferation and stimulates ECM synthesis
CTGF	Important regulator of chondrocyte proliferation and differentiation	Stimulates mesenchymal cell proliferation, migration and aggregation (condensation)
FGF-2	Decreases aggrecanase activity	Enhance proteoglycan synthesis and cell proliferation
FGF-18	Increases chondrocytes proliferation and stimulates ECM synthesis	Unknown
GDF-5	Promotes cartilage formation through cartilage differentiation	Increases glycosaminoglycan and collagen type II content in hMSC
TGF- β 2	Stimulates collagen type II synthesis	Induces collagen type II and proteoglycan synthesis
TGF- β 3	Increases glycosaminoglycan and collagen type II content	Induces collagen type II and proteoglycan synthesis

Tableau 5 : Kruger *et al.* Tableau résumé des effets des facteurs de croissance retrouvés dans le PRP sur la différenciation des chondrocytes et des cellules souches in vitro (107).

Les plaquettes contenues dans le PRP sont aussi une source de médiateurs et modulateurs de l'inflammation ayant un rôle anti-inflammatoire en milieu arthritique. Même si les plaquettes libèrent une certaine quantité de facteurs pro-inflammatoires lors de leur activation, la concentration des facteurs anti-inflammatoires libérés est bien supérieure expliquant une balance en faveur de l'activité anti-inflammatoire du PRP dans la pathologie chondrale (108). L'étude de Pereira *et al.*, confirme que l'effet du PRP sur les chondrocytes humains est double : l'activité pro-inflammatoire initiale est transitoire et très rapidement suivie d'une diminution nette de l'inflammation (109). De plus, la composition du PRP, dépendante notamment du mode de préparation, pourrait influencer sur son rôle anti-inflammatoire. Notamment, la réduction du nombre de leucocytes résiduels présents dans la suspension de plaquettes pourrait améliorer ses effets anti-inflammatoires (110).

L'action anti-inflammatoire du PRP semble relever de mécanismes multiples. Le PRP permet la réduction des effets de l'interleukine 1 beta (IL-1 β) via son contenu en interleukine-1 receptor antagonist (IL1RA), l'augmentation de la production de l'Hepatocyte growth factor (HGF) (111), la modulation de la sécrétion de Tumor necrosis factor 1 (TNF- α) via son contenu en Soluble tumor necrosis factor receptor (112) et la sécrétion de cytokines anti-

inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-13) (113). Cette cascade d'actions sur les cytokines et autres molécules de l'inflammation aboutit à la régulation des deux médiateurs principaux de l'inflammation : le facteur nucléaire kappa B (NF-KB) et la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) (108,111–114).

En 2011, Van Bull *et al.* ont évalué l'effet du PRP sur des chondrocytes cultivés en présence d'interleukine-1 beta mimant un milieu ostéo-arthritique. Le PRP induit une diminution de la synthèse des facteurs pro-inflammatoire médiés par l'interleukine-1 beta sur les ostéocytes ostéo-arthritiques (115).

En 2014, Sundman *et al.* ont étudié in vitro, les effets du PRP et de l'acide hyaluronique sur l'expression des gènes anaboliques et cataboliques et la sécrétion de médiateurs nociceptifs et inflammatoires par les chondrocytes et les synoviocytes du cartilage ostéo-arthritique. Le PRP et l'acide hyaluronique diminuent tous deux la sécrétion des médiateurs de l'inflammation, mais le PRP a une action anti-catabolique et pro-anabolique significativement supérieure à l'acide hyaluronique sur le cartilage ostéo-arthritique (116).

Dans leur revue de la littérature parue en 2014, Xie *et al.* ont analysé toutes les études in vitro évaluant l'effet du PRP sur les chondrocytes (108) (Tableau 6). Ces données démontrent que le PRP représente une suspension pro-cicatrisante, pro-angiogénique et anti-inflammatoire capable de stimuler la prolifération et la différenciation chondrocytaire.

Cell type	Intervention	Outcome
Porcine chondrocytes	10% PRP releasate after thrombin and CaCl ₂ activation	Increased cell proliferation, proteoglycan and Col II synthesis
Human osteoarthritic chondrocytes	Bovine fibrin + L-PRF releasate on two-dimensional surface and in three-dimensional scaffold	Increased cell proliferation and Col II and aggrecan mRNA expression and GAG and proteoglycan accumulation
Human osteoarthritic chondrocytes	5% PRP releasate obtained by two cycles of freezing and thawing	Increased cell proliferation, proteoglycan synthesis, Sox-9 and aggrecan mRNA expression and proteins associated with chondrocyte differentiation
Bovine chondrocytes	Platelet supernatant	Stimulated proliferation, but failed to induce deposition of typical cartilaginous ECM
Human chondrocytes	1% or 10% platelet supernatant (leukocyte-filtered)	Accelerated cell expansion, but reduced Col II mRNA expression and induced chondrocytes towards a fibroblast-like phenotype
Sheep chondrocytes	Double-spun PRP activated by CaCl ₂	Stimulated cell proliferation, but reduced Col II mRNA expression
Rabbit chondrocytes	Hydrogel + chondrocytes with double-spun PRP	Enhanced chondrogenic differentiation and maturation with up-regulation of CB1 and CB2
Human osteoarthritis chondrocytes	Gelatin microcarriers + biological glues (whole blood, PPP, PRP, or commercial fibrin glue)	No difference in ECM production between any two of these groups
Human osteoarthritic chondrocytes	10% L-PRP releasate after CaCl ₂ activation	Decreased IL-1 β -induced inflammatory effects and inhibited NF- κ B activation
Immortalized human chondrocytes	PRP releasate activated by CaCl ₂	Decreased COX-2 expression and inhibited NF- κ B activation via HGF and TNF- α

Tableau 6 : Xie *et al.* : Effets des facteurs de croissance retrouvés dans le PRP sur les chondrocytes in vitro, revue de la littérature (108)

In vitro, le PRP stimule la prolifération et la différenciation des chondrocytes in vitro mais aussi la synthèse de protéoglycannes et de collagène (117). Les plaquettes contenues dans le PRP sont aussi une source de médiateurs et modulateurs de l'inflammation ayant un rôle anti-inflammatoire en milieu arthritique (108). L'utilisation du PRP en thérapie régénérative ostéo-cartilagineuse semble donc particulièrement intéressante.

1.2.2. Traitement de la pathologie chondrale par PRP

1.2.2.1. Etudes pré-cliniques

Les études animales sur l'utilisation de PRP dans les atteintes cartilagineuses rapportent de bons résultats. Ces résultats sont améliorés par l'association du PRP avec une matrice de soutien ou « scaffold ».

En 2009, Saito *et al.* ont montré une expression accrue des gènes de synthèse du cartilage articulaire et une amélioration morphologique et histologique des lésions

cartilagineuses dix semaines après l'injection de PRP dans un modèle expérimental d'arthrose chez le lapin obtenu par résection du ligament croisé antérieur (118).

En 2010, Sun *et al.* ont étudié l'effet du PRP sur des pertes de substances cartilagineuses au niveau de l'articulation fémoro-patellaire de lapins. L'étude a été menée sur 3 groupes : un groupe contrôle, un groupe traité par un support d'acide polylactique-glycolique (PGLA) et un groupe traité par PGLA et PRP. L'évaluation est effectuée à 4 et 12 semaines par des analyses macroscopique, histologique, et tomodensitométrique (mesure du volume d'os sous-chondral). A 12 semaines, le tissu de réparation du groupe contrôle était essentiellement fibreux, dans le groupe traité par support de PGLA le tissu régénéré était fibrocartilagineux tandis que dans le groupe traité par PGLA et PRP, le tissu de réparation était similaire à du cartilage hyalin. La quantité d'os sous-chondral régénéré était supérieure dans le groupe traité par PRP. Le PRP associé à un support de PGLA a donc un effet bénéfique sur la régénération ostéochondrale (119). Aucun des lapins n'a présenté de signes infectieux locaux, ni de synovite ou de gonflement articulaire, ni de limitation de mobilité après l'injection.

En 2010, Milano *et al.* ont évalué l'efficacité de l'association « microfractures » et PRP sur le traitement de défauts chondraux chez des moutons. Les défauts chondraux étaient réalisés mécaniquement à l'aide d'un trocard de prélèvement de moelle osseuse. L'étude était menée sur 3 groupes : un groupe contrôle traité par microfractures seules, un groupe traité par microfractures et PRP sur un support de tissu-colle et un groupe traité par microfractures et PRP liquide. A 6 mois, l'aspect macroscopique (évalué par le score International Cartilage Repair Society), la résistance et l'histologie étaient meilleurs dans le groupe microfractures et PRP sur tissu-colle avec des résultats proches du cartilage sain (Figure 18). Cette étude souligne l'intérêt de l'association du PRP à un support/une matrice pour potentialiser ses effets régénérateurs (120).

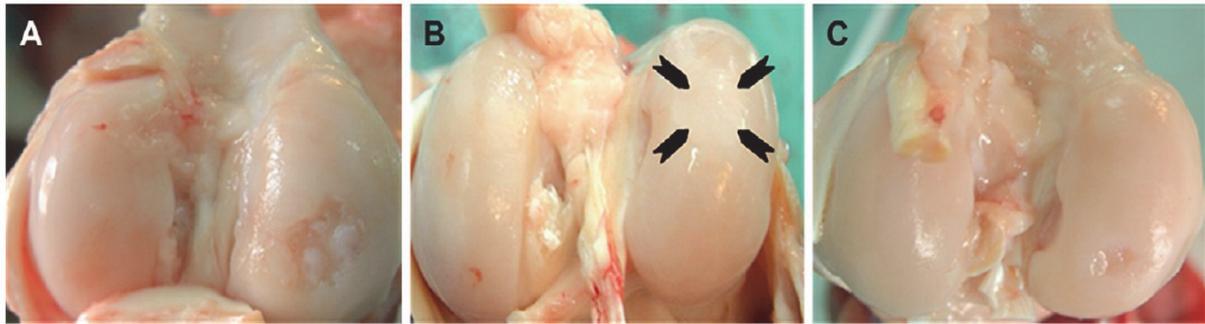


Figure 18 : Milano *et al.* : Aspect macroscopique du cartilage articulaire dans les 3 groupes de traitement à 6 mois (120)

A : Microfractures seules

B : Microfractures + PRP + tissu colle

C : Microfractures + PRP seul

En 2013, Hapa *et al.* ont également évalué l'efficacité du PRP associé à des microfractures sur les pertes de substances cartilagineuses focales chez le rat. L'étude était menée sur 3 groupes : un groupe contrôle, un groupe « microfractures seules » et un groupe « microfractures + PRP ». A 6 semaines, l'expression du collagène de type 2, spécifique du cartilage hyalin et la différenciation chondrogénique étaient plus importantes dans le groupe « microfractures + PRP » par rapport aux 2 autres groupes (121). Aucune complication post-opératoire n'a été rapportée.

Dans une revue de la littérature publiée en 2014, Xie *et al.* confirment l'intérêt du PRP dans le traitement des lésions chondrales et ostéo-chondrales chez l'animal (108) (Tableau 7).

Table 3 Summary of animal studies of platelet-rich plasma for treatment of cartilage defects

Animal model	Defect size	Intervention	Outcome
Rabbit osteochondral defect in trochlea	4 mm diameter, 3 mm depth	Untreated; double-spun PRP activated by CaCl ₂ ; PRP gel + ADSCs; PRP gel + BMSCs	PRP group yielded better macroscopic and histological results than untreated, but worse than PRP with cells
Rabbit osteochondral defect in trochlea	5 mm diameter, 4 mm depth	Untreated; double-spun PRP activated by thrombin and CaCl ₂ + PLGA; PLGA	Macroscopic examination, micro-CT, and histology of newly formed osteochondral tissue differed significantly between PRP-treated and untreated groups
Rabbit osteochondral defect in trochlea	4 mm diameter, 3 mm depth	Untreated; collagen scaffold alone or with double-spun inactivated PRP	PRP-collagen group had highest histological scores and most GAG content; mechanical property was only better than that in the untreated group.
Sheep osteochondral defect in femoral condyle	7 mm diameter, 9 mm depth	Untreated; collagen-hydroxyapatite scaffold alone or with L-PRP activated by CaCl ₂	Good integration of the chondral surface in both treatment groups; better osteochondral reconstruction in the group treated with scaffold alone than with PRP
Goat osteochondral defect in trochlea	6 mm diameter, 0.8 mm depth	Engineered cartilage implants with periosteal flap or L-PRP or human fibrin	PRP and human fibrin glue interfered with retention of the implants and integration with adjacent cartilage
Sheep chondral defect in femoral condyle	8 mm diameter, cartilage only	Microfracture alone or with five weekly P-PRP intra-articular injections	PRP enhanced the macroscopic, histological and biomechanical characteristics at 3 months, 6 months and 12 months, but did not produce hyaline cartilage
Sheep chondral defect in femoral condyle	8 mm diameter, cartilage only	Microfracture alone, with single P-PRP injection or with P-PRP and fibrin gel filling up the defects	PRP with fibrin gel yielded the best histological results and biomechanical results, close to those of the normal cartilage, but still did not produce hyaline cartilage

Tableau 7 : Xie *et al.* : Efficacité du traitement des lésions chondrales par PRP chez l'animal, revue de la littérature (108)

Toutes les études référencées par Xie *et al.* sont en faveur d'une efficacité du PRP sur la régénération chondrale sauf celle de Kon *et al.* (122–126). Aucun effet indésirable infectieux n'a été recensé après injection intra-articulaire de PRP. Seuls des gonflements articulaires transitoires ont été décrits.

En effet, en 2010, Kon *et al.* ont étudié l'efficacité d'une trame biphasique de collagène et d'hydroxyapatite avec et sans adjonction de PRP dans le traitement de défauts cartilagineux créés chez des moutons. A 6 mois, l'évaluation macroscopique et histologique de la qualité de la surface ostéo-cartilagineuse régénérée retrouvait de meilleurs résultats dans le groupe traité sans PRP. La régénération ostéo-cartilagineuse était irrégulière et incomplète dans le groupe traité avec ajout de PRP (127). Cependant ces résultats sont difficilement interprétables car le PRP n'a pas été utilisé conformément aux règles de bonne pratique. En effet les moutons étaient traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant 3 jours en post-opératoire. Or les AINS exercent un effet antiagrégant plaquettaire susceptible de diminuer l'efficacité du PRP. Par ailleurs, il est possible que la composition même du support utilisé soit à l'origine d'une interaction négative en présence de PRP.

Une des limitations de ces modèles animaux réside dans la création artificielle traumatique ou chimique des défauts cartilagineux. En effet, les lésions chondrales dégénératives de l'arthrose ont théoriquement moins de potentiel de cicatrisation que les formes post-traumatiques. Seule l'étude de Carmona *et al.*, réalisée en 2005, rapporte les effets cliniques de l'injection de PRP sur un véritable modèle animal d'arthrose dégénérative. En effet, Carmona *et al.* ont étudié l'efficacité d'un cycle d'injections de PRP, chez des chevaux présentant des lésions ostéo-arthritiques primitives, à 2 semaines d'intervalle. Deux mois après la dernière injection le gonflement synovial articulaire et le degré de boiterie étaient significativement réduits et cet effet perdurait plus d'un an. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les chevaux traités en dehors d'une synovite transitoire modérée après les 2 premières injections de PRP chez une jument (128).

La régénération ostéochondrale peut donc être stimulée par l'utilisation du PRP et ceci d'autant plus que le PRP est associé à une matrice de soutien. Le cartilage néoformé, *in vivo* chez l'animal, présente les caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et une résistance comparable au cartilage hyalin, attestant d'un véritable processus de régénération. Aucun effet indésirable du PRP n'a été rapporté dans ces modèles précliniques en dehors de synovites transitoires modérées. Aucune réaction locale cutanée ou générale allergique n'a été décrite. Le PRP est considéré comme un médicament biologique fiable et sûr lorsqu'il est utilisé selon des règles de bonnes pratiques.

1.2.2.2. Etudes cliniques

Chez l'homme, le PRP a suscité un vif intérêt dans le traitement des pathologies traumatiques et dégénératives de l'appareil ostéoarticulaire. Parmi les pathologies traitées, les tendinopathies (129,130), les pathologies ligamentaires et l'arthrose sont les plus communes (131). C'est particulièrement dans la gonarthrose que l'injection intra-articulaire de PRP a été développée ces dernières années. Malgré une grande hétérogénéité dans sa préparation et sa formulation, le PRP a montré la preuve de son efficacité dans le traitement de la gonarthrose.

Plusieurs méta-analyses récentes ont recensé et analysé les études de haut niveau de preuve (prospectives, comparatives, \pm randomisées), évaluant le traitement de l'arthrose du

genou chez l'homme par injection intra-articulaire de PRP en comparaison à un autre traitement non chirurgical, avec un recul minimal de 6 mois (108,132–135). Ces méta-analyses ont recensé 9 essais contrôlés randomisés, dont 3 comparent le PRP avec un placebo (136–138) et 7 comparent le PRP avec l'acide hyaluronique (137,139–144). Le suivi était de 12 mois pour 5 études (136,137,139,140) et de 6 mois pour 4 études (138,141–144).

Tous les articles analysés comparant l'injection de PRP (1 à 3 injections) à l'injection d'un placebo (1 à 3 injections) montrent une supériorité de l'injection de PRP au terme du suivi des patients (6 ou 12 mois) sur la douleur et la fonction du genou évaluées par des scores spécifiques (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) total score, International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Score, Visual Analog Scale (VAS)) (136–138).

Tous les articles analysés comparant l'injection de PRP (2 à 4 injections) à l'injection d'acide hyaluronique (1 à 4 injections) (139–141,143,144), sauf un (142), montrent une supériorité de l'injection de PRP au terme du suivi des patients (6 ou 12 mois) sur la douleur et la fonction du genou évaluées par des scores spécifiques (WOMAC total score, WOMAC subscores (Pain and Function), IKDC Subjective Score, Lequesne score, VAS).

Seul Filardo *et al.* ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre le groupe traité par PRP et le groupe traité par acide hyaluronique. Cependant, le PRP utilisé dans cette étude est un PRP riche en leucocytes (leukocyte-rich PRP). Or, il a été montré dans la littérature que le PRP riche en leucocytes augmente la réaction inflammatoire locale et le catabolisme des synoviocytes intra-articulaires (110). Cette caractéristique particulière du PRP utilisé dans cette étude pourrait expliquer sa moindre efficacité.

Toutes les méta-analyses récentes concluent à la supériorité du PRP par rapport à l'acide hyaluronique dès 6 mois post-injection persistante jusqu'à 12 mois de suivi (132–135) sauf l'étude de Dai *et al.* qui ne retrouve une supériorité du PRP par rapport à l'acide hyaluronique qu'à partir de 12 mois de recul (pas de différence significative entre les deux traitements à 6 mois de recul) (132).

Sur la base de ces méta-analyses d'études de haut niveau de preuve, le PRP est désormais reconnu comme un traitement de seconde intention dans la gonarthrose. Les seuls et rares effets secondaires notifiés sont les gonflements articulaires et les douleurs passagères

de l'articulation traitée qui sont classiquement rapportés après toute injection intra-articulaire (132).

Cependant, ces données de la littérature restent incomplètes sur certains points. En effet, le suivi des patients dans ces différentes études est relativement court (maximum 1 an). Aucune étude évaluant l'efficacité à long terme du PRP n'a été retrouvée dans la littérature. De plus, le schéma d'injection est très variable d'une étude à l'autre allant d'une injection isolée de PRP à 3 ou 4 injections espacées d'une semaine en moyenne.

La composition du PRP varie sur de nombreux paramètres (concentration en leucocytes, plaquettes, facteurs de croissance...) en fonction de sa procédure de préparation (plus de 20 dispositifs médicaux marqués CE). Le PRP peut être injecté sans ou avec activation des plaquettes par du Chlorure de calcium (CaCl_2). Louis *et al.*, ont notamment montré qu'il existe une corrélation entre la quantité de certains facteurs de croissance (PDGF-AB et TGF- β) présent dans le PRP et son efficacité clinique (145).

Par ailleurs, aucune étude n'a comparé l'injection intra-articulaire de PRP avec l'injection intra-articulaire de corticoïdes (132,133,135).

L'utilisation du PRP pour le traitement de l'arthrose au niveau d'autres articulations est moins bien documentée dans la littérature mais donne des résultats plus controversés.

Trois essais cliniques comparatifs prospectifs ont évalué l'injection intra-articulaire de PRP pour le traitement de la coxarthrose en comparaison à l'acide hyaluronique (146–148). Dallari *et al.* retrouvent une supériorité significative du traitement par injection de PRP en comparaison à l'acide hyaluronique seul ou à l'association acide hyaluronique et PRP à 12 mois de recul (148). Battaglia *et al.* ne retrouvent pas de différence significative entre l'injection de PRP et l'injection d'acide hyaluronique à 12 mois de recul (147). Di Sante *et al.* retrouvent, quant à eux, une supériorité de l'acide hyaluronique sur le PRP à 4 mois de recul (146).

Loibl *et al.* ont rapporté les résultats de l'injection intra-articulaire de PRP dans l'articulation trapezo-métacarpienne de 10 patients souffrant de rhizarthrose. La douleur évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA) et la fonction évaluée par le Mayo Wrist score ont été significativement améliorées à 6 mois de recul sur l'ensemble des patients. Cette amélioration clinique était particulièrement significative dans le groupe des patients atteints

de rhizarthrose modérée mais n'atteignait pas le seuil de significativité dans le groupe des patients atteints de rhizarthrose sévère (149).

Fukawa *et al.* ont rapporté les résultats de l'injection intra-articulaire de PRP chez 20 patients atteints d'arthrose de la cheville. La douleur évaluée par l'EVA et la fonction évaluée par le Japanese Society for Surgery of the foot (JSSF) ankle/hindfoot scale ont été significativement améliorées à 4, 6 et 12 semaines après traitement (150).

Aucune étude évaluant l'injection intra-articulaire de PRP pour le traitement de l'arthrose du poignet n'a été recensée à ce jour.

1.3. Potentialités du tissu adipeux dans le traitement de l'arthrose

1.3.1. Propriétés régénératives du tissu adipeux

L'injection de tissu adipeux autologue est une pratique courante en chirurgie plastique depuis la description de la technique de la Lipostructure par Sydney Coleman en 1994. Initialement utilisé pour son caractère volumateur, ce sont aujourd'hui ces propriétés trophiques et régénératives au sein du tissu receveur qui font l'objet d'un grand intérêt scientifique.

En effet, les adipocytes matures ne représentent que 40 à 60% des cellules du tissu adipeux. Ces propriétés trophiques et régénératives sont portées par la fraction non adipocytaire du tissu adipeux appelée Fraction Vasculaire Stromale (FVS), ou Stromal Vascular Fraction (SVF) au sein de laquelle se trouvent une grande variété de cellules : pré-adipocytes, progéniteurs endothéliaux, myocytes, péricytes, fibroblastes, macrophages et des cellules souches multipotentes de type « mésenchymateuses » (151).

Après expansion par culture *in vitro*, ces cellules souches mésenchymateuses (Adipose-derived stem/stromal cells ou ADSC) sont capables de se différencier en plusieurs types cellulaires *in vitro* : adipocytes, chondrocytes (152), ostéoblastes, cellules musculaires lisses et striées (153–155), cellules neuronales (156), cellules endothéliales (157), hépatocytes (158), cellules pancréatiques, cardiomyocytes (151,159–162).

Les cellules souches dérivées du tissu adipeux ont la propriété de se différencier vers la lignée cartilagineuse (163,164) et pourraient permettre la régénération du cartilage dans la pathologie chondrale.

Erickson *et al.* en 2002, ont réalisé des cultures d'ADSC dans un réseau tridimensionnel à base d'alginate et en présence d'une matrice chondrogénique qu'il a implantées dans le dos de souris nude. L'analyse immuno-histochimique à 4 semaines et à 12 semaines retrouve l'expression des marqueurs cartilagineux (collagène de type 2, 6 et 2B6) (Figure 19). A 12 semaines, les cellules sont englobées dans une véritable matrice cartilagineuse néoformée (152).

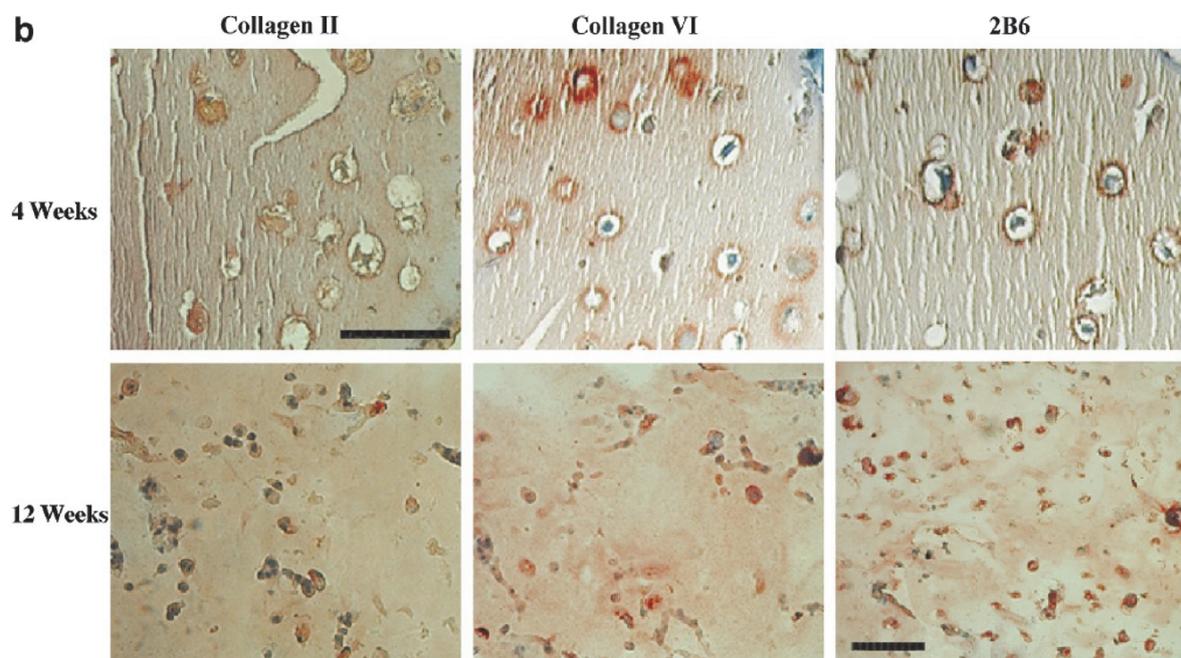


Figure 19 : Erickson *et al.* : Immunohistochimie de culture d'ADSC dans un réseau tridimensionnel à base d'alginate et en présence d'une matrice chondrogénique. Présence d'Ac spécifiques de marqueurs cartilagineux (collagène 2, 6, 2B6) (152)

Veronesi *et al.*, en 2014, ont recensé tous les articles rapportant les résultats de la culture in vivo d'ADSC implantées de manière hétérotopique sur des souris de laboratoire (selon des schémas similaires à l'étude d'Erickson *et al.*) (165). Dans toutes ces études (11 articles), des cellules présentant un phénotype chondrogénique ont été induites dans un délai de 14 à 21 jours après implantation hétérotopique des ADSC. La plupart de ces études

rapportaient l'utilisation d'une matrice ou « scaffold » pour la mise en culture des ADSC (152,166–175).

Ces ADSC sont également capables de sécréter de nombreux facteurs de croissance (176) dont :

- Le VEGF (vascular endothelial growth factor)
- Le b-FGF (basic fibroblast growth factor)
- L'IGF (insulin-like growth factor)
- Le PDGF (platelet derived growth factor)

Par ailleurs, les fibroblastes contenus dans la FVS sont capables de sécréter du collagène et d'organiser une matrice extracellulaire (177).

Les cellules souches multipotentes sont retrouvées dans le tissu adipeux avec une concentration jusqu'à cent fois supérieure à celle retrouvée dans la moelle osseuse (178). De plus, alors que l'obtention des cellules multipotentes de la moelle osseuse nécessite un prélèvement invasif par ponction médullaire, le tissu adipeux est prélevé par une simple lipoaspiration sous anesthésie locale.

1.3.2. La Micrograisse

L'utilisation thérapeutique des ADSC nécessite plusieurs étapes de purification et d'expansion par culture en laboratoire après prélèvement du tissu adipeux par lipoaspiration. Une étape de purification et de digestion enzymatique au laboratoire permet d'obtenir la FVS, puis une étape de mise en culture in vitro permet d'isoler les ADSC.

La micrograisse, consiste en une approche particulière de préparation du tissu adipeux, optimisé en sélectionnant au moment du prélèvement uniquement de très petits lobules graisseux grâce à une technique chirurgicale innovante. La filtration de cette micrograisse permet de sélectionner les cellules d'intérêt contenues dans le tissu adipeux prélevé en éliminant le sang et le liquide d'anesthésie. La micrograisse contient donc à la fois la FVS riche en cellules souches mésenchymateuses, mais également des adipocytes de petite taille et les facteurs de croissance qui en dérivent. Elle se distingue, du tissu adipeux préparé selon la

technique classique de Coleman, par moins de débris cellulaires, moins de 1% d'huile et l'absence de lobules adipeux de taille importante. A l'inverse du tissu adipeux centrifugé (Coleman), elle présente l'avantage d'être un produit plus fluide, dont la texture est beaucoup plus homogène. Ces propriétés la rendent facilement associable à du PRP et injectable au travers d'aiguilles de plus petit calibre (179).

La procédure est extrêmement rapide et peut être réalisée sous anesthésie locale. Après un prélèvement, réalisé à l'aide de microcanules, sur la face interne du genou, sur l'abdomen ou encore les hanches, la micrograisse est filtrée dans une poche de filtration stérile en système clos, ce qui permet d'éliminer les cellules sanguines, les lipides libres et de garantir une viabilité cellulaire optimale (180,181). La micrograisse ne subit aucune modification majeure ni par amplification de cellules souches in vitro ni par procédé chimique ou enzymatique.

In vitro, une seule étude caractérise la micrograisse pour ses propriétés mécaniques et trophiques. Comparée à du tissu adipeux prélevé de façon conventionnelle, elle permet une meilleure adhésion et migration des cellules souches isolées à partir du tissu adipeux. De plus, elle sécrète des facteurs de croissance (IGF, VEGF), en quantité significativement plus importante que du tissu adipeux « standard ». Elle représente donc un tissu adipeux optimisé pour une utilisation à visée thérapeutique (182).

Les cellules obtenues par culture après purification de la micrograisse avec le système Puregraft présentent un phénotype mésenchymateux caractérisé par des marqueurs de surface similaires à ceux obtenus après extraction enzymatique (Fraction Vasculaire Stromale) (183) (Figure 20).

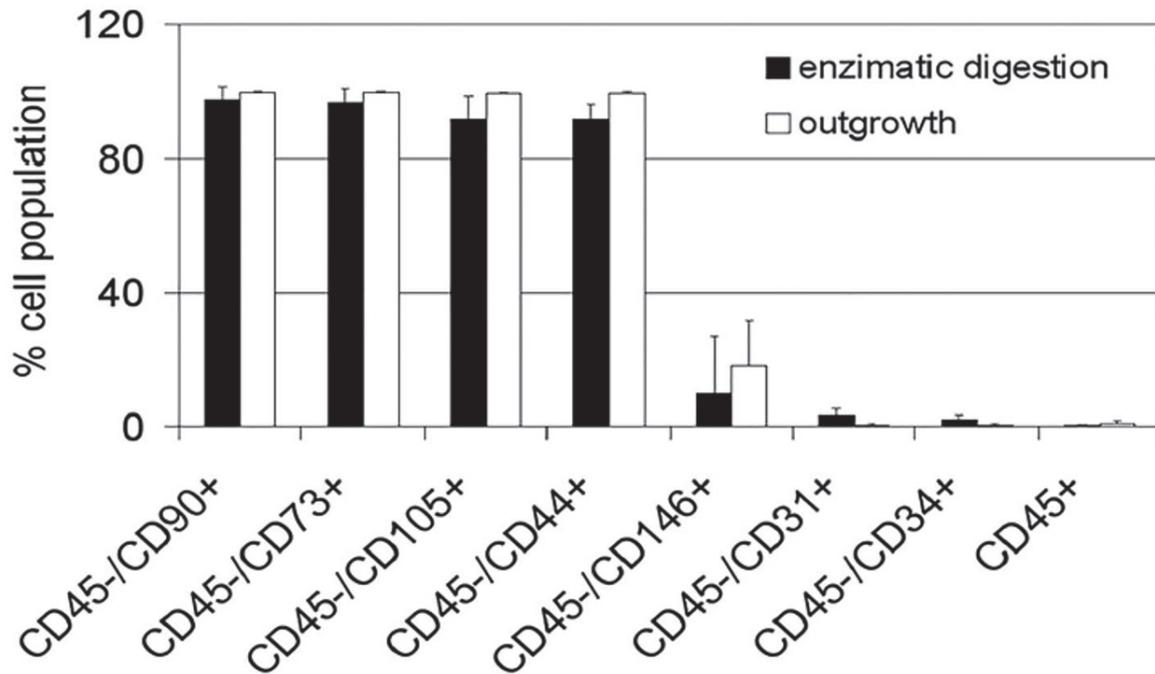


Figure 20 : **Bosetti et al.** : Comparaison des marqueurs mésenchymateux retrouvés à la surface des cellules présentes dans la micrograisse avec ou sans digestion enzymatique (183)

Ainsi, la micrograisse peut être considérée comme un support physiologique riche en ADSC permettant de favoriser le maintien des cellules multipotentes sur le site d'injection et de favoriser leur développement et leur différenciation (179,184).

1.3.3. Traitement des lésions cartilagineuses par cellules souches isolées du tissu adipeux

1.3.3.1. Etudes pré-cliniques

Les études animales rapportant l'utilisation de cellules souches issues du tissu adipeux dans les atteintes cartilagineuses sont nombreuses et attestent d'un véritable phénomène de régénération cartilagineuse.

Dans une étude publiée en 2011, Toghraie *et al.* ont évalué l'efficacité de l'injection de cellules souches cultivées à partir du tissu adipeux dans un modèle expérimental de gonarthrose chez des rats, obtenu par résection du ligament croisé antérieur. Le tissu adipeux prélevé était issu de la graisse du « hofa » (sous patellaire). Une culture in vitro permettait

d'en extraire les cellules souches (Adipose Derived Stem Cell ou ADSC). Dans le groupe test, une injection intra-articulaire d'une dose unique d'un million de cellules souches était réalisée, dans le groupe placebo une injection de sérum physiologique était réalisée. A 20 semaines de l'injection, les rats du groupe test présentaient moins de lésions cartilagineuses, d'ostéophytes et de sclérose sous chondrale que le groupe témoin (Figure 21). La qualité histologique du tissu de réparation formé était significativement meilleure dans le groupe test traité par ADSC et pouvait être assimilée à du néocartilage (185) (Figure 22).

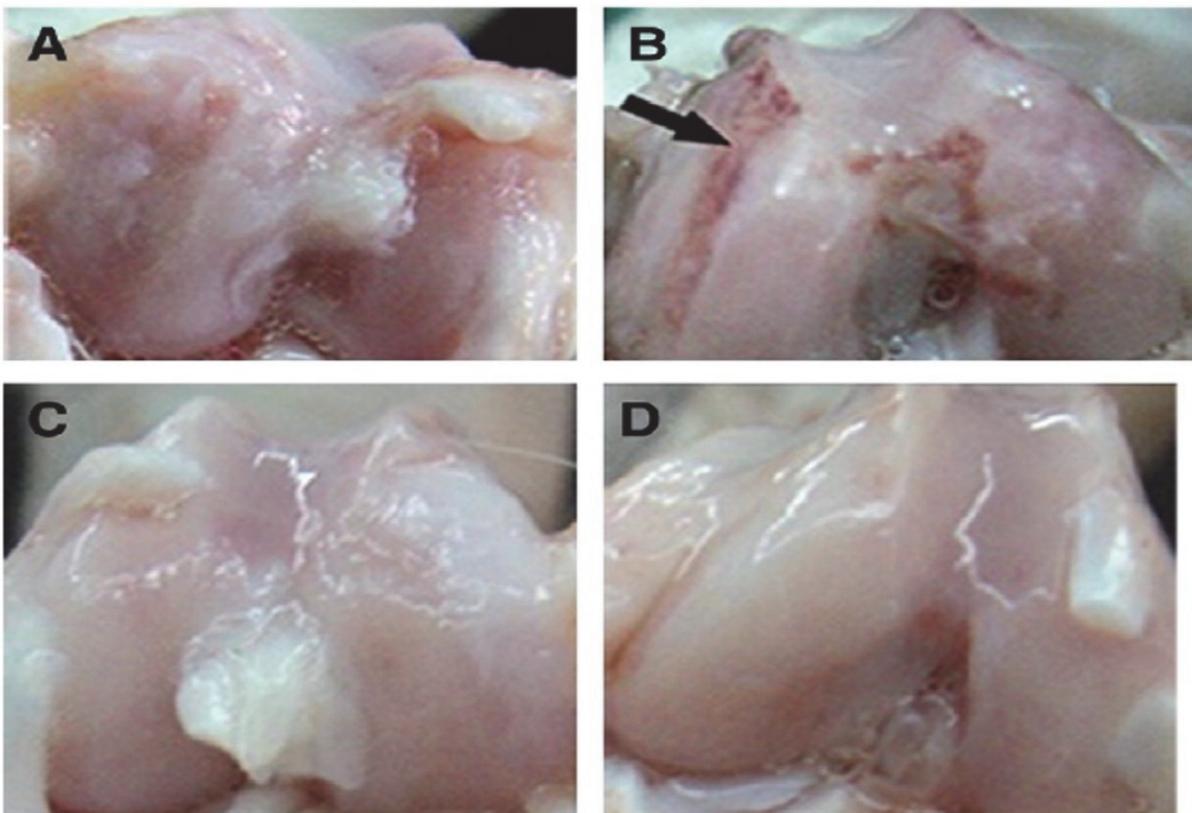


Figure 21 : Toghraie *et al.* : Aspect macroscopique du cartilage des condyles fémoraux (185)

- Groupe contrôle à 16 semaines (A) et 20 semaines (B)
- Groupe test à 16 semaines (C) et 20 semaines (D)

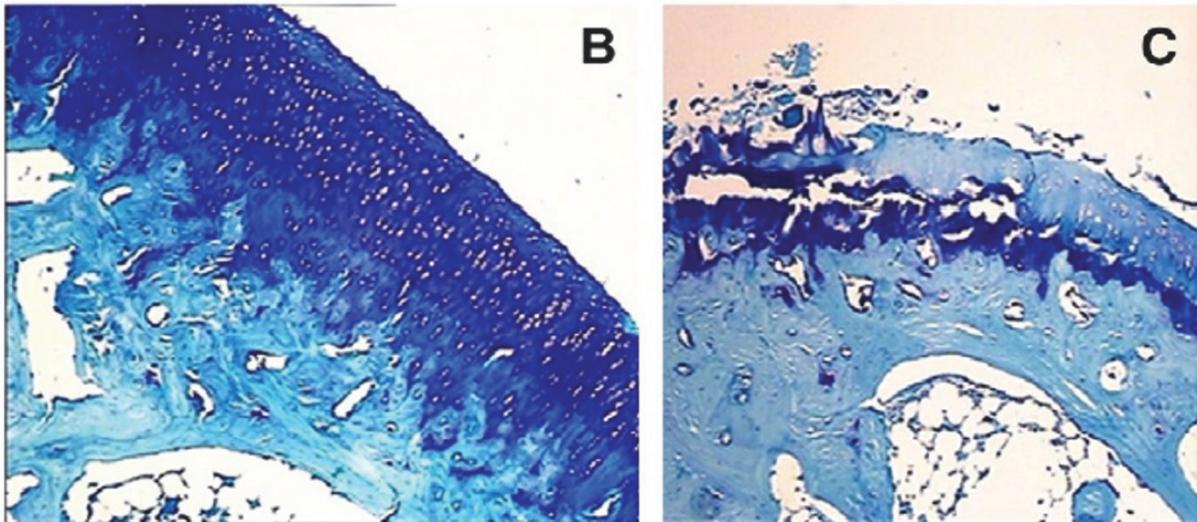


Figure 22 : Toghraie *et al.* : Aspect histologique du cartilage des condyles fémoraux (185)

- B : groupe test
- C : groupe témoin

Veronesi *et al.*, en 2014, ont recensé tous les articles rapportant les résultats de l'injection intra-articulaire d'ADSC chez des animaux arthrosiques (185–188) ou présentant des lésions chondrales focales (189–195) (création traumatique ou chimique des défauts cartilagineux). Dans toutes ces études, l'injection intra-articulaire d'ADSC \pm associées à une matrice de soutien a permis d'obtenir un néo-cartilage hyalin, intégré à l'os subchondral et au cartilage environnant. Les qualités macroscopiques, histologiques, immunohistochimiques et biomécaniques du cartilage obtenu après injection d'ADSC étaient très nettement supérieures à celles du tissu de réparation obtenu dans les groupes témoins.

En 2007, Black *et al.* ont évalué l'efficacité clinique de l'injection intra-articulaire d'ADSC chez des chiens souffrant d'arthrose de hanche par une étude randomisée contre placebo. Les chiens traités par injections d'ADSC avaient significativement amélioré leur score de boiterie et leur score combiné de boiterie, douleur et mobilité par rapport au groupe placebo. Les critères d'évaluation de cette étude étaient uniquement cliniques (196). Aucun effet indésirable n'a été observé chez les chiens ayant reçu l'injection intra-articulaire d'ADSC, deux chiens du groupe placebo ont présenté des épisodes de démangeaisons spontanément résolutifs en 48 heures au niveau du point d'injection.

L'injection intra-articulaire d'ADSC chez l'animal permet donc d'obtenir une véritable régénération cartilagineuse aussi bien sur le cartilage arthrosique que sur les lésions chondrales focales. L'étude macroscopique et histologique du cartilage après traitement par injection d'ADSC a permis de montrer ce processus de régénération. De plus, l'injection intra-articulaire d'ADSC est associée à une amélioration de la symptomatologie clinique arthrosique chez l'animal (196).

1.3.3.2. Etudes cliniques

Les études cliniques rapportant l'injection intra-articulaire des cellules souches issues du tissu adipeux (ADSC) dans le traitement de l'arthrose chez l'homme sont encore peu nombreuses et de faibles niveaux de preuve, mais montrent des résultats encourageants (197,198). Les ADSC y sont souvent associées à du PRP (199–202).

Koh *et al.*, dans une première étude en 2013, ont évalué l'efficacité de l'injection intra-articulaire de cellules souches issues du tissu adipeux de la graisse de Hoffa associées à du PRP dans le traitement de l'arthrose du genou. Les cellules souches mésenchymateuses étaient extraites du tissu adipeux du Hoffa, prélevé au décours d'une procédure chirurgicale. L'intervention comportait un temps de débridement articulaire sous arthroscopie puis un abord chirurgical pour récupérer en moyenne 9 grammes de tissu graisseux du Hoffa. Les cellules souches étaient isolées puis associées à 3 ml de PRP avant d'être injectées au décours d'une deuxième procédure. Aucune complication n'a été rapportée. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration de la douleur, des scores fonctionnels et des images IRM chez les patients traités (203).

En 2013, Pak *et al.* ont évalué la sécurité et l'efficacité de l'injection intra-articulaire de cellules souches dérivées du tissu adipeux (ADSC : adipose derived stem cells) dans le traitement de la chondromalacie patellaire chez 3 patients. Le tissu adipeux était obtenu par une lipoaspiration dans la région abdominale, puis les ADSC étaient isolées par des techniques de digestion enzymatique en laboratoire. A 3 mois, les patients décrivaient une amélioration des douleurs de 80-90% et cet effet perdurait au-delà de 1 an. L'imagerie IRM à 3 mois montrait une amélioration des lésions cartilagineuses (204). Aucun effet indésirable n'a été déclaré en dehors d'un gonflement articulaire transitoire spontanément résolutif en 2-3 jours.

En 2013, Pak *et al.* ont publié une 2^{ème} étude rapportant l'efficacité et la sécurité de l'injection intra-articulaire d'ADSC (obtenues par lipoaspiration, centrifugation puis digestion enzymatique) associées à du PRP et de l'acide hyaluronique dans diverses articulations arthrosiques (201). Cent articulations chez 90 patients ont été injectées en percutané : genoux, hanches, chevilles, lombaires. Les patients étaient suivis par questionnaires téléphoniques à 1 mois et 3 mois pour l'évaluation de la douleur puis tous les 6 mois jusqu'à 30 mois pour rechercher des événements indésirables. Pour tous les patients, la douleur évaluée par l'échelle visuelle analogique a été notée à 10 avant le traitement afin d'évaluer la diminution relative de la douleur après traitement. Une diminution de la douleur a été observée après traitement puisqu'elle était évaluée à $6,55 \pm 0,32$ à 1 mois et à $4,43 \pm 0,41$ à 3 mois.

Les principaux effets secondaires recensés étaient :

- Des douleurs associées à un gonflement articulaire résolutif en 48-72 heures
- Une tendinite ou ténosynovite à 6-8 semaines de l'injection, principalement chez les patients âgés de plus de 60 ans
- Un rash cutané au point d'injection apparu à J1 probablement imputable à l'acide hyaluronique associé dans l'injection

A plus de 30 mois de recul, aucune complication infectieuse, ni cancéreuse n'a été observée (201).

En 2016, Pers *et al.* ont réalisé une étude de phase I évaluant la sécurité et l'efficacité de l'injection intra-articulaire de 3 doses d'ADSC chez des patients atteints de gonarthrose (n = 11) : faible dose (2×10^6 cells), dose moyenne (10×10^6 cells) et dose élevée (50×10^6 cells). Une amélioration de tous les paramètres cliniques mesurés (douleur, mobilité et fonction) a été observée à 6 mois de recul atteignant la significativité pour le groupe « faible dose ». Tous les patients traités, sauf un, ont refusé l'arthroplastie de genou qui était prévue avant ce traitement. Les principaux effets indésirables recensés étaient des gonflements articulaires douloureux transitoires survenant dans les suites immédiates de l'injection (205).

En 2016, Fodor *et al.* ont également évalué la sécurité et l'efficacité de l'injection intra-articulaire de « stromal vascular fraction » (SVF) pour le traitement de la gonarthrose dans un

étude de phase I (6 patients, 8 genoux injectés). A 3 mois post-opératoires, une amélioration statistiquement significative du score de WOMAC et de l'EVA a été observée. Cette amélioration clinique était maintenue à 1 an post-opératoire. Aucun effet indésirable lié à l'injection intra-articulaire n'a été recensé (206).

Deux auteurs ont montré la supériorité de l'injection d'ADSC associées à du PRP versus traitement de référence (200,202).

En effet, en 2014, Koh *et al.* ont présenté une deuxième étude, prospective comparative, évaluant l'efficacité de l'injection intra-articulaire d'ADSC associées à du PRP (n = 21) versus PRP seul (n = 23), dans le traitement de la gonarthrose. Dans les deux groupes, l'injection intra-articulaire du produit était associée à la réalisation d'une ostéotomie tibiale de réaxation. Les ADSC étaient extraites du tissu adipeux prélevé par lipoaspiration dans la région fessière. Les patients traités par ADSC et PRP présentaient une amélioration significativement supérieure de l'EVA et des scores fonctionnels et de douleur (KOOS scores) par rapport aux patients traités par PRP seul à 24 mois de recul. L'évaluation arthroscopique articulaire a montré une cicatrisation cartilagineuse supérieure dans le groupe ADSC et PRP par rapport au groupe PRP seul sans atteindre la significativité. Aucune complication n'a été rapportée (200).

En 2017, Nguyen *et al.* ont évalué l'efficacité de l'injection intra-articulaire d'ADSC associées à du PRP et des microfractures arthroscopiques (n = 15) versus microfractures seules (n = 15), dans le traitement de la gonarthrose. Les patients traités par ADSC, PRP et microfractures présentaient une amélioration significativement supérieure de l'EVA et des scores fonctionnels par rapport aux patients traités par microfractures seules à 18 mois de recul. Aucun effet indésirable en lien avec l'injection n'a été recensé pendant le suivi (202).

1.3.4. Traitement des lésions cartilagineuses par du tissu adipeux non fractionné

Aucune étude pré-clinique évaluant l'injection intra-articulaire de tissu adipeux non fractionné n'a été retrouvée dans la littérature. Le tissu adipeux seul ou associé à un traitement adjuvant (PRP et/ou concentré de moelle osseuse) en injection intra-articulaire a récemment été étudié dans le traitement de l'arthrose chez l'homme.

Herold *et al.* ont évalué dans une étude pilote prospective descriptive, l'efficacité et la tolérance de l'injection intra-articulaire de tissu adipeux autologue dans l'articulation trapézo-métacarpienne de 5 patientes souffrant de rhizarthrose résistante au traitement médical (207). Le tissu adipeux autologue injecté était obtenu par lipoaspiration classique à la canule de Coleman et centrifugation pendant 3 minutes. Un volume de 1,5 millilitre de tissu adipeux purifié était ensuite réinjecté dans l'articulation trapézo-métacarpienne sous contrôle scopique, à l'aide d'une aiguille de 14 gauges, par une petite incision sur le bord radial de la main (Figure 23). Les résultats 1 mois et 3 mois montrent une amélioration significative du score fonctionnel DASH (58 vs 36 puis 33, $p < 0,05$), une diminution de la douleur évaluée par l'EVA au repos (3,8 vs 0 puis 0,8) et en activité (7,4 vs 2,2 puis 2,4), statistiquement significative pour la douleur en activité à un mois ($p = 0,042$). Aucun effet indésirable n'a été observé et toutes les patientes traitées étaient satisfaites.

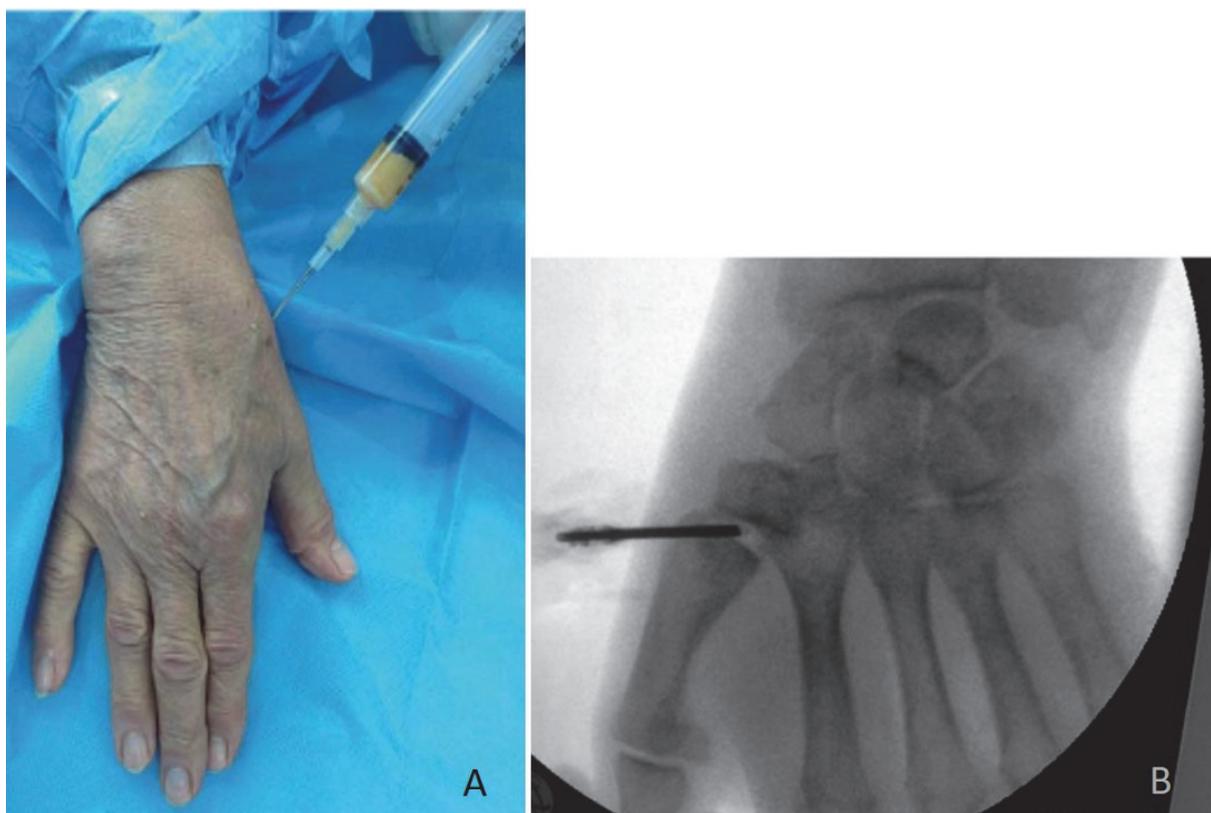


Figure 23 : Herold *et al.* : Injection intra-articulaire de tissu adipeux autologue dans l'articulation trapézo-métacarpienne (207)

A : injection de 1,5 ml de tissu adipeux purifié dans l'articulation trapézo-métacarpienne à l'aide d'une seringue de 10ml raccordée à une aiguille de 14 gauges.

B : introduction de l'aiguille dans l'articulation trapézo-métacarpienne sous contrôle scopique en maintenant une traction axiale sur le pouce pour ne pas léser le cartilage articulaire

Plus récemment, en 2017, Herold *et al.* ont publié les résultats à 1 an de recul de l'injection intra-articulaire de tissu adipeux autologue dans l'articulation trapezo-métacarpienne de 50 patients souffrant de rhizarthrose résistante au traitement médical (208). Le tissu adipeux autologue injecté était obtenu par lipoaspiration classique à la canule de Coleman et centrifugation pendant 3 minutes. Cependant, cette fois-ci, le volume réinjecté était de 1 millilitre et la réinjection était réalisée à l'aide d'une aiguille de 18 gauges. Chez tous les patients, quel que soit le stade de la rhizarthrose, une amélioration statistiquement significative de la douleur, de la force et du score de DASH a été observée à 6 mois et 12 mois post-injection. Les patients ayant une rhizarthrose de stade 2 présentaient une amélioration clinique statistiquement significative de tous les paramètres étudiés à 6 et 12 mois. Dans le

sous-groupe des patients ayant une rhizarthrose de stade 3, seules l'amélioration de la douleur et l'amélioration de la force étaient statistiquement significatives à 6 et 12 mois. Dans le sous-groupe des patients ayant une rhizarthrose de stade 4, seule l'amélioration de la force était statistiquement significative à 6 et 12 mois. Les patients ayant une rhizarthrose de stade 2 présentaient une amélioration clinique supérieure à ceux ayant une rhizarthrose de stade 3 ou 4.

Aucun effet indésirable n'a été recensé en dehors de paresthésies transitoires dans le territoire de la branche sensitive du nerf radial, spontanément résolutive en 2 mois. Trois patients non suffisamment soulagés ont finalement été opérés pour leur rhizarthrose.

Oliver *et al.* ont évalué dans une série de cas prospective (70 patients), l'efficacité de l'injection intra-articulaire d'un concentré de moelle osseuse (prélevée au niveau de la crête iliaque postérieure) associé à du tissu adipeux (prélevé par lipoaspiration et purifié par centrifugation) dans le traitement de la gonarthrose résistante au traitement médical (209). Sous anesthésie locale, 3 millilitres de concentré de moelle osseuse et 2 millilitres de tissu adipeux purifié étaient injectés en intra-articulaire sous contrôle échographique. Puis, 1 millilitre de chacun de ces produits était injecté le long de la capsule articulaire médiale. L'évaluation post traitement a été réalisée à l'aide du score KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) à 180 jours. Toutes les variables du score KOOS ont présenté une amélioration significative ($p < 0,01$) à 180 jours du traitement par rapport aux mesures pré-opératoires : douleur + 18.1, activités de la vie quotidienne + 15.6, symptômes + 17.3, qualité de vie + 20.3, sport et loisirs + 18.1. Les effets indésirables observés étaient des douleurs et un gonflement articulaire post-injection : 57 patients (80%) ont rapporté une augmentation transitoire des douleurs dans les 7 jours suivant l'injection et 41 patients (57%) ont rapporté un gonflement articulaire transitoire dans les 7 jours post-opératoires. Ces effets indésirables ont disparu au plus tard à J10.

Centeno *et al.* ont évalué dans une étude rétrospective comparative, l'efficacité de l'injection intra-articulaire d'un concentré de moelle osseuse associé à du PRP seul ou à du PRP et du tissu adipeux obtenu par lipoaspiration dans le traitement de la gonarthrose résistante au traitement médical (210). Les résultats ont montré une amélioration significative des scores fonctionnels et de douleur dans les deux groupes sans supériorité de l'un par rapport à l'autre.

1.4. Intérêts du mélange « Micrograisse et PRP » dans le traitement de l'arthrose

1.4.1. Propriétés biologiques et mécanisme d'action supposé du mélange « Micrograisse et PRP »

L'intérêt de l'association micrograisse et PRP est de potentialiser les effets trophiques et régénératifs de la micrograisse avec l'apport de facteurs de croissance plaquettaires sur le site cartilagineux lésé. L'association de la micrograisse et du PRP respectivement riches en cellules souches multipotentes et en facteurs de croissance a pour objectif de créer un environnement optimal à la régénération cellulaire cartilagineuse.

La différenciation cartilagineuse des ADSC présentes dans le tissu adipeux semble stimulée par leur association à du PRP.

En 2013, Roux *et al.* ont montré que les ADSC sont capables de se différencier en chondrocytes et de synthétiser une matrice extra-cellulaire cartilagineuse lorsqu'elles sont dans un environnement chondral. Il souligne l'importance des facteurs de croissance pour induire cette différenciation et en particulier le BMP-2, le TGF β 1 et le FGF2 (211).

En 2013, Xie *et al.* ont recensé toutes les études évaluant l'effet du PRP sur les cellules souches mésenchymateuses. In vitro, le PRP stimule la prolifération, l'adhésion la migration et la différenciation cellulaire au sein de cultures de cellules souches mésenchymateuses qu'elles soient issues de la moelle osseuse, du tissu musculaire ou du tissu graisseux (Tableau 8) (108).

Cell type	Intervention	Outcome
Sheep BMSCs	Double-spun PRP activated by CaCl ₂	Increased cell proliferation and Col II mRNA expression
Human BMSCs	50% platelet lysate after two cycles of freezing and thawing	Promoted proliferation and triggered chondrogenic differentiation
Human BMSCs	10% inactivated PRP (leukocyte concentration unreported)	Enhanced cell proliferation and Sox9, aggrecan and RUNX2 mRNA expression
Rabbit BMSCs, ADSCs	10% double-spun inactivated PRP	Increased cell proliferation and expression of Sox9, aggrecan, Col II and Col I mRNA and proteins
Mouse MDSCs	Double-spun PRP	Promoted cell proliferation, adhesion and migration of MDSCs, and increased number of cells producing Col II and cell apoptosis
Human subchondral progenitor cells	5% P-PRP after freezing and thawing	Increased cell migration and cartilaginous matrix formation, but did not affect osteogenic and adipogenic differentiation

ADSC, adipose-derived mesenchymal stem cell; BMSC, bone marrow-derived mesenchymal stem cell; Col, collagen; MDSC, muscle-derived mesenchymal stem cell; P-PRP, pure platelet-rich plasma; PRP, platelet-rich plasma.

Tableau 8 : Xie *et al.* : Effets du PRP sur les cellules souches mésenchymateuses in vitro, revue de la littérature (108)

Dans un modèle murin de lésions cartilagineuses, Van Pham *et al.* ont montré que l'association PRP et cellules souches issues du tissu adipeux (ADSC) augmente la production cartilagineuse : 45% de régénération cartilagineuse en présence d'ADSC et PRP, contre 30% en présence d'ADSC seules et 20% sans ADSC ni PRP (212).

De plus, le PRP permet, en stimulant l'angiogénèse de favoriser la prise d'une autogreffe de tissu adipeux permettant en limitant les phénomènes de résorption des cellules adipeuses greffées (213–215).

En 2012, Xie *et al.* ont réalisé des cultures in vitro de cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse (BMSC) ou du tissu adipeux (ADSC) en présence de PRP. La différenciation et la prolifération cartilagineuse sont obtenues dans les 2 groupes (216). Le PRP joue ici un rôle de matrice de fibrine permettant de piéger les cellules souches sur le site d'intérêt (Figure 24).

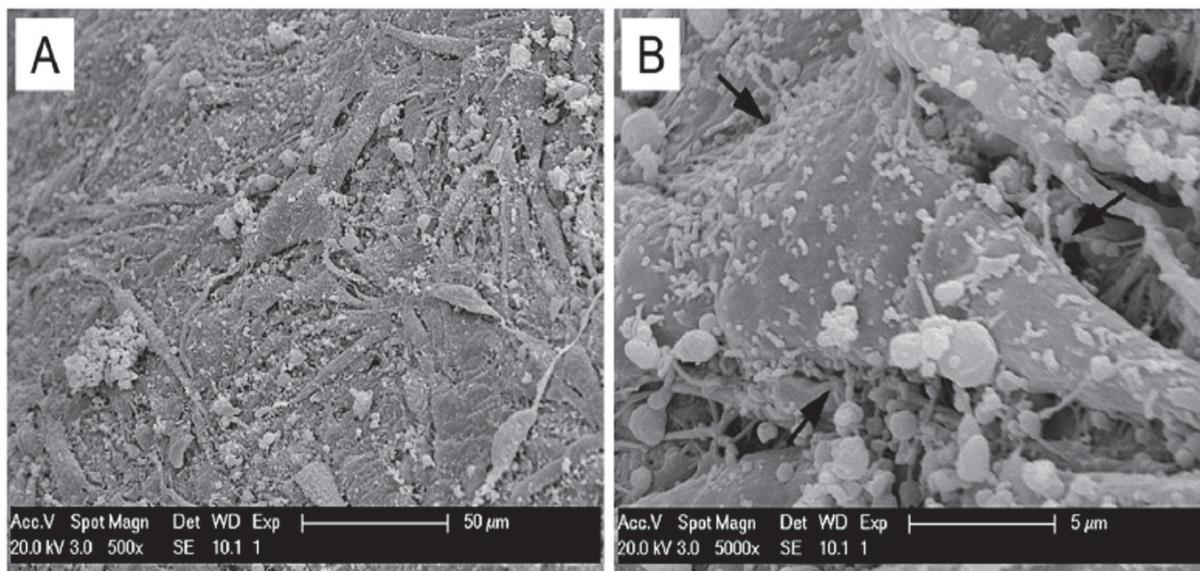


Figure 24 : Xie *et al.* : Microscopie à électron, cellules souches mésenchymateuses adhérant à la matrice de PRP (216)

A : Faible grossissement

B : Fort grossissement

La phase semi-solide de la micrograisse joue également le rôle de matrice de soutien (ou scaffold) limitant les phénomènes de diffusion et de résorption du PRP liquide et permettant la libération progressive des facteurs de croissance sur le site d'injection (217). Présent dans certaines articulations chez l'homme (Hoffa au niveau du genou) le tissu graisseux semble être une interface adaptée à l'injection intra-articulaire.

Le PRP riche en facteurs de croissance paraît donc particulièrement adapté comme agent adjuvant de la différenciation chondrocytaire des ADSC contenues dans le tissu adipeux. Afin de s'affranchir des étapes de culture *in vitro* des cellules souches mésenchymateuses du tissu adipeux, notre approche consiste à utiliser la micrograisse comme source d'ADSC et comme matrice de soutien (ou scaffold) à la régénération cellulaire.

1.4.2. Données préliminaires de caractérisation biologique acquises in vitro sur le mélange « micrograisse et PRP »

L'utilisation thérapeutique d'un mélange composé de 50% de Plasma autologue riche en plaquettes (PRP) et de 50 % de micrograisse (MG) purifiée, tel que prévu dans le protocole AMIPREP, relève de la réglementation européenne sur les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP). Des données de validation portant sur la préparation et les caractéristiques du MTI-PP expérimental « AMIPREP » ont donc été générées au sein du Laboratoire de thérapie cellulaire de l'APHM en préalable à la demande d'autorisation d'essai clinique.

Le laboratoire de culture et thérapie cellulaire (LCTC) a choisi de fabriquer le MTI-PP AMIPREP au moyen de 2 dispositifs médicaux :

- Le dispositif médical de classe IIa ORTHOPRAS[®] (Société Protéal) pour la préparation standardisée de PRP autologue pour applications dans le système musculosquelettique. Ce dispositif comprend des dispositifs médicaux (DM) stériles et jetables (EXTRACT-20 et kit ORTHOPRAS) et le matériel nécessaire au prélèvement de sang veineux (dont l'anticoagulant). Une centrifugeuse spécifique OMNIGRAFTER[®] dédiée au DM ORTHOPRAS doit être utilisée. Le choix de ce DM est motivé par des données de validation préalables obtenues pour ce DM en comparaison avec d'autres commercialement disponibles.
- Le dispositif médical de classe I Puregraft 50[®] pour la préparation de micrograisse purifiée. Ce dispositif est une poche permettant le prélèvement de tissu adipeux en système fermé, les lavages et la filtration à travers deux tamis du tissu adipeux.

La validation du procédé a comporté plusieurs étapes dont les données sont résumées ci-après.

1.4.2.1. Validation de la préparation de la substance active PRP

Le LCTC a réalisé, entre 2015 et 2016, quarante lots de PRP selon le procédé de fabrication Orthopras[®] à partir de sang périphérique prélevé chez des donneurs sains. Les résultats

obtenus attestent de la performance et de la reproductibilité de ce procédé de fabrication sur l'ensemble des paramètres étudiés.

✓ *Composition cellulaire du PRP*

Les résultats obtenus en termes de concentration et pureté plaquettaire sont très satisfaisants. Le DM Orthopras® permet en effet de garantir une pureté plaquettaire de plus de 90%, une faible teneur en globules rouges et leucocytes résiduels (respectivement inférieures à 8% et 2%) ainsi qu'un volume adapté (Tableau 9).

PRP (ORTHOPRAS® grand volume)		Moyenne	SD
Volume [ml]		8,9	1,13
Concentration	Plaquettes [10 ⁶ /mL]	453,6	102,13
	Globules rouges [10 ⁹ /mL]	0,0	0,01
	Leucocytes [10 ⁶ /mL]	0,6	0,55
Numération	Plaquettes [10 ⁶]	4028,3	1060,21
	Globules rouges [10 ⁶]	159,3	62,49
	Leucocytes [10 ⁶]	4,9	4,93
Facteur de concentration (numération dans le PRP/numération sanguine)	Plaquettes	2,2	0,52
	Leucocytes	0,1	0,10
Recouvrement/Déplétion	Recouvrement des plaquettes (%)	97,2	18,70
	Déplétion des globules rouges (%)	99,8	0,06
	Déplétion des leucocytes(%)	96,1	4,70
Composition/pureté	Plaquettes (%)	95,8	1,88
	Globules rouges (%)	4,0	1,86
	Leucocytes (%)	0,1	0,11
pH		7,6	0,15

Tableau 9 : Données de caractérisation cellulaire du PRP obtenu selon le procédé de fabrication Orthopras®

✓ *Capacité d'agrégation plaquettaire du PRP*

La capacité fonctionnelle des plaquettes (contenues dans le PRP) à agréger au contact de différents inducteurs (ADP 5 µm, Acide Arachidonique 0,5 mg/ml, Collagène 3,3 µg/ml, Ristocétine 1,25 mg/ml) a été évaluée sur 4 préparations de PRP issues de volontaires sains. A leur contact, les plaquettes forment un caillot et le PRP devient alors moins trouble (turbide). La mesure de la baisse de la turbidité est ensuite exprimée en pourcentage. Une agrégation est considérée comme positive si le résultat est supérieur à 30%. L'ensemble des tests d'agrégation plaquettaire réalisés sur les 4 préparations de PRP ont montré une capacité d'agrégation normale en fin de fabrication du PRP (Tableau 10).

Run de validation N°	1	2	3	4
TEMPS	T0	T0	T0	T0
ADP 5µM	82,36%	74,42%	77,02%	63,30%
AA 0,5 mg/ml	95,51%	103,38%	90,45%	88,82%
Collagène 3,3 µg/ml	93,00%	102,54%	90%	87%
Risto 1,25 mg/ml	100,48%	114,26%	95,80%	96,84%

Tableau 10 : Capacité fonctionnelle des plaquettes contenues dans le PRP à agréger au contact de différents inducteurs

✓ *Etat d'activation des plaquettes en fin de préparation du PRP*

L'évaluation de l'état d'activation des plaquettes a été réalisée en cytométrie de flux (n=1). La P-sélectine (CD 62p) est un marqueur apparaissant à la surface des plaquettes lorsque ces dernières sont activées. Les plaquettes, dont la concentration est ajustée, sont mises en contact avec un anticorps anti-CD62p couplé à un fluorochrome et l'analyse est réalisée sur un cytomètre de flux FC 500 (Beckman Coulter). Les résultats sont exprimés en intensité moyenne de fluorescence (unité arbitraire) dont les valeurs normales sont 0,23 à 0,82. Le résultat a montré un niveau d'expression de la P-sélectine à 0.25 sur l'échantillon analysé confirmant que les plaquettes ne sont pas activées en fin de production du PRP.

✓ *Facteurs de croissance présents dans le PRP*

Les facteurs de croissance relargués par le PRP seul ont été quantifiés à partir d'échantillons de PRP (n=2) préparés selon le procédé AMIPREP. Ces dosages ont été réalisés selon le « gold standard » pour la quantification de facteurs de croissance dans le PRP, qui consiste à activer 1 ml de PRP avec 50 µL de CaCl₂ dans un tube en verre pendant 30 minutes (218). Un agrégat de plaquettes ayant libéré leur contenu en facteurs de croissance est ainsi formé. La concentration en facteurs de croissance est déterminée par dosage ELISA multiplex appliqué au surnageant d'agrégation plaquettaire. Les résultats obtenus confirment que la méthode utilisée pour la préparation du PRP permet d'obtenir des quantités importantes de VEGF, PDGF-BB, TGF beta qui sont des facteurs de croissance impliqués dans la régénération cartilagineuse (Tableau 11). Par ailleurs, de grandes quantités d'IL1Ra sont détectées dans le

sécrétome du PRP avec un ratio IL1RA/ IL1 beta très largement supérieur à 10 laissant supposer d'après la littérature que les effets délétères de l'IL1-beta dans les lésions articulaires seront inhibés (219).

PRP seul	Echantillon 1 (pg/ml)	Echantillon 2 (pg/ml)
VEGF	22,26	17,48
PDGF BB	3376,74	1041,61
TGF beta	57,36	77,13
IL1 beta	0,01	0,01
IL1RA	40,41	40,41
IL1RA / IL1 beta	4041,0	4041,0

Tableau 11 : Facteurs de croissance relargués par le PRP

1.4.2.2. Validation de la substance active Micrograisse

La micrograisse a été préparée selon le procédé AMIPREP à partir de résidus opératoires de tissu adipeux prélevés chez des donneurs volontaires sains bénéficiant d'une lipoaspiration à visée esthétique et caractérisée par différentes approches :

✓ *Aspect microscopique d'un lobule de « micrograisse »*

Un échantillon de micrograisse prélevée au moyen de microcanules et filtrée par le dispositif Puregraft® a été analysé en microscopie électronique à balayage afin de documenter la taille des micro-adipocytes injectés. Les micro-adipocytes présents dans la micrograisse ont une taille qui n'excède pas 500 µm alors que les adipocytes du tissu adipeux physiologique ont une taille supérieure à 1000 µm (Figure 25). La petite taille des adipocytes contenus dans la micrograisse rend cette substance tissulaire fluide et facilement injectable dans des aiguilles de petit diamètre (17 gauges).

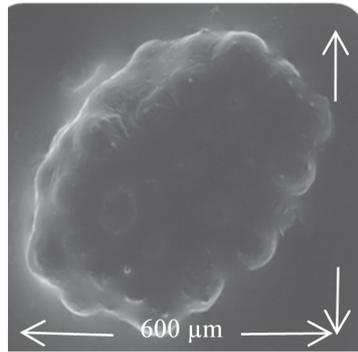


Figure 25 : Aspect d'un adipocyte issu d'un échantillon de micrograisse en microscopie électronique à balayage

✓ *Etude des cellules de la fraction vasculaire stromale contenue dans la micrograisse*

L'influence des étapes de préparation de la micrograisse sur les cellules de la fraction vasculaire stromale (FVS) a été évaluée en réalisant une digestion enzymatique d'un faible volume de micrograisse à l'aide d'une collagénase (NB 4 filtrée 0,22 μm, SERVA) durant 45 minutes à 37°. Cette digestion permet d'éliminer la phase adipocytaire de la micrograisse et d'isoler les cellules de la fraction vasculaire stromale sur lesquelles les tests de caractérisation suivants sont réalisés :

- La viabilité et la numération des cellules nucléées totales de la Fraction Vasculaire Stromale déterminées au moyen du dispositif Nucleocounter NC 100 (CHEMOMETEC). Ce système identifie les cellules non viables par l'incorporation de l'iodure de propidium et les cellules nucléées totales par incorporation d'un agent de lyse et de l'iodure de propidium, permettant par différentiel la détermination des cellules nucléées viables.
- Le test fonctionnel CFU-F « colony-forming unit-fibroblastes » qui est un test clonogénique permettant de mettre en évidence les précurseurs mésenchymateux *in vitro* grâce à 3 étapes : ensemencement des cellules de la substance active, suivi de la culture et coloration pour comptage des clones.

Les résultats obtenus montrent que les cellules de la FVS issue de la micrograisse présentent une bonne viabilité (supérieure à 70%) après digestion enzymatique. De plus, le taux de cellules capables de former des colonies d'allure fibroblastique (précurseurs

mésenchymateux) au sein de cette FVS est de 4% dans l'échantillon 1 analysé (Tableau 12). Ce pourcentage est conforme à celui usuellement attendu pour la FVS. Ces données démontrent que la technique de préparation de la micrograisse utilisée dans le MTI-PP AMIPREP garantit le maintien de l'intégrité des cellules de la FVS et en particulier des précurseurs mésenchymateux.

	Echantillon 1	Echantillon 2
	T0	T0
Volume digéré (ml)	4,4	4,2
Viabilité SVF (%)	78,7	76,4
Nb de cellules nucléées viables (x10 ⁶)	3,01	2,26
CFU-F (%)	4,4	Non interprétable*

Tableau 12 : Caractéristiques cellulaires de la FVS issue de la micrograisse

1.4.2.3. Validation du produit fini constitué du mélange « Micrograisse et PRP »

Différentes investigations biologiques ont été réalisées sur le mélange « Micrograisse et PRP » afin de documenter l'interaction des 2 substances actives constituant le produit fini administré au patient :

✓ *Étude rhéologique du mélange des 2 substances actives Micrograisse et PRP*

Deux types de tests rhéologiques ont été effectués sur des mélanges à différents ratio de PRP et de micrograisse : un « balayage contrainte » (BC) et un « balayage fréquence » (BF). Les échantillons suivants ont été évalués pour les caractéristiques rhéologiques :

- Micrograisse pure (100%)
- 90% de micrograisse-10% de PRP
- 70% de micrograisse -30% de PRP
- 50% de Micrograisse – 50 % de PRP

Les BC faits sur un intervalle de 0,1 à 250 Pa nous ont permis de déterminer les domaines de viscoélasticité linéaires (DVEL) nécessaires au calibrage des essais de BF. Sur toute la gamme

de fréquences testées (0,01 à 100 Hz), les comportements des produits ont une prédominance élastique (G' supérieurs à G'').

Par contre, plus l'ajout de PRP est important et plus les valeurs de G' et G'' baissent, notant une « fluidification » des échantillons mais, malgré cela, l'ajout de PRP n'interfère pas sur l'état structuré (Figure 27). Dans ces conditions, le mélange le plus adéquat est le mélange « 50 % Micrograisse - 50 % PRP » afin d'avoir le meilleur compromis entre l'extrusion du produit (fluidité supérieure) et l'apport en facteurs de croissance (Figure 26).

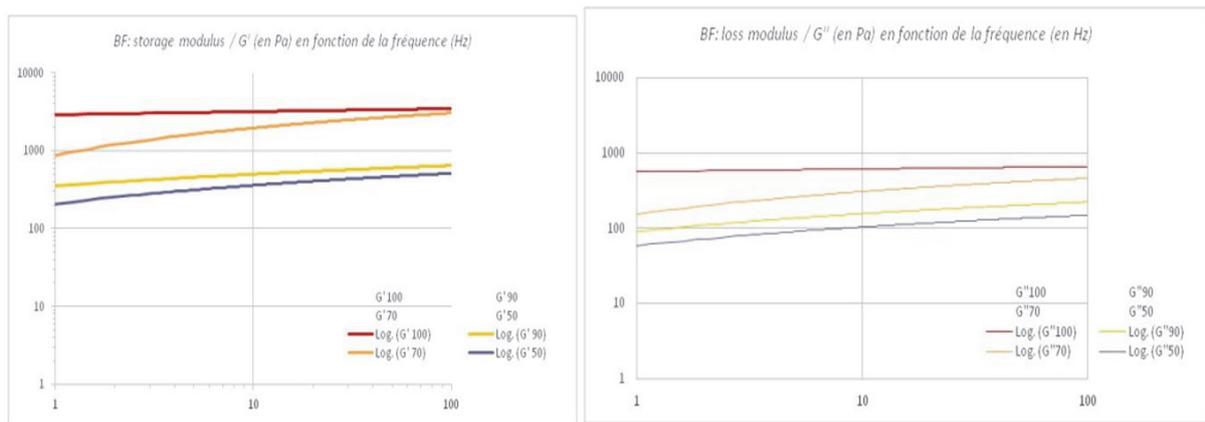


Figure 26 : Aspect des graphes rhéologiques des tests de balayage fréquence avec différents pourcentages de PRP :
module élastique G' (*storage modulus*) et module de perte G'' (*loss modulus*)



Figure 27 : Aspect macroscopique et fluidité du produit administré (50 % Micrograisse – 50 % PRP)

✓ *Evaluation de la sécrétion de facteurs de croissance*

Afin d'évaluer la qualité du produit administré, 2 mL de PRP et 2 mL de micrograisse de même donneur volontaire sain ont été mélangés. Un échantillon de 500µl (n=3) du mélange a été mis au contact d'un milieu de culture sur des plaques cotées au collagène durant 24h. Les surnageants ont été récoltés et le sécrétome a été étudié au moyen de la technologie LUMINEX.

Les résultats obtenus montrent que le produit administré libère des facteurs de croissance impliqués dans la régénération du cartilage (Tableau 13). De plus, le ratio IL-1L-1RA/IL-1bêta est largement supérieur à 10 ce qui laisse supposer d'après la littérature que les effets délétères de l'IL1-beta dans les lésions articulaires seront inhibés (219).

Echantillon de validation N°	1	3	4
Facteur de croissance (pg/mL)			
VEGF	56,36	9,65	ND
PDGF BB	511,8	412,5	257,69
FGF	96,43	260,98	158,02
TGF beta	ND	ND	ND
IL1 beta	0,19	0,26	0,07
IL1RA	160,31	70,77	14,97
IL1RA / IL1 beta	843,7	272,2	213,9

Tableau 13 : Facteurs de croissance relargués par le mélange « Micrograisse et PRP »

✓ *Evaluation de la viabilité et des caractéristiques fonctionnelles des cellules de la fraction vasculaire stromale du tissu adipeux obtenues après digestion enzymatique appliquée au mélange « Micrograisse et PRP »*

Après mélange de micrograisse et de PRP issus du même donneur et digestion enzymatique de ce mélange, les caractéristiques qualitatives et fonctionnelles des cellules de la FVS contenue dans le produit administré ont été étudiées selon des méthodes identiques à celles utilisées pour caractériser la substance active micrograisse.

Ces données montrent que les cellules de la fraction vasculaire stromale, et les cellules stromales/mésenchymateuses conservent leurs propriétés fonctionnelles (viabilité et clonogénicité) après contact avec le PRP et ceci alors même qu'elles ont été exposées à une digestion enzymatique (Tableau 14). Le procédé AMIPREP, moins détériorant pour les cellules car il n'inclut pas de digestion enzymatique, n'a donc pas d'impact délétère sur la qualité des cellules d'intérêt.

Echantillons de validation N°	1	3	4
	Mélange digéré	Mélange digéré	Mélange digéré
Volume digéré (ml)	2,5	4,9	6
Viabilité SVF (%)	76,3	76,6	74,2
Nb de cellules nucléées viables (x10 ⁶)	0,67	2,44	1,17
Population leucocytaire (%)	25,98	15,73	59,39
Population endothéliale (%)	23,52	72,37	13,9
Population stromale (%)	50,5	11,9	26,71
Test fonctionnel CFU-F (%)	4,53	5,2	1,07

Tableau 14 : Caractéristiques cellulaires de la FVS issue du mélange « Micrograisse et PRP »

De plus, la capacité de différenciation cartilagineuse des cellules contenues dans le mélange a été étudiée in vitro. Pour cela, la fraction vasculaire stromale issue de la digestion du mélange a été mise en culture dans une boîte de 25cm² en présence d'un milieu (DMEM, HMAF12, 10% Sérum) favorisant la prolifération des cellules souches mésenchymateuses. A confluence et après digestion enzymatique à la trypsine, les cellules souches mésenchymateuses ont étéensemencées en présence (n=3) ou non (n=3) d'un milieu de différenciation chondrocytaire dans une plaque 24 puits à la concentration de 80000 cellules/5µL (micromasse). Au bout de 10 jours de culture, les micromasses ont été lavées en solution saline fixées au formaldéhyde et colorées au bleu alcian pour marquer les glycosaminoglycanes du cartilage. Après 2 lavages (6mL éthanol et 4mL d'acide acétique) et rinçage à l'eau, puis au PBS, les cellules différenciées ont été photographiées (Figure 28).

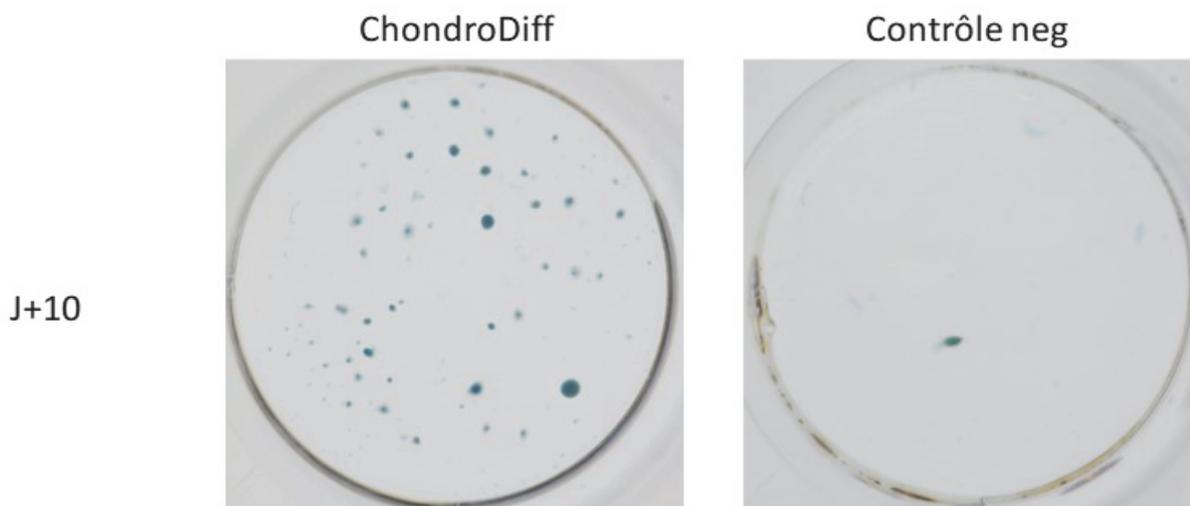


Figure 28 : Image représentative de la différenciation cartilagineuse

L'observation macroscopique permet de visualiser des micromasses de cartilage colorées en bleu témoignant que les procédés de préparation de PRP et de micrograisse ainsi que l'étape de mélange n'affectent pas les propriétés de différenciation en cartilage des cellules souches mésenchymateuses présentes dans la micrograisse.

1.4.3. Traitement des lésions cartilagineuses par l'association de la Micrograisse et du PRP : étude préclinique chez le cheval

En 2015, l'injection concomitante de micrograisse et de PRP autologues a été réalisée chez des chevaux souffrant d'arthrose du carpe par une équipe vétérinaire, en collaboration avec le Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire de l'Hôpital de la Conception (220).

Huit chevaux de course âgés de 2 à 13 ans et souffrant d'une arthropathie sévère confirmée par radiographie et échographie et présentant une boiterie clinique supérieure ou égale à 1/5 (American Association of Equine Practitioners Lameness Scale) ont été inclus (Figure 29).



Figure 29 : Bembo *et al.* : Arthrose du carpe chez des chevaux de course (220)

A : Aspect clinique de gonflement artériel

B : Radiographie du carpe de profil : diminution des interlignes articulaires, ostéophytes, augmentation du volume des tissus mous peri-articulaires

Le prélèvement sanguin pour la préparation du PRP était réalisé au niveau de la veine jugulaire puis le PRP était obtenu par centrifugation du sang total. Le prélèvement de graisse était réalisé dans la région fessière sous anesthésie locale et sédation : 30 ml de graisse étaient prélevés puis filtrés directement en système clos par la poche de prélèvement Puregraft pour obtenir 10 millilitres de micrograisse. Le produit d'injection intra-articulaire était obtenu par mélange de 5ml de PRP et 5 millilitres de micrograisse purifiée (Figure 30).

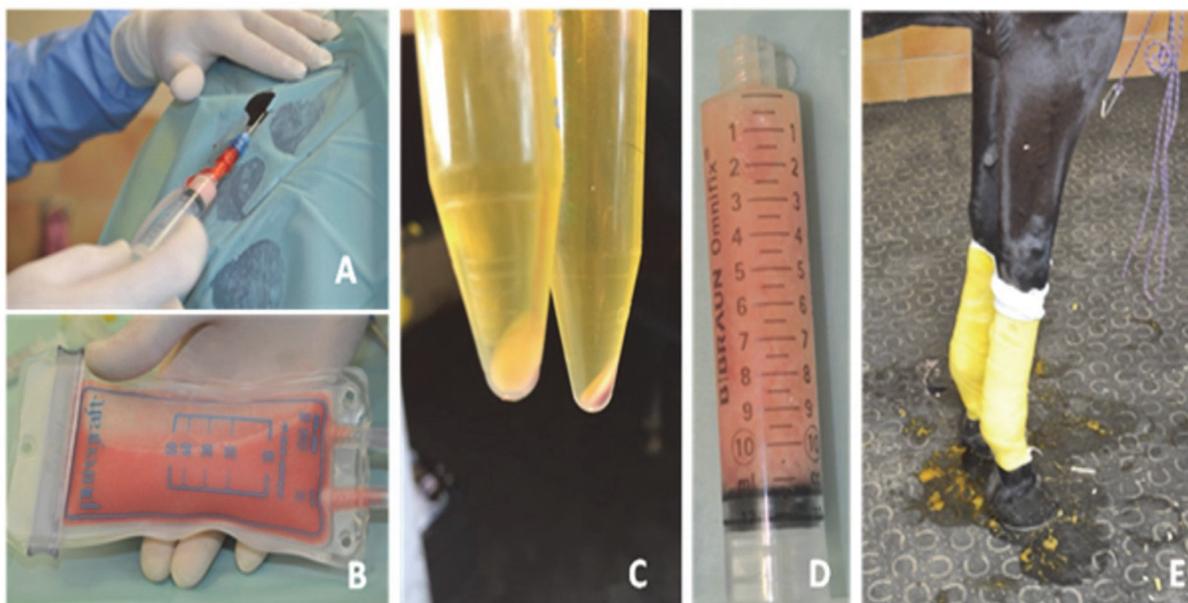


Figure 30 : Bembo *et al.* : Préparation du mélange Micrograisse et PRP (220)

A : Prélèvement de tissu adipeux en circuit fermé

B : Lavage de la micrograisse avec le système Puregraft®

C : Aspect du PRP obtenu après centrifugation du sang total

D : Aspect du produit final « Micrograisse et PRP » après mélange de 5 mL de Micrograisse et 5 mL de PRP

E : Pansement post-injection chez le cheval

Enfin l'injection intra-articulaire était réalisée au niveau du carpe ou du boulet par ponction à l'aiguille 21 gauges. Les chevaux étaient mis au repos pendant 15 jours puis bénéficiaient d'une rééducation progressive pendant 3 mois.

Une amélioration significative du score de boiterie AAEP (American Association of Equine Practitioners Lameness Scale) de $2,33 \pm 1,22$ à $0,33 \pm 0,66$ a été observée à 3 mois de l'injection. Sept des 8 chevaux traités ont pu reprendre la compétition entre 5 et 10 mois après l'injection. Un seul n'a pas pu reprendre la course en raison d'une boiterie persistante. Aucun effet indésirable n'a été observé au cours du suivi (Tableau 15).

	Breed	Age (years)	Activity	Activity stop (months)	Joint disease	AAEP score		Follow up (months)	Return to activity
						Initial	3 months		
1	Thoroughbred	7	Galloping race	5	Anterior right fetlock Loss of cartilage thickness, entesiophytes, chip fracture	4	0	16	Racing 5 months
2	Percheron	9	Show	12	Anterior left fetlock Loss of cartilage thickness entesiophytes, chip fracture, bone edema medial condyle	3	0	12	Competition 10 months
3	French trotter	4	Trotting race	3	Anterior right fetlock Loss of cartilage thickness	1	0	7	Training 5 months
4	Thoroughbred	2	Galloping race	1	Anterior right fetlock Bone edema medial condyle	3	0	11	Racing 8 months
5	French saddle	13	Jumping	Not stopped	Anterior left fetlock Loss of cartilage thickness, chip fracture, osseous cyst of medial condyle	2	2	10	Competition 8 months and discharged
6	Arabian	10	Endurance	3	Anterior left fetlock Loss of cartilage thickness, entesiophytes, chip fracture, mineralization synovial capsule	2	1	10	Training 5 months
7	Thoroughbred	3	Galloping race	1	Carpus Chip fracture	4	0	10	Racing 5 months
8	French trotter	4	Trotting race	Not stopped	Anterior right fetlock Chronic synovitis				Training 9 months
					Anterior left fetlock Chronic synovitis	1	0	9	

Tableau 15 : Bembo et al. : Caractéristiques des chevaux traités et résultats (220)

Le membre antérieur du cheval présente de nombreuses similitudes anatomiques avec le membre supérieur de l'homme. Les articulations du carpe et de la métacarpo-phalangienne sont quasiment comparables. Ce modèle pré-clinique est donc particulièrement intéressant.

L'approche thérapeutique du produit de recherche que nous proposons est strictement identique à celle présentée dans ce modèle pré-clinique équin. Ce dernier confirme la tolérance de ce traitement et montrent des résultats en faveur d'une efficacité chez le cheval.

Nous présentons ici le protocole clinique d'étude de la tolérance de l'injection intra-articulaire de micrograisse autologue associée à du plasma autologue enrichi en plaquettes dans l'articulation radio-carpienne de patients atteints d'arthrose résistante au traitement médical et les résultats préliminaires obtenus chez les 3 premiers patients traités.

2. Matériel et Méthodes : Etude de tolérance

2.1. Plan expérimental

Il s'agit d'un essai thérapeutique de phase I-IIa, monocentrique, prospectif, longitudinal, intra-sujet, réalisé en ouvert dans le Centre Hospitalier Universitaire de Marseille (France). Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité de protection des personnes et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (N° EudraCT : 2016-002648-18). Tous les patients inclus dans l'étude ont donné leur consentement écrit après avoir reçu une information claire, loyale et appropriée (notice d'information délivrée lors de la visite de sélection).

2.1.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus sont âgés de 20 à 75 ans et présentent une arthrose radio-carpienne :

- a. Symptomatique : responsable de douleurs > 4 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) plus ou moins associées à une perte de force objectivée par le dynamomètre de Jamar et/ou de mobilité du poignet entraînant une gêne dans les activités de la vie quotidienne et une altération de la qualité de vie.
- b. Objectivée sur des radiographies et un arthroscanner : Pincement(s) articulaire(s) stylo-scaphoïdien et/ou radio-carpien global et/ou scapho-capital et/ou luno-capital, plus ou moins associé(s) à des remaniements ostéophytiques et sous chondraux équivalents à un grade 3 ou 4 de la classification de de Kellgren et Lawrence (26,27). En fonction de l'étiologie de l'arthrose du poignet pourront être associés : un carpe adaptatif (DISI), une rupture des ligaments scapho-lunaire ou luno-tiquetral, une pseudarthrose du scaphoïde, une nécrose du pôle proximal du scaphoïde, un cal vicieux du radius, une nécrose avasculaire d'un os du carpe.
- c. En échec d'un traitement médical bien conduit pendant au moins un an : Antalgiques de pallier adapté à la douleur, AINS, port d'une orthèse antalgique, rééducation par un kinésithérapeute ± injections intra-articulaires de corticoïdes ou d'acide hyaluronique ; ou d'une dénervation avec un recul d'au moins un an (geste chirurgical antalgique, extra-articulaire, ne modifiant pas l'anatomie de l'articulation).

2.1.2. Critères d'exclusion

Les patients présentant au moins l'un des critères suivants sont exclus de l'étude :

a. Critères spécifiques à l'étude :

- Troubles de la coagulation (thrombopénie > 150 G/L, thrombocytose > 450 G/L, thrombopathie connue, TP < 70 %, Rapport TCA Patient/Témoin > 1,20)
- Anémie < 10 g/dL
- Sérologie(s) VIH et/ou hépatite B et/ou hépatite C et/ou syphilis et/ou HTLV I et II positive(s)
- Arthrite inflammatoire/microcristalline
- Maladie systémique infectieuse ou immunitaire (bilan inflammatoire : VS, CRP, fibrinogène)
- Tumeur maligne traitée ou en cours de traitement
- Fièvre ou infection récente datant de moins d'un mois
- Injection intra-articulaire de corticoïdes ou d'acide hyaluronique datant de moins de deux mois
- Prise d'AINS, de corticoïdes, d'anti-agrégants plaquettaires ou d'anticoagulants datant de moins de quinze jours
- IMC < 20 Kg/m²
- Antécédent de chirurgie intra-articulaire du poignet pour le traitement de l'arthrose (résection de la première rangée du carpe, arthrodèse, arthroplastie)
- Contre-indications à l'anesthésie locale ou à la chirurgie
- Contre-indications à l'IRM : corps étrangers oculaires, pace maker, neurostimulateur, implant cochléaire, clips vasculaires, valve cardiaque mécanique
- Allergie au produit de contraste iodé

b. Critères non spécifiques à l'étude :

- Femme enceinte ou allaitante
- Personne majeure protégée par la loi (sous tutelle et curatelle)
- Personne participant simultanément à une autre recherche biomédicale
- Mineur
- Personne séjournant dans un établissement sanitaire ou social

- Personne en situation d'urgence
- Personne privée de liberté
- Personne non bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

2.1.3. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la tolérance à 1 mois de l'injection d'un mélange de micrograisse et de plasma riche en plaquettes autologues dans l'articulation radio-carpienne des patients atteints d'arthrose radio-carpienne.

2.1.4. Objectif secondaire

L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité de l'injection d'un mélange de micrograisse et de plasma riche en plaquettes autologues dans l'articulation radio-carpienne des patients atteints d'arthrose radio-carpienne.

2.1.5. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la tolérance évaluée par la survenue d'événements indésirables (EI) jusqu' à 1 mois après le traitement (visites de contrôle à J7 et M1). Un interrogatoire et un examen clinique complet avec prise de la température sont réalisés lors de chaque visite de contrôle.

Ces événements indésirables sont classés selon leur origine :

- EI liés au prélèvement de tissu adipeux
- EI liés à la fabrication du PRP et à la préparation de la micrograisse
- EI liés à l'injection intra-articulaire

2.1.6. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires comprennent :

- a. L'évaluation de la douleur par l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) à J7, M1, M3, M6 et M12

Le patient rapporte le niveau de douleur du poignet durant la semaine précédente sur une ligne de 10 cm. L'EVA est cotée de 0 à 100 par l'évaluateur.

Les scores EVA à J7 et M1 sont des critères d'évaluation secondaires de la tolérance.

Les scores EVA à M3, M6 et M12 sont des critères d'évaluation secondaire de l'efficacité.

- b. L'évaluation combinée de la fonction et de la douleur par le score PRWE à M3, M6 et M12

Développé par McDerimid en 1998, puis traduit en français par Voche en 2003, le PRWE (Patient-Rated Wrist Evaluation) est un questionnaire comprenant 15 items dont 5 portent sur la douleur (50 points) et 10 sur la fonction (100 points) du poignet. Le score PRWE utilisé dans cette étude est le « score combiné » dans lequel le total des points de la fonction du poignet est divisé par 2 et ajouté au score de la douleur pour obtenir un score total sur 100 points.

- c. Evaluation de la fonction du membre supérieur par le score de DASH à M3, M6 et M12

Développé par l' « American Academy of Orthopedic Surgeons' outcome research Committee » en 1994, puis traduit en français par Dubert en 2001, Le DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) est un questionnaire d'auto-évaluation subjective de la capacité fonctionnelle globale des deux membres supérieurs. Le questionnaire comprend 30 questions portant sur la difficulté à réaliser des activités précises de la vie quotidienne, les relations sociales, et des symptômes particuliers : la douleur, la force, la mobilité et le sommeil. Le score global se présente sous la forme d'un score sur 100 par la méthode de calcul suivante : $[(\text{somme des } n \text{ réponses}) / n] - 1 \times 25$. Le score n'est valide que dans la mesure où 90% des questions ont été renseignées par le patient (soit 3 valeurs manquantes au plus).

d. L'évaluation de la force du poignet par dynamométrie à M3, M6 et M12

La force de préhension du poignet est évaluée par la moyenne de 3 mesures consécutives au dynamomètre manuel hydraulique de Jamar.

Ces mesures sont notées pour le poignet atteint d'arthrose et le poignet controlatéral.

e. La mesure des amplitudes articulaires du poignet à M3, M6 et M12

Les amplitudes articulaires du poignet seront mesurées à l'aide d'un goniomètre en inclinaison radiale, en inclinaison ulnaire, en flexion et en extension.

Ces mesures sont notées pour le poignet atteint d'arthrose et le poignet controlatéral.

f. La satisfaction du patient à J7, M1, M3, M6 et M12

La satisfaction du patient est évaluée à l'aide de l'échelle de satisfaction de Likert en 5 niveaux (1. Très satisfait, 2. Satisfait, 3. Neutre, 4. Insatisfait, 5. Très insatisfait).

g. Analyse IRM des lésions cartilagineuses radio-carpiennes à M12

Une IRM 3T haute résolution (Siemens VERIO 3T MRI, Erlangen, Germany) sans injection de gadolinium est réalisée pour chaque patient au CRMBM-CEMEREM (UMR CNRS 7339) avant traitement et à un an de l'injection intra-articulaire du produit étudié afin d'évaluer l'évolution des lésions chondrales.

Une image tridimensionnelle du poignet est obtenue à l'aide d'une séquence IRM dédiée (VIBE ; Volume Interpolated Breath hold Examination). La mesure de la surface de section du cartilage (CSA) est réalisée *a posteriori* sur une coupe d'intérêt choisie de manière standardisée sur la base de critères anatomiques (221) (Figures 31 et 32). La robustesse de cette méthode a été démontrée précédemment par l'équipe de radiologie du CRMBM-CEMEREM (221).

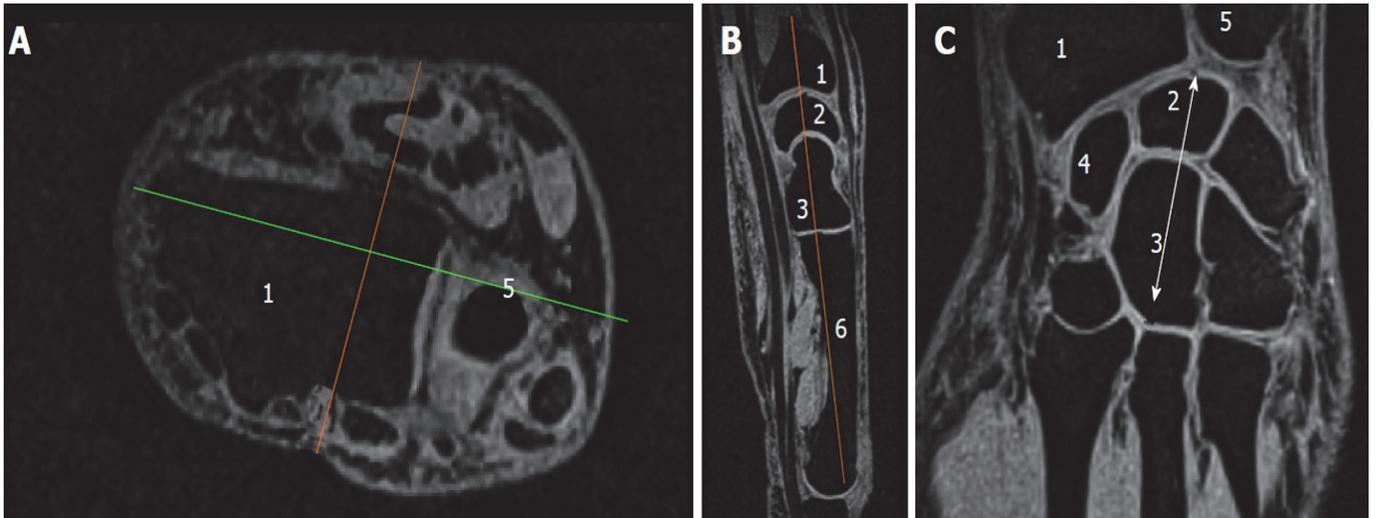


Figure 31 : Sélection standardisée de la coupe d'intérêt (221)

A : Sur une coupe axiale, à hauteur du radius distal (1), un 1^{er} axe parallèle au bord antérieur du radius à la partie médiane de l'avant-bras est tracé (ligne verte). Un 2^{ème} axe, perpendiculaire au précédent, passant par le milieu de l'avant-bras est tracé (ligne orange).

B : Sur la vue sagittale perpendiculaire correspondante, la coupe passant par le radius distal (1), le semi-lunaire (2), le capitatum (3) et la base du 3^{ème} métacarpien (6) est choisie.

C : La coupe coronale correspondante passe par le milieu des os mentionnés au-dessus et montre le radius (1), le semi-lunaire (2), le capitatum (3), le scaphoïde (4), et l'ulna (5).

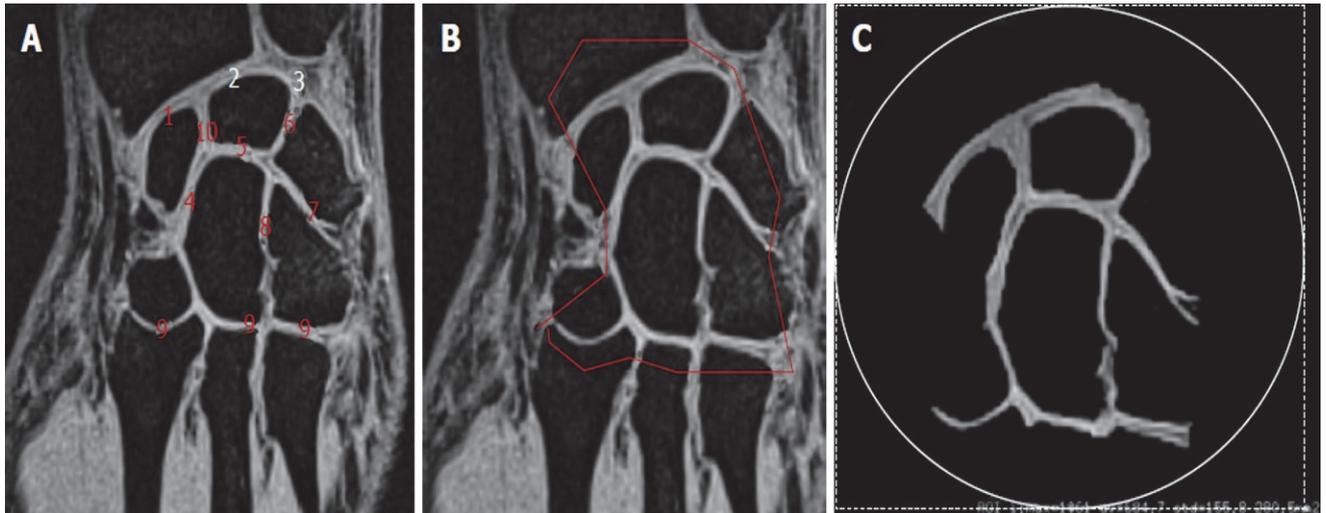


Figure 32 : Segmentation manuelle de la surface de section du cartilage
(cross sectional area, CSA) (221)

A : Coupe coronale montrant les différentes articulations entre le radius et le scaphoïde (1) ; le radius et l'ulna (2), le lunatum et l'ulna (3), le scaphoïde et le capitatum (4), le lunatum et l'ulna (5), le lunatum et le triquetrum (6), le triquetrum et l'hamatum (7), l'hamatum et le capitatum (8), les articulations carpo-métacarpiennes (9), le scaphoïde et le lunatum (10).

B : Coupe coronale illustrant la segmentation manuelle de l'aire cartilagineuse d'intérêt

C : Résultat de la surface de section du cartilage après segmentation

Une analyse structurelle qualitative est également réalisée à partir de séquences standards avec pondération T1, T2, et saturation de graisse.

L'analyse par IRM 3T pré-traitement et post-traitement à 1 an de recul permet d'apprécier :

- Quantitativement la variation de surface de section du cartilage en mm^2 (Cartilage cross sectional area ou CSA) en regard des articulations d'intérêt au niveau de la coupe d'intérêt entre l'IRM avant et après traitement.
- Qualitativement la présence d'une éventuelle inflammation, d'un œdème ou d'une lésion du cartilage

2.1.7. Nombre de patients

Il est prévu d'inclure 12 patients au total pour exploiter les données de 10 patients, en tenant compte du risque de perte de vue de certains patients (estimé à environ 10%), conduisant à l'exclusion de l'étude. Le nombre de patients a été fixé comme il est habituellement retrouvé dans les études de sécurité et tolérance relatives aux médicaments innovants.

En ce qui concerne les objectifs secondaires, cet effectif permettra de démontrer une différence significative d'au moins 13 mm sur l'EVA de douleur et 17 points sur le score fonctionnel DASH (estimé avec les données disponibles sur 12 patients (222)).

2.1.8. Durée de participation

La durée de suivi de chaque patient est de 12 mois (± 1 mois) après l'injection avec des visites de contrôle prévues à J7, M1, M3, M6, M12 (Figure 33).

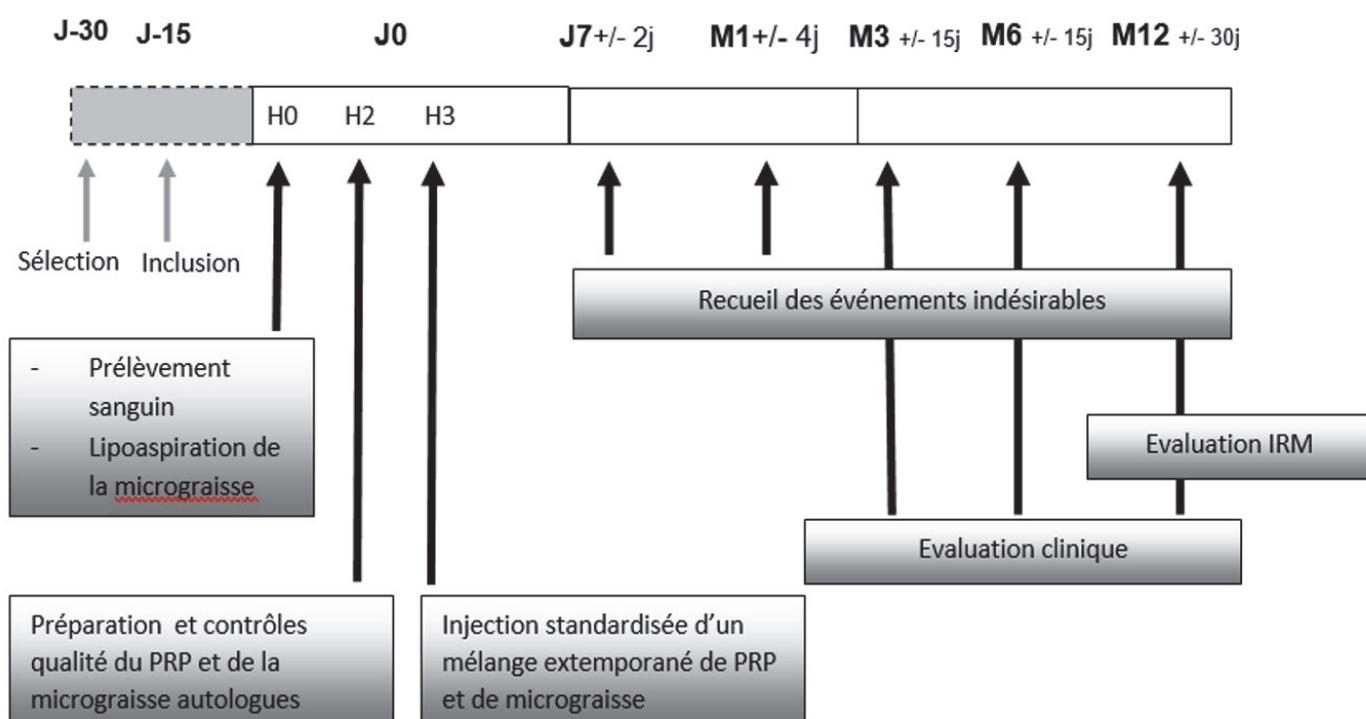


Figure 33 : Schéma du déroulement du protocole expérimental

2.2. Suivi de tolérance, Gestion des évènements indésirables

L'investigateur traitant a la responsabilité de rapporter et documenter tout événement indésirable pouvant survenir au cours de l'essai. Tout événement indésirable, quelle que soit la sévérité ou son imputabilité, sera consigné dans le cahier d'observation. La nature de chaque événement, la date et l'heure de début, la durée, la sévérité, et l'imputabilité devront être établies.

Un délai d'observation de sécurité de 1 mois est observé entre les 3 premiers patients inclus afin de s'assurer de l'absence de survenue d'évènements indésirables graves liés à l'injection du produit. Ce délai correspond à la visite d'évaluation de la tolérance prévue dans le protocole.

Après l'évaluation à M1 du troisième patient traité, il est prévu qu'un comité de surveillance réunissant un chirurgien de la main, un infectiologue et un responsable d'unité de thérapie cellulaire indépendants se réunisse afin d'autoriser la poursuite de l'étude. Ce comité devra se réunir à nouveau à l'issue de l'évaluation à M1 du dixième patient. L'étude sera arrêtée si le comité de surveillance estime qu'elle présente un risque trop élevé pour les patients.

2.3. Protocole opératoire

La procédure comprend deux temps chirurgicaux réalisés au bloc opératoire : un premier temps de prélèvements (sang total et tissu adipeux) et un second temps d'injection intra-articulaire du mélange « Micrograisse et PRP » autologues. Un temps intermédiaire de préparation des produits autologues (PRP et micrograisse) est réalisé au Laboratoire de culture et thérapie cellulaire pendant que le patient attend en salle de réveil au bloc opératoire. La durée totale de la procédure est d'environ quatre heures et est réalisée au cours d'une journée d'hospitalisation en ambulatoire.

2.3.1. Premier temps opératoire : Prélèvement sanguin et prélèvement adipeux

a. Prélèvement sanguin :

La ponction de sang veineux pour la préparation du PRP est réalisée au bloc opératoire, en stérile, après aseptie cutanée à la bétadine réalisée en 4 temps. Le prélèvement est réalisé à l'aide d'une seringue de 20 millilitres préremplie avec 2 millilitres d'anticoagulant ACD-A (Figure 34).

La préparation de la seringue anti coagulée est réalisée par le laboratoire de thérapie cellulaire le matin avant l'intervention : 2 ml de cet anticoagulant ACD-A sont transférés dans une seringue de 20 mL. La seringue est transmise dans un emballage stérile au bloc opératoire (Figure 34).



Figure 34 : Etapes de préparation et réalisation du prélèvement sanguin

1 : Préparation de la seringue anticoagulée au laboratoire

2 : Aseptie cutanée à la bétadine en 4 temps

3 : Prélèvement de 20 mL de sang total en stérile

b. Prélèvement de tissu adipeux :

La lipoaspiration est effectuée, au bloc opératoire, sous anesthésie locale, après aseptie cutanée à la bétadine réalisée en 7 temps. Les zones de prélèvements sont en priorité la face interne des genoux, puis en seconde intention, l'abdomen et en dernière intention les hanches. Une anesthésie locale à la xylocaïne (10 mg/mL) adrénalinée (0,005 mg/mL) est réalisée au niveau des points d'entrée. Les zones à prélever sont infiltrées en système clos par

une solution d'anesthésie locale composée d'un mélange de 140 millilitres de sérum injectable et 60 millilitres de xylocaïne (10 mg/mL) adrénalinée (0,005 mg/mL). Puis, 50 millilitres de lipoaspirat sont prélevés dans les zones infiltrées à l'aide d'une canule de 14 gauges à huit trous (Kit St'rim®) reliée à une poche stérile Puregraft® de 50 millilitres (Cytori) (Figure 35).

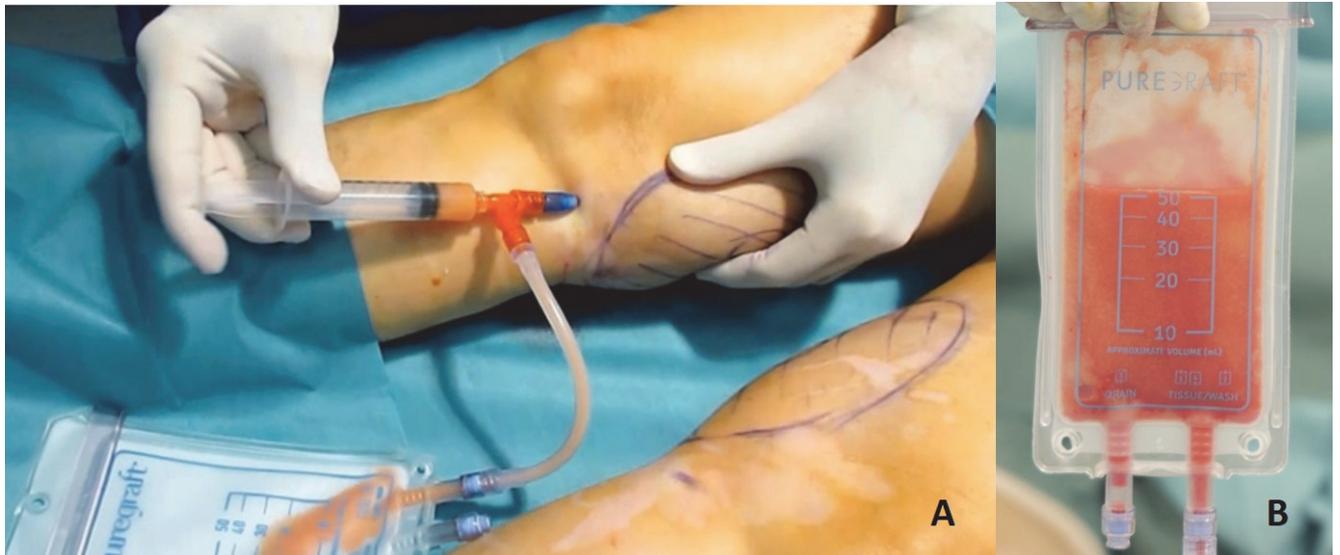


Figure 35 : Prélèvement du tissu adipeux dans le dispositif médical Puregraft®

A : Prélèvement de tissu adipeux au niveau de la face interne des genoux en système clos

B : Poche Puregraft® remplie avec 50 mL de tissu adipeux

2.3.2. Préparation des produits expérimentaux

a. Préparation du PRP :

Le PRP est obtenu par centrifugation dans l'Omnigrafter III® (Proteal) à partir des 20 millilitres de sang total prélevés. Deux millilitres de PRP sont échantillonnés en vue du conditionnement du produit expérimental (seringue Luer Lock de 5 mL contenant 2 mL de PRP) et le reliquat de PRP est dédié à la caractérisation et au contrôle qualité du produit.

b. Préparation de la micrograisse :

La micrograisse est obtenue grâce à la poche Puregraft® par lavage et filtration des micro-ilôts graisseux. Deux millilitres de micrograisse sont échantillonnés en vue du conditionnement du produit expérimental (seringue Luer Lock de 5 mL contenant 2 mL de PRP) et le reliquat de micrograisse est dédié à la caractérisation et au contrôle qualité du produit.

c. Conditionnement final des produits délivrés :

Le PRP et la micrograisse purifiée sont conditionnés dans 2 seringues de 5 millilitres, l'une contenant 2 millilitres de PRP, l'autre contenant 2 millilitres de micrograisse purifiée. Ces 2 seringues sont interconnectées entre elles par un robinet 3 voies en position fermée pour éviter le mélange des deux fractions (Figure 36). Le mélange des deux produits sera réalisé extemporanément au bloc opératoire juste avant la procédure d'injection. L'injection doit être réalisée dans les trois heures à l'issue de la fin de la préparation (péremption des produits autologues au-delà de 3 heures).



Figure 36 : Conditionnement final du produit délivré

2.3.3. Deuxième temps opératoire : Injection intra-articulaire du produit expérimental

L'injection intra-articulaire du produit expérimental est effectuée au bloc opératoire, sous anesthésie locale, après aseptie cutanée à la bétadine réalisée en 4 temps. Une anesthésie locale à la Xylocaine (10 mg/mL) non adrénalinée est réalisée, en sous cutané, à la face dorsale du poignet et au niveau du rameau sensitif cubito-dorsal et de la branche sensitive du nerf radial. Le mélange du PRP et de la micrograisse est effectué par le chirurgien en réalisant 20 trajets entre les deux seringues pré-connectées. Enfin, au moyen d'une aiguille de 18 gauges, 4 millilitres de mélange extemporané « micrograisse et PRP » sont injectés, par voie dorsale, dans l'articulation radio-carpienne sous contrôle radiologique par amplificateur de brillance (Figure 37). La quantité de 4 millilitres a été choisie pour remplir l'articulation radio-carpienne sans entraîner de surtension (223).



Figure 37 : Injection du mélange « Micrograisse-PRP » dans l'articulation radio-carpienne sous contrôle scopique

2.3.4. Consignes post-opératoires

Chaque patient rentre à son domicile avec une attelle d'immobilisation IGLOO® associant glaçage, compression et contention à visée antalgique. Le port de l'attelle IGLOO® est préconisé pendant les sept jours qui suivent l'injection du produit expérimental c'est-à-dire jusqu'à la première consultation de contrôle (J7). Le patient sort également avec une prescription de paracétamol et avec comme consigne de limiter ses activités pendant sept jours. La prise d'AINS est interdite pendant les sept jours qui suivent l'injection au risque d'interférer avec les propriétés biologiques du produit expérimental. A partir de J7 post-opératoire le patient peut reprendre ses activités habituelles sans aucune contre-indication.

2.3.5. Caractérisation et contrôle qualité des produits injectés

Un contrôle qualité microbiologique et une caractérisation sont réalisés sur les reliquats des produits injectés : Micrograisse autologue et PRP autologue.

La technique utilisée pour le contrôle qualité microbiologique est celle conforme aux Règles de bonnes Pratiques en matière de Thérapie cellulaire (224). La recherche de contamination bactérienne et fongique est effectuée par une technique sensible de type « Hémoculture, système Bactec BD » : 150µL de PRP et de micrograisse sont ensemencés dans un flacon d'hémoculture pédiatrique aérobie et un flacon d'hémoculture anaérobie. Ces

flacons sont adressés à la Fédération de Microbiologie Clinique (service du Pr Raoult, CHU Timone) qui réalise cette analyse selon un protocole d'accord établi avec le LCTC. La durée d'incubation est de 10 jours.

En cas de détection positive, le laboratoire de microbiologie prévient immédiatement le responsable contrôle qualité du LCTC, le microorganisme est systématiquement identifié, un antibiogramme est réalisé et la souche est conservée.

Les résultats définitifs sont transmis par courrier interne au Responsable Contrôle Qualité du LCTC. Le Responsable Contrôle Qualité du LCTC assure la transmission des résultats au clinicien en charge du patient. Le médecin investigateur convoque dans les 24 heures le patient afin de l'examiner et de débiter une antibiothérapie. Le choix de l'antibiothérapie est réalisé en fonction de l'antibiogramme et en collaboration avec le service d'Infectiologie de l'Hôpital de la Conception pour une durée d'un mois. Les patients sont réévalués par un des médecins du service d'Infectiologie de l'Hôpital de la Conception au 7^{ème} jour de l'antibiothérapie et à la fin de l'antibiothérapie par le médecin investigateur.

De même, le reliquat de PRP obtenu permet d'évaluer :

- Les doses plaquettaire, leucocytaire et en globules rouges injectées
- La pureté plaquettaire
- La concentration en facteurs de croissance par un dosage de cytokines, après activation des plaquettes (PDGF-AB, TGF B, VEGF)

Enfin, le mécanisme d'action du mélange PRP et micrograisse étant encore mal connu, si les reliquats de micrograisse et PRP sont suffisants, un mélange similaire à celui des produits à l'étude est réalisé au LCTC afin de déterminer les facteurs de croissances relargués par le mélange après mise en contact durant 24h à 37°.

A posteriori de l'administration, les résultats du contrôle qualité microbiologique du PRP et de la micrograisse autologues sont disponibles. Ces données biologiques pourront permettre d'établir des corrélations clinico-biologiques notamment entre la quantité de plaquettes injectées (ou la quantité de facteurs de croissance sécrétés) et l'efficacité clinique (Echelle EVA, score PRWE, Score DASH, amplitudes, force).

2.4. Analyse statistique

Le traitement informatique et l'analyse statistique des données sont effectués par l'unité data management et biostatistique du CIC-CPCE, Service de Pharmacologie Clinique.

L'analyse statistique est conduite conformément au plan expérimental (un seul groupe) et repose sur la comparaison de type avant/après à l'aide de tests statistiques pour données appariées. Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel SAS. Le seuil de significativité des tests est fixé à 0,05 en situation bilatérale.

Les statistiques descriptives sont présentées par visite. Les variables quantitatives sont décrites selon leur effectif, moyenne et écart-type, médiane et intervalle inter quartile (25ème et 75ème percentile), minimum et maximum. Les variables qualitatives sont décrites selon leur effectif et le pourcentage de chaque modalité.

L'analyse statistique du critère de jugement principal est descriptive et porte sur tous les événements indésirables reportés et apparus après l'injection quelle que soit leur relation au traitement à l'étude. Ils sont listés en indiquant le terme préféré et la description rapportée par l'investigateur. Cette liste classée par patient contient : l'identification du patient, son âge, son sexe, la description de l'événement indésirable (terme préféré et terme reporté), le délai de survenue par rapport à l'injection, la durée d'événement, l'intensité, la fréquence, l'imputabilité, l'évolution et l'action entreprise et éventuellement les traitements concomitants associés.

Les analyses secondaires sont les comparaisons des critères cliniques et paracliniques mesurés à 3 mois, 6 mois et 12 mois post injection par rapport aux valeurs de base, à l'aide du test de Student apparié.

Les analyses exploratoires comprennent la description des caractéristiques biologiques des produits injectés (Numération, dose facteurs de croissance, fréquence de cellules souches mésenchymateuses...) et la recherche d'une corrélation entre les propriétés biologiques des produits expérimentaux et des effets cliniques.

3. Résultats préliminaires de l'étude de tolérance

De mai à aout 2017, trois patients ont pu être inclus dans l'étude et traités avec un délai d'observation et de sécurité d'un mois entre chaque patient.

3.1. Patients

3.1.1. Cas 1

Le premier patient traité était une femme de 65 ans, droitère, présentant une arthrose radio-carpienne gauche, séquellaire d'une fracture articulaire du radius distal, de stade 4 selon la classification de Kellgren et Lawrence. Des douleurs persistantes malgré un traitement antalgique adapté et le port d'une orthèse, la gênaient dans les activités de la vie quotidienne avec une EVA pré-opératoire mesurée à 51 mm. Le prélèvement de tissu adipeux a été réalisé au niveau de la face interne des deux genoux.

A J7 post-opératoire, après une semaine d'immobilisation par l'attelle IGLOO, l'EVA au niveau du poignet traité était à 10 mm. L'EVA au niveau du site de prélèvement de graisse était à 30 mm, associée à la présence d'ecchymoses modérées.

A M1 post-opératoire, l'EVA au niveau du poignet était à 27 mm. L'EVA au niveau du site de prélèvement du tissu adipeux était à 0 mm avec disparition complète des ecchymoses liées à la lipoaspiration.

A M3 post-opératoire, l'EVA au niveau du poignet était à 22 mm. Le score de DASH et le score PRWE étaient respectivement évalués à 27,5 et 35,5 contre 31,7 et 67 en pré-opératoire. Les mesures de la force et des amplitudes articulaires étaient sensiblement identiques aux mesures pré-opératoires.

3.1.2. Cas 2

Le deuxième patient traité était une femme de 62 ans, droitère, présentant une arthrose radio-carpienne et intra-carpienne gauche, séquellaire d'une entorse grave du ligament scapho-lunaire, de stade 4 selon la classification de Kellgren et Lawrence. Des douleurs persistantes malgré un traitement antalgique adapté et le port d'une orthèse, la gênaient dans les activités de la vie quotidienne avec une EVA pré-opératoire mesurée à 79

mm. Le prélèvement de tissu adipeux a été réalisé au niveau de la face interne des deux genoux.

A J7 post-opératoire, après une semaine d'immobilisation par l'attelle IGLOO, l'EVA au niveau du poignet traité était à 40 mm. L'EVA au niveau du site de prélèvement de graisse était à 20 mm, associée à la présence d'ecchymoses modérées.

A M1 post-opératoire, l'EVA au niveau du poignet était à 22 mm. L'EVA au niveau du site de prélèvement du tissu adipeux était à 0 mm avec disparition complète des ecchymoses liées à la lipoaspiration.

A M3 post-opératoire, l'EVA au niveau du poignet était à 30 mm. Le score de DASH et le score PRWE étaient respectivement évalués à 30,8 et 28 contre 53,3 et 84 en pré-opératoire. Les mesures de la force et des amplitudes articulaires étaient sensiblement identiques aux mesures pré-opératoires.

3.1.3. Cas 3

Le troisième patient traité était un homme de 59 ans, droitier, présentant une arthrose radio-carpienne gauche, séquellaire d'une entorse grave du ligament scapho-lunaire, de stade 4 selon la classification de Kellgren et Lawrence. Le patient avait été opéré pour une ligamentoplastie scapho-lunaire peu de temps après le traumatisme mais sans pouvoir empêcher l'évolution arthrosique. Des douleurs survenant principalement lors des activités de force le gênaient particulièrement dans sa profession de chauffeur routier, malgré le port d'une attelle de contention. L'EVA pré-opératoire était mesurée à 49 mm. Le prélèvement de tissu adipeux a été réalisé au niveau de la face interne des deux genoux.

A J7 post-opératoire, après une semaine d'immobilisation par l'attelle IGLOO, l'EVA au niveau du poignet traité était à 0 mm. L'EVA au niveau du site de prélèvement de graisse était à 50 mm, associée à la présence d'ecchymoses modérées.

A M1 post-opératoire, l'EVA au niveau du poignet était à 0 mm. L'EVA au niveau du site de prélèvement du tissu adipeux était à 0 mm avec disparition complète des ecchymoses liées à la lipoaspiration.

L'évaluation à M3 post-opératoire n'a pas encore été réalisée.

3.2. Qualification des produits injectés

Les données de caractérisation des produits injectés, obtenues chez les 3 premiers patients, étaient très satisfaisantes (Tableau 16).

Le PRP obtenu pour chacun des 3 patients traités était caractérisé par une pureté plaquettaire de plus de 90 %, une concentration plaquettaire par rapport au sang total supérieure à 1,5, une teneur en globules rouges résiduels inférieure à 6 %, une teneur en leucocytes résiduels inférieure à 1 % et un volume suffisant.

La micrograisse obtenue pour chacun des 3 patients traités présentait une qualité macroscopique satisfaisante et un volume suffisant.

Toutes les analyses bactériologiques réalisées sur les reliquats de PRP et de micrograisse étaient stériles. Une seule non-conformité a été recensée : Le flacon d'hémoculture aérobie contenant l'échantillon de micrograisse du patient n° 2 n'a pu être analysé qu'à J5 de l'ensemencement. L'analyse du flacon d'hémoculture anaérobie est cependant sortie stérile et le patient n'a présenté aucun signe infectieux lors des visites de contrôle (J7, M1).

N inclusion N° lot	Réception conforme	Spécifications SA/PF conformes					
		Volume	Qualité PRP	Concentration Plaquettaire	Qualité macroscopique	Stérilité	C/NC
001 PRP	oui	2 mL	Pureté plaquettaire : 96% (> 90%) Teneur en GR : 4% (< 8%) Teneur en leucocytes : 0% (< 2%)	1,87 > 1,5	Absence d'agrégats	Oui	C
001 MG	oui	2 mL	NA	NA	Jaune	Oui	C
002 PRP	oui	2 mL	Pureté plaquettaire : 94,2% (> 90%) Teneur en GR : 5,6% (< 8%) Teneur en leucocytes : 0,2% (< 2%)	2,2 > 1,5	Absence d'agrégats	Oui	C
002 MG	oui	2 mL	NA	NA	Jaune	Oui* (5J) NC 127	C
003 PRP	Non* Volume sg = 16 mL → dérogation 20bis NC 133	2 mL	Pureté plaquettaire : 97,4% (> 90%) Teneur en GR : 2,6% (< 8%) Teneur en leucocytes : 0,0% (< 2%)	1,96 > 1,5	Absence d'agrégats	Oui	C
003 MG	oui	2 mL	NA	NA	Jaune	Oui	C

Tableau 16 : Données de qualification des produits injectés (C=Conforme/NC=Non conforme)

3.3. Evènements indésirables

Aucun évènement indésirable grave n'a été recensé chez les trois premiers patients traités à un mois de recul.

Un évènement indésirable attendu a été recensé de manière constante. Il s'agit des ecchymoses au niveau du site de prélèvement du tissu adipeux (face interne des genoux). Ces ecchymoses ont été responsables de douleurs évaluées entre 20 mm et 50 mm selon l'EVA à J7 post-opératoire. A M1 post-opératoire, elles avaient complètement disparu et l'EVA au niveau du site de prélèvement était évaluée à 0 mm chez les trois patients traités.

La première patiente traitée a décrit une sensation de tiraillement à la face dorsale du poignet lors des mouvements de flexion/extension lors de la visite de contrôle à M3. Cet évènement n'a pas été considéré comme un évènement indésirable car il était malgré tout associé à une nette diminution des douleurs au niveau du poignet traité (EVA à 22 mm à M3 contre 51 mm en pré-opératoire).

Le comité de surveillance composé d'un chirurgien de la main, d'un infectiologue et d'un responsable d'unité de thérapie cellulaire indépendants de l'étude s'est réuni à M1 du troisième patient traité et a donné un avis favorable à la poursuite de l'essai.

4. Discussion

4.1. Choix du mélange « Micrograisse et PRP »

L'efficacité présumée de notre produit de thérapie innovante en injection intra-articulaire s'appuie sur plusieurs de ses propriétés. D'une part il constitue un tissu d'interposition physiologique de qualité entre les surfaces articulaires lésées. D'autre part, il possède des propriétés anti-inflammatoires ainsi qu'une capacité régénérative grâce aux cellules souches multipotentes contenues dans la micrograisse et aux facteurs de croissance contenus dans le PRP.

Présent dans certaines articulations chez l'homme (nommé Hoffa au niveau du genou) le tissu graisseux semble être une interface adaptée à l'injection intra-articulaire. De plus, le PRP et les cellules souches dérivées du tissu adipeux ont tous deux un effet anti-inflammatoire dans la pathologie chondrale (115,188).

Plusieurs auteurs ont montré l'intérêt de la mise en culture des ADSC au sein d'une matrice de soutien ou « scaffold » pour permettre leur différenciation en chondrocytes (152,166–175). Les cellules obtenues par culture d'adipocytes présents dans la micrograisse ont un phénotype mésenchymateux avec des marqueurs de surface similaires à ceux obtenus après extraction enzymatique (Fraction Vasculaire Stromale) (183). Ainsi, la micrograisse purifiée à partir d'un prélèvement de tissu adipeux sous cutané est un support de cellules souches mésenchymateuses et joue le rôle de matrice de soutien à la régénération cellulaire cartilagineuse (217). L'utilisation de la micrograisse comme support des ADSC permet de s'affranchir des étapes de purification et d'expansion en laboratoire nécessaire à l'obtention des ADSC.

Comparée à du tissu adipeux prélevé de façon conventionnelle, la micrograisse permet une meilleure adhésion et migration des cellules souches isolées à partir du tissu adipeux et sécrète des facteurs de croissance (IGF, VEGF), en quantité significativement plus importante que du tissu adipeux « standard ». Elle représente donc un tissu adipeux optimisé pour une utilisation à visée thérapeutique (182).

Plusieurs auteurs ont montré que le PRP contient des facteurs de croissance capables de stimuler la prolifération et la différenciation chondrocytaire des ADSC (108,211,212). La

phase semi-solide de la micrograisse joue également le rôle de matrice de soutien (ou scaffold) limitant les phénomènes de diffusion et de résorption du PRP liquide et permettant la libération progressive des facteurs de croissance sur le site d'injection (217).

4.2. Tolérance et effets indésirables

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la tolérance de l'injection intra-articulaire d'un médicament innovant composé de micrograisse et de PRP autologues.

Aucune complication, ni infectieuse ni néoplasique, liée à l'injection intra-articulaire de PRP et/ou d'ADSC et/ou de tissu adipeux non purifié n'a été rapportée dans la littérature (132–135,201,208–210).

Les effets indésirables liés à l'injection intra-articulaire de PRP et/ou d'ADSC et/ou de tissu adipeux non purifié les plus couramment rapportés dans la littérature sont : une augmentation des douleurs et un gonflement articulaire survenant dans les 7 jours post-injection. Ces effets indésirables disparaissent en 3 à 10 jours (132–135,201,208–210). Les effets indésirables à type de gonflements articulaires et douleurs post-injection sont habituellement observés après toute injection intra-articulaire. Il semblerait cependant, selon certains auteurs, que l'injection intra-articulaire de PRP soit associée à plus d'effets indésirables locaux que l'injection d'un placebo ou d'acide hyaluronique (134,142,225).

La survenue de tendinites ou ténosynovites apparaissant à 6-8 semaines de l'injection d'ADSC en intra-articulaire a été décrite. Cette complication prédominait chez les sujets âgés de plus de 60 ans et apparaissait à distance de l'injection. Les auteurs l'expliquaient ainsi par un probable excès de mobilité associé à la diminution de la douleur sur une articulation peu sollicitée auparavant (genou, hanche, cheville ou lombaire) (201).

L'apparition d'un rash cutané au point d'injection intra-articulaire d'un mélange composé d'acide hyaluronique et d'ADSC a également été décrite à J1 post-opératoire. Les ADSC étant un produit autologue, ce rash cutané avait été imputé à l'acide hyaluronique associé dans l'injection (201).

Des effets indésirables généraux, non spécifiques et à priori indépendants du produit injecté, ont également été rapportés suite à l'injection de PRP (céphalées, gastrites, nausées, tachycardies, malaises vagues) (226) et d'ADSC (AVC hémorragique à J15) (201).

Dans l'essai pré-clinique ayant évalué l'injection intra-articulaire de Micrograisse et PRP autologues pour le traitement de lésions arthrosiques chez le cheval, aucun effet indésirable à type de gonflement articulaire apparaissant dans les jours qui suivent l'injection n'a été recensé (220).

Dans notre étude, aucun événement indésirable grave et/ou inattendu n'a été observé à un mois de recul chez les trois premiers patients injectés.

Seules des ecchymoses au niveau des sites de prélèvement du tissu adipeux à la face interne des genoux ont été rapportées. Cet effet indésirable est habituellement observé après tout prélèvement de tissu adipeux par lipoaspiration. Ces ecchymoses étaient responsables de douleurs modérées à J7 post-opératoire ($20 \text{ mm} < \text{EVA} < 50 \text{ mm}$) et étaient bien calmées par des antalgiques de palier 1 (paracétamol). Elles avaient totalement disparu à la visite de M1.

Nous n'avons pas observé d'augmentation transitoire des douleurs, ni de gonflement articulaire post-injection. Les trois patients traités présentaient une diminution des douleurs évaluées par l'EVA aux visites de J7 et M1 post-injection.

Les résultats de l'échantillonnage bactériologique des produits injectés étaient tous négatifs.

Dans le cadre de notre protocole, nous utilisons du tissu adipeux sans aucune étape d'expansion/différenciation in vitro, limitant ainsi les risques potentiels de carcinogénicité.

Ces données de tolérance devront être complétées à l'issue de l'injection des 12 patients prévus et jusqu'à un an de suivi post-injection.

4.3. Efficacité clinique

La médecine régénérative et ses thérapies innovantes sont un thème de recherche majeur dans la chirurgie des articulations ces dernières années et ces avancées sont prometteuses (227,228). L'objectif est de régénérer la surface cartilagineuse lésée. De nombreuses études de thérapie régénérative ont été évaluées pour le traitement de la

gonarthrose notamment par injections de PRP et/ou d'ADSC et/ou de cellules souches issues de la moelle osseuse (132–135,197,198) alors que très peu d'études sont recensées au niveau du membre supérieur (207,208,229,230).

Une seule étude concernant la régénération cartilagineuse au niveau du poignet a été publiée : il s'agit d'un cas de défaut chondral focal traité par implantation intra-articulaire de chondrocytes autologues dans un gel composé d'acide hyaluronique et d'albumine. A 24 mois de recul, l'intégration cartilagineuse visualisée sur l'IRM était satisfaisante et les résultats fonctionnels étaient encourageants (229,230). Ces constatations soutiennent la possibilité d'une intégration de néo-chondrocytes au sein du cartilage du radius distal. Cette procédure est relativement complexe puisqu'elle nécessite un prélèvement chondral sous arthroscopie au niveau d'une zone non portante de l'articulation du genou, la mise en culture des chondrocytes pendant 3 semaines, puis leur réinjection sous arthroscopie, au sein d'une matrice spécifique, au niveau du défaut chondral du radius. Par ailleurs, cette procédure est adaptée au traitement de lésions chondrales focales mais semble beaucoup moins évidente en cas de lésions arthrosiques dégénératives de toute la surface radio-carpienne. Dans notre étude, l'injection du mélange « PRP et micrograisse » a pour objectif de régénérer des chondrocytes matures à partir des ADSC contenues dans la micrograisse grâce à l'action des facteurs de croissance contenus dans le PRP. Il a été montré que ces ADSC sont capables de migrer vers le tissu lésé et de se différencier en chondrocytes. Le mélange « PRP et micrograisse » injecté dans l'espace radio-carpien semble être, à notre sens, une procédure plus simple et plus adaptée au traitement de l'arthrose dégénérative.

La deuxième et dernière étude publiée à propos du membre supérieur concerne l'articulation trapézo-métacarpienne. Hérold *et al.* ont évalué l'efficacité de l'injection intra-articulaire de tissu adipeux non fractionné dans le traitement de la rhizarthrose. A 12 mois de recul, une amélioration clinique de la douleur et des scores fonctionnels a été obtenue. Cette amélioration clinique était particulièrement significative chez les patients atteints d'arthrose modérée (207,208). Dans cette étude, le tissu adipeux est prélevé et centrifugé selon la technique classique de Coleman puis réinjecté de manière immédiate dans l'articulation trapézo-métacarpienne. Cette procédure chirurgicale présente l'avantage d'être plus simple et plus rapide que la procédure que nous proposons dans notre étude qui nécessite un temps

intermédiaire de préparation des produits autologues (micrograisse et PRP) au LCTC. Cependant, il a été montré que les potentialités régénératives des ADSC du tissu adipeux sont augmentées en présence de facteurs de croissance spécifiques (211) et ces derniers sont majoritairement présents dans le PRP (108,212). De plus, les qualités trophiques et régénératives de la micrograisse telle que nous la prélevons sont meilleures que celles du tissu adipeux prélevé selon la technique « standard » (182).

D'autres modèles d'études évaluant l'injection intra-articulaire de produits de thérapie régénérative proches de notre produit d'étude ont été recensés, notamment pour le traitement de la gonarthrose. En effet, deux auteurs ont évalué l'efficacité de l'injection intra-articulaire d'un concentré de moelle osseuse associé à du tissu adipeux non fractionné (\pm associé à du PRP) dans le traitement de la gonarthrose. Ces auteurs retrouvaient une amélioration significative des scores fonctionnels et de douleur entre 4 et 8 mois après l'injection (209,210). L'obtention d'un concentré de moelle osseuse nécessite un prélèvement de celle-ci au niveau de la crête iliaque postérieure puis une centrifugation. Nous estimons que ce prélèvement de moelle osseuse par ponction médullaire est bien plus invasif qu'un prélèvement de tissu adipeux par simple lipoaspiration. De plus, les cellules souches multipotentes sont retrouvées dans le tissu adipeux avec une concentration jusqu'à cent fois supérieure à celle retrouvée dans la moelle osseuse (178).

Aucune étude clinique évaluant l'injection intra-articulaire de « micrograisse et PRP » pour le traitement de lésions arthrosiques n'a été retrouvée dans la littérature. Le modèle pré-clinique de notre étude a été réalisé chez des chevaux de course. Les modalités de prélèvements (tissu adipeux et sang total), de préparation des produits autologues, et de réinjection étaient identiques à celles réalisées dans notre étude. Les résultats cliniques étaient très encourageants avec une amélioration des scores de boiterie et une reprise de la compétition pour presque 90 % des chevaux dans l'année suivant l'injection (220).

Réalisée sous anesthésie locale au bloc opératoire, au cours d'une journée d'hospitalisation en ambulatoire, la procédure chirurgicale que nous proposons présente l'avantage d'être simple, conservatrice et peu invasive pour le patient. De plus, elle entraîne une période d'invalidité de seulement une semaine (immobilisation par une attelle de poignet

antalgique). Les trois premiers patients inclus et injectés ont pu reprendre la totalité de leurs activités quotidiennes dès J7 post-opératoire et étaient très satisfaits de leur prise en charge. La durée d'immobilisation et de convalescence est très courte en comparaison à la durée d'immobilisation, de rééducation et de convalescence globale associée aux chirurgies de l'arthrose du poignet après cas d'échec du traitement médical. Celles-ci varient de 3 semaines pour une dénervation et jusqu'à 6 à 9 mois pour la résection de la première rangée des os du carpe, les arthrodèses partielles, l'arthrodèse totale ou encore l'arthroplastie totale du poignet (48,49,51,77).

Les résultats fonctionnels à 3 mois de recul ont pu être évalués pour deux des trois patients injectés dans notre protocole. Une diminution de l'EVA de plus de 50 % par rapport aux mesures pré-opératoires a été observée. Les scores fonctionnels (DASH et PRWE) sont également améliorés à 3 mois de l'injection. D'après la littérature, la différence minimale ayant une significativité clinique est comprise entre 10 et 11 points pour le DASH score et entre 11 et 14 points pour le PRWE (231–233). Ce seuil de significativité clinique a été atteint pour les 2 patients traités en ce qui concerne le score PRWE (patient n°1 : - 32 points, patient n°2 : - 56 points) mais seulement pour un patient traité en ce qui concerne le DASH score (patient n°1 : - 4 points, patient n°2 : - 23 points). Les mesures de force et d'amplitudes sont sensiblement identiques aux mesures pré-opératoires à 3 mois de recul.

Ces résultats d'efficacité clinique à 3 mois sont encourageants mais restent des résultats préliminaires et ne permettent pas de conclure à une efficacité du traitement à ce stade. Les résultats définitifs de notre étude porteront sur 12 patients et analyseront aussi bien la tolérance que l'efficacité jusqu'à 1 an de recul. Un suivi des patients sera poursuivi après ce délai afin d'évaluer l'efficacité à long terme de cette technique.

4.4. Régénération cartilagineuse et évaluation IRM

Les résultats fonctionnels cliniques ne peuvent pas, à eux seuls, attester d'un processus de régénération cartilagineuse intra-articulaire. En effet, la qualité de tissu d'interposition physiologique entre les surfaces articulaires lésées et l'action anti-inflammatoire du produit injecté peuvent être les responsables de l'amélioration de la symptomatologie arthrosique, particulièrement dans les premiers mois qui suivent l'injection.

Des études pré-cliniques réalisées chez des souris ou des lapins ont attesté d'un véritable processus de régénération cartilagineuse lié à l'injection intra-articulaire de PRP et/ou d'ADSC par des évaluations macroscopiques, histologiques, immunohistochimiques et biomécaniques du cartilage obtenu à distance de l'injection (6 mois) (108,120,165,185). Cependant aucune étude pré-clinique, du même type, évaluant la régénération cartilagineuse après l'injection intra-articulaire de « micrograisse et PRP » n'a été retrouvée dans la littérature.

Chez l'homme, Koh *et al.* ont réalisé une évaluation arthroscopique articulaire à 24 mois de recul après ostéotomie tibiale de réaxation et injection soit d'ADSC associées à du PRP, soit de PRP seul, chez des patients souffrant de gonarthrose. L'évaluation arthroscopique articulaire a montré une cicatrisation cartilagineuse supérieure dans le groupe ADSC et PRP par rapport au groupe PRP seul sans atteindre la significativité. Cependant, cette arthroscopie de contrôle était justifiée par la réalisation dans le même temps opératoire de l'ablation du matériel d'ostéosynthèse de l'ostéotomie tibiale de réaxation (200).

Nous n'avons pas réalisé d'arthroscopie pré ou postopératoire dans cette étude car elle ne pouvait se justifier à visée thérapeutique. En effet il s'agit d'un geste invasif, réalisé dans le cadre d'une chirurgie sous bloc plexique. Celle-ci ne peut donc pas être envisageable à visée exploratrice uniquement alors que le diagnostic est déjà établi.

Deux auteurs ont évalué la régénération cartilagineuse après injection intra-articulaire d'ADSC pour le traitement de lésions chondrales du genou (lésions de chondromalacie patellaire (204) ou gonarthrose (203) par la réalisation d'IRM pré-injection et post-injection.

Dans l'étude de Pak *et al.*, le protocole d'IRM réalisé est très succinctement décrit. L'évaluation IRM est réalisée sur des coupes axiales réalisées en séquence T2 par une IRM standard 1,5T. L'analyse comparative des coupes IRM pré-injection et post-injection est simplement qualitative basée sur les changements de signal observés en regard des lésions de chondromalacie patellaire. L'imagerie IRM à 3 mois montrait une amélioration des lésions cartilagineuses (204).

Dans l'étude de Koh *et al.*, l'évaluation IRM est réalisée sur des coupes sagittales, frontales et axiales à l'aide de plusieurs séquences : densité de proton (avec et sans suppression du signal de la graisse), séquences fast spin-echo pondérées T2 (IRM Achieva 1.5-

T ; Philips, Eindhoven, Netherlands). L'analyse comparative des coupes IRM pré-injection et post-injection est basée sur le score WORMS (whole-organ MRI score) qui intègre plusieurs paramètres articulaires : morphologie du signal cartilagineux, anomalies de la moelle osseuse sous chondrale, kystes sous-chondraux, attrition osseuse sous-chondrale, ostéophytes marginaux, intégrité des ménisques latéraux et médiaux, intégrité des ligaments croisés antérieurs et postérieurs, intégrité des ligaments collatéraux médiaux et latéraux, présence de synovite, corps étrangers intra-articulaires, kystes et bursites péri-articulaires (234). L'imagerie IRM, réalisée en moyenne à 24 mois de suivi, montrait une amélioration significative du score WORMS ($P < 0,001$) avec un score moyen mesuré à 48,3 points lors de la dernière visite de contrôle, contre en moyenne 60,0 points en pré-opératoire (203). Cependant, si ce score WORMS permet d'évaluer l'amélioration des lésions arthrosiques du genou visualisées en IRM, il ne permet pas de mesurer strictement la régénération cartilagineuse.

Notre protocole d'étude prévoit la réalisation d'une IRM pré-injection et d'une IRM post-injection à un an de recul pour évaluer la régénération cartilagineuse suite à l'injection intra-articulaire de notre produit d'étude. Il s'agit d'IRM 3T haute résolution (Siemens VERIO 3T MRI, Erlangen, Germany), réalisée sans injection de gadolinium, permettant d'obtenir une image tridimensionnelle du poignet à partir d'une séquence dédiée (VIBE ; Volume Interpolated Breath hold Examination). L'objectif est de mesurer la variation de la surface de section du cartilage (CSA) mesurée en regard des articulations d'intérêt sur la coupe d'intérêt entre les IRM pré- et post-injection avec 1 an de recul. La robustesse de cette méthode a été démontrée précédemment par l'équipe de radiologie du CRMBM-CEMEREM (221).

4.5. Limites

Cette étude clinique présente cependant plusieurs limites.

L'injection du mélange « Micrograisse et PRP » dans l'articulation radio-carpienne est réalisée sous contrôle radioscopique. Cette procédure de contrôle permet de visualiser la localisation exacte de l'aiguille d'injection dans l'articulation radio-carpienne mais le produit injecté n'est pas visualisé en intra-articulaire. De plus, nous ne savons pas quelle est la durée de vie et la capacité d'intégration du mélange « Micrograisse et PRP » en intra-articulaire.

L'injection concomitante d'un radiotracteur aurait pu permettre de vérifier la localisation intra-articulaire du produit injecté mais aussi de suivre son évolution au cours du suivi. Mais la problématique était de trouver un radiotracteur qui ne perturbe pas les propriétés de notre produit d'étude (viscosité, fluidité, propriétés biologiques...). En effet, il existe des techniques de « tracking des cellules » applicables aux cellules mononucléées de la moelle osseuse ou aux cellules souches mésenchymateuses (235). Cependant, leur application à des produits tissulaires tels que la micrograisse et à des cellules très peu stables comme les plaquettes du PRP est très peu documentée dans la littérature. De plus, nous savons que toute manipulation sur les plaquettes est à risque d'engendrer leur activation et la libération trop précoce de leurs facteurs de croissance.

Cependant, certaines données de la littérature sont en faveur d'une véritable intégration du tissu adipeux interposé en intra-articulaire et d'une viabilité prolongée de ses cellules souches. En effet, en chirurgie maxillo-faciale, l'interposition directe de tissu adipeux a été décrite dans le traitement de l'ankylose temporo-mandibulaire. L'analyse histologique de ces greffons par biopsies réalisées 22 mois après l'intervention initiale retrouvait des greffons de tissu adipeux matures occupant l'intégralité de l'espace articulaire sans signes de dégénérescence (236). La persistance et l'intégration de ce type de greffon adipeux interposé en intra-articulaire dans l'articulation temporo-mandibulaire a également pu être visualisée sur des scanners réalisés à 5 ans de recul (237). Par ailleurs, des études réalisées in vivo sur des souris ont montré la persistance des ADSC injectées en intra-articulaire sur des coupes histologiques articulaires jusqu'à 6 mois en post-injection (238).

L'IRM de contrôle, prévue dans notre protocole, à un an de l'injection intra-articulaire du mélange « Micrograisse et PRP » permettra d'évaluer la régénérescence cartilagineuse mais aussi, nous l'espérons, de visualiser les reliquats du produit injecté.

La sécurité bactériologique de l'injection de notre produit autologue est basée sur des analyses microbiologiques réalisées à posteriori de l'injection. En effet, les reliquats des produits injectés sont placés en culture dans des flacons d'hémocultures aérobies et anaérobies qui sont conservés jusqu'à J10 post-injection. Le patient est par ailleurs reconvoqué à J7 post-injection notamment afin de s'assurer de l'absence d'événements indésirables d'origine infectieuse. En cas de détection positive, le patient sera immédiatement

convoqué pour un examen clinique et la mise en place d'une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme du germe retrouvé.

La technique utilisée pour le contrôle qualité microbiologique est celle conforme aux Règles de bonnes Pratiques en matière de Thérapie cellulaire (224).

Par ailleurs, afin d'assurer la sécurité anti-infectieuse du prélèvement de tissu adipeux, un protocole particulier de douches pré-opératoires incluant le savonnage à la bétadine des régions prélevées depuis J-3 avant l'intervention et un protocole d'asepsie cutanée à la bétadine en 7 temps au niveau des régions prélevées sont réalisés pour tous les patients.

Sur les trois premiers patients injectés, aucun évènement indésirable d'ordre infectieux n'a été recensé et toutes les analyses bactériologiques ont été négatives. Sur le plan de l'analyse bactériologique, une seule non-conformité a été recensée : Le flacon d'hémoculture aérobie contenant l'échantillon de micrograisse du patient n° 2 n'a pu être analysé qu'à J5 de l'ensemencement. L'analyse du flacon d'hémoculture aérobie est cependant sortie stérile et le patient n'a présenté aucun signe infectieux lors des visites de contrôle (J7, M1).

Il pourrait cependant être intéressant de développer des techniques de biologie moléculaire (« PCR en temps réel ») permettant d'avoir un résultat immédiat concernant la stérilité des produits injectés. Mais ce type de procédure ne permet pour l'instant de détecter qu'une partie des germes d'intérêt et nécessite un allongement du temps de notre procédure d'environ 3 à 4 heures, incompatible avec l'heure de péremption de nos produits autologues (3 heures).

Les procédures de prélèvements (tissu adipeux et sang total) et de réinjection du produit autologue sont réalisées en 2 temps opératoires entrecoupés d'un temps de préparation des produits autologues au LCTC pendant lequel le patient attend en salle de réveil. La totalité de la procédure nécessite une durée de passage de bloc opératoire d'environ 4 heures avec 1 heure 30 à 2 heures d'attente en salle de réveil entre les deux temps opératoires. Bien que les trois premiers patients traités aient été très satisfaits de leur prise en charge, cette procédure en plusieurs temps opératoires peut sembler longue et fastidieuse pour le patient. Le temps de préparation des produits autologues au LCTC a été imposée par l'ANSM afin d'assurer la sécurité des produits injectés dans le cadre de cette étude pilote. Cependant, à terme, si la tolérance de notre produit d'étude est avérée, il sera probablement

possible de réaliser les procédures de prélèvements et de réinjection en un seul temps opératoire grâce à l'utilisation de « kits » de préparation extemporanée du PRP disponibles sur le marché et de la poche Puregraft® permettant également la préparation extemporanée de la micrograisse.

L'utilisation de la micrograisse plutôt que les ADSC seules en injection intra-articulaire dans le traitement de l'arthrose présente de nombreux intérêts (cf chapitre 4.1. Choix du mélange « PRP et micrograisse »), notamment pour son rôle de tissu d'interposition entre les surfaces articulaires lésées, mais aussi pour son rôle de matrice ou « scaffold » favorisant la régénération cellulaire. Dans nos études préliminaires, nous avons montré que le mélange de la micrograisse et du PRP n'affecte pas les propriétés de différenciation cartilagineuse des cellules souches mésenchymateuses présentes dans la micrograisse. Cependant, aucune étude in vitro ou pré-clinique comparant le potentiel chondrogénique de la micrograisse sans fractionnement (\pm associée à du PRP) par rapport aux ADSC purifiées n'a été retrouvée dans la littérature. La biodisponibilité et le potentiel de différenciation des ADSC introduites en intra-articulaire au sein d'un tissu biologique (la micrograisse) ne sont pas véritablement connus. De plus, la concentration des ADSC contenues dans la micrograisse et injectées dans l'articulation est inférieure à celle que nous pouvons obtenir lorsque les ADSC sont purifiées.

Il a été démontré dans la littérature qu'il existe une corrélation entre les caractéristiques biologiques du PRP (contenu résiduel en leucocytes, concentration de certains facteurs de croissance, quantité de plaquettes...) et son efficacité clinique (145). Dans notre étude, le PRP est obtenu à l'aide d'un DM pour la préparation standardisée de PRP autologue. Ce DM permet de garantir une pureté plaquettaire de plus de 90%, une faible teneur en globules rouges et leucocytes résiduels (respectivement inférieures à 2% et 8%) ainsi qu'un volume adapté. Bien que des analyses de qualification soient réalisées sur les reliquats de PRP, la composition exacte du PRP injecté n'est pas connue et définie au moment de l'injection.

En raison du faible effectif, il est possible que le schéma d'étude que nous proposons ne permette pas de démontrer l'efficacité de notre traitement. L'effectif de 12 patients devrait néanmoins, selon notre étude statistique préliminaire, permettre de montrer une différence significative d'au moins 13 mm sur l'EVA de douleur et 17 points sur le score fonctionnel DASH (estimé avec les données disponibles sur 12 patients) (222). De plus, les données d'efficacité

que nous obtiendrons seront purement descriptives. Ainsi, si les résultats de tolérance de l'injection intra-articulaire du mélange « PRP et micrograisse » sont favorables, il sera nécessaire de mettre en place une étude de plus grande envergure comparant notre traitement innovant à un placebo ou à un traitement de référence afin confirmer ou non les données préliminaires obtenues en termes d'efficacité.

5. Conclusion

L'injection intra-articulaire d'un mélange de « Micrograisse et PRP » autologues est une procédure simple, peu invasive, et nécessitant une période de convalescence courte. Elle est réalisée sous anesthésie locale au bloc opératoire, au cours d'une journée d'hospitalisation en ambulatoire.

Les résultats préliminaires de tolérance de ce médicament de thérapie innovante sont favorables : Aucun effet indésirable grave et/ou inattendu n'a été recensé.

Les résultats de tolérance et d'efficacité de ce traitement devront être complétés à l'issue de l'injection des 12 patients prévus et jusqu'à un an de suivi post-injection.

Si ce traitement se révèle efficace sur une durée de quelques années, et même dans le cas où il serait nécessaire de le renouveler, il pourrait permettre de différer le recours à des thérapeutiques chirurgicales lourdes et invasives dans le traitement de l'arthrose du poignet. En cas d'inefficacité, ce traitement n'empêchera pas la pratique d'une intervention chirurgicale ultérieure si celle-ci s'avère nécessaire.

6. Bibliographie

1. Watson HK, Ballet FL. The SLAC wrist: scapholunate advanced collapse pattern of degenerative arthritis. *J Hand Surg.* mai 1984;9(3):358-65.
2. van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis.* avr 1989;48(4):271-80.
3. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis.* 1 sept 2011;70(9):1581-6.
4. Le Nen D, Laulan J. *Séméiologie de la main et du poignet.* 2001.
5. Patton MW. Distal radius malunion. *J Am Soc Surg Hand.* 1 nov 2004;4(4):266-74.
6. Pulos N, Bozentka DJ. Carpal Ligament Anatomy and Biomechanics. *Hand Clin.* août 2015;31(3):381-7.
7. Kijima Y, Viegas SF. Wrist Anatomy and Biomechanics. *J Hand Surg.* oct 2009;34(8):1555-63.
8. Laulan J. Désaxation scapholunaire : physiopathologie et orientations thérapeutiques. *Chir Main.* 1 sept 2009;28(4):192-206.
9. Roulot É. Le collapsus carpien. *Rev Rhum Monogr.* 1 juin 2012;79(3):151-60.
10. Lane LB, Daher RJ, Leo AJ. Scapholunate Dissociation With Radiolunate Arthritis Without Radioscaphoid Arthritis. *J Hand Surg.* juill 2010;35(7):1075-81.
11. Weiss KE, Rodner CM. Osteoarthritis of the wrist. *J Hand Surg.* juin 2007;32(5):725-46.
12. Vender MI, Watson HK, Wiener BD, Black DM. Degenerative change in symptomatic scaphoid nonunion. *J Hand Surg.* 1987;12(4):514-519.
13. Knirk JL, Jupiter JB. Intra-articular fractures of the distal end of the radius in young adults. *J Bone Joint Surg Am.* juin 1986;68(5):647-59.
14. Mathews AL, Chung KC. Management of Complications of Distal Radius Fractures. *Hand Clin.* mai 2015;31(2):205-15.
15. Lutz M, Arora R, Krappinger D, Wambacher M, Rieger M, Pechlaner S. Arthritis predicting factors in distal intraarticular radius fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* août 2011;131(8):1121-6.
16. Patterson R, Viegas SF. Biomechanics of the Wrist. *J Hand Ther.* 1995;8(2):97-105.

17. Luo J, Diao E. Kienböck's disease: an approach to treatment. *Hand Clin.* nov 2006;22(4):465-473; abstract vi.
18. Lesley N, Lichtman D. Classification and Treatment of Kienböck's Disease: A Review of the Past 100 Years, and a Look at the Future. *Handchir · Mikrochir · Plast Chir.* juin 2010;42(03):171-6.
19. Lauder AJ, Trumble TE. Idiopathic avascular necrosis of the scaphoid: Preiser's disease. *Hand Clin.* nov 2006;22(4):475-484; abstract vi.
20. Romano S. [Non-traumatic osteoarthritis of the wrist: chondrocalcinosis]. *Chir Main.* déc 2003;22(6):285-92.
21. Saffar P. Chondrocalcinosis of the wrist. *J Hand Surg Edinb Scotl.* oct 2004;29(5):486-93.
22. Vickers D, Nielsen G. Madelung deformity: surgical prophylaxis (physiolysis) during the late growth period by resection of the dyschondrosteosis lesion. *J Hand Surg Br Eur Vol.* 1992;17(4):401-407.
23. Arora AS, Chung KC, Otto W. Madelung and the recognition of Madelung's deformity. *J Hand Surg.* févr 2006;31(2):177-82.
24. Laulan J, Marteau E, Bacle G. Wrist osteoarthritis. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* févr 2015;101(1 Suppl):S1-9.
25. Lane NE, Shidara K, Wise BL. Osteoarthritis year in review 2016: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 1 févr 2017;25(2):209-15.
26. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494.
27. Cadet C, Maheu E. Évaluation radiographique de l'arthrose : critères et indices. *Rev Rhum Monogr.* avr 2010;77(2):135-43.
28. Gilula LA, Weeks PM. Post-traumatic ligamentous instabilities of the wrist. *Radiology.* déc 1978;129(3):641-51.
29. Youm Y, McMurthy RY, Flatt AE, Gillespie TE. Kinematics of the wrist. I. An experimental study of radial-ulnar deviation and flexion-extension. *J Bone Joint Surg Am.* juin 1978;60(4):423-31.
30. Garcia-Elias M, An K-N, Amadio PC, Cooney WP, Linscheid RL. Reliability of carpal angle determinations. *J Hand Surg.* 1989;14(6):1017-1021.
31. Vishwanathan K, Hearnden A, Talwalkar S, Hayton M, Murali SR, Trail IA. Reproducibility of radiographic classification of scapholunate advanced collapse (SLAC) and scaphoid nonunion advanced collapse (SNAC) wrist. *J Hand Surg Eur Vol.* sept 2013;38(7):780-7.

32. Belhaouane R, Lebeau N, Maes-Clavier C, Hustin C, Krief E, Bonnaire B, et al. Reproducibility of X-rays and CT arthrography in SLAC, SNAC, SCAC wrists. *Hand Surg Rehabil.* 1 déc 2016;35(6):393-400.
33. De Filippo M, Pogliacomi F, Bertellini A, Araoz PA, Averna R, Sverzellati N, et al. MDCT arthrography of the wrist: Diagnostic accuracy and indications. *Eur J Radiol.* avr 2010;74(1):221-5.
34. Rousselin B, Sarazin L, Godefroy D. Explorations d'imagerie de la main et du poignet. *Rev Rhum.* avr 2001;68(4):309-21.
35. Hafezi-Nejad N, Carrino JA, Eng J, Blackmore C, Shores J, Lifchez SD, et al. Scapholunate Interosseous Ligament Tears. *Acad Radiol.* sept 2016;23(9):1091-103.
36. Andersson JK, Andernord D, Karlsson J, Fridén J. Efficacy of Magnetic Resonance Imaging and Clinical Tests in Diagnostics of Wrist Ligament Injuries: A Systematic Review. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* oct 2015;31(10):2014-2020.e2.
37. Schmitt R, Christopoulos G, Meier R, Coblenz G, Fröhner S, Lanz U, et al. [Direct MR arthrography of the wrist in comparison with arthroscopy: a prospective study on 125 patients]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* juill 2003;175(7):911-9.
38. Rehnitz C, Klaan B, Burkholder I, von Stillfried F, Kauczor H-U, Weber M-A. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) and T2 mapping at 3T MRI of the wrist: Feasibility and clinical application. *J Magn Reson Imaging.* 1 févr 2017;45(2):381-9.
39. Saupe N, Prüssmann KP, Luechinger R, Bösiger P, Marincek B, Weishaupt D. MR Imaging of the Wrist: Comparison between 1.5- and 3-T MR Imaging—Preliminary Experience1. *Radiology.* janv 2005;234(1):256-64.
40. Weber M-A, von Stillfried F, Kloth JK, Rehnitz C. Cartilage imaging of the hand and wrist using 3-T MRI. *Semin Musculoskelet Radiol.* avr 2012;16(2):71-87.
41. Wieners G, Detert J, Streitparth F, Pech M, Fischbach F, Burmester G, et al. High-resolution MRI of the wrist and finger joints in patients with rheumatoid arthritis: comparison of 1.5 Tesla and 3.0 Tesla. *Eur Radiol.* 9 juill 2007;17(8):2176-82.
42. Bolog N, Nanz D, Weishaupt D. Musculoskeletal MR imaging at 3.0 T: current status and future perspectives. *Eur Radiol.* 16 mai 2006;16(6):1298-307.
43. Palmieri TJ, Grand FM, Hay EL, Burke C. Treatment of osteoarthritis in the hand and wrist. Nonoperative treatment. *Hand Clin.* août 1987;3(3):371-83.
44. Docken WP. Clinical features and medical management of osteoarthritis at the hand and wrist. *Hand Clin.* août 1987;3(3):337-49.

45. Mahendira D, Towheed TE. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 oct 2009;17(10):1263-8.
46. Lue S, Koppikar S, Shaikh K, Mahendira D, Towheed TE. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 sept 2017;25(9):1379-89.
47. Towheed TE. Systematic review of therapies for osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 juin 2005;13(6):455-62.
48. Sauerbier M, Kluge S, Bickert B, Germann G. Subjective and objective outcomes after total wrist arthrodesis in patients with radiocarpal arthrosis or Kienböck's disease. *Chir Main*. 2000;19(4):223–231.
49. Aita MA, Nakano EK, Schaffhausser H de L, Fukushima WY, Fujiki EN. Randomized clinical trial between proximal row carpectomy and the four-corner fusion for patients with stage II SNAC. *Rev Bras Ortop*. oct 2016;51(5):574-82.
50. Wilhelm A. [Articular denervation and its anatomical foundation. A new therapeutic principle in hand surgery. On the treatment of the later stages of lunatomalacia and navicular pseudarthrosis]. *Hefte Unfallheilkd*. 1966;86:1-109.
51. Herzberg G, Burnier M. Chirurgie de l'arthrose post-traumatique périscaphoïdienne du poignet. [Httpwwwem-Premiumcomlamauniv-Amufrdatatraitest0644-51007](http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/article/775067/resultatrecherche/5) [Internet]. 25 janv 2013 [cité 24 août 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.lama.univ-amu.fr/article/775067/resultatrecherche/5>
52. Braga-Silva J, Román JA, Padoin AV. Wrist Denervation for Painful Conditions of the Wrist. *J Hand Surg*. juin 2011;36(6):961-6.
53. Fuchsberger T, Boesch CE, Tonagel F, Fischborn T, Schaller HE, Gonser P. Patient Rated Long-Term Results after Complete Denervation of the Wrist. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. août 2017 [cité 19 août 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1748681517303406>
54. Schweizer A, von Känel O, Kammer E, Meuli-Simmen C. Long-Term Follow-Up Evaluation of Denervation of the Wrist. *J Hand Surg*. avr 2006;31(4):559-64.
55. Cizmár I, Svízenská I, Masek M, Bujok T, Ira D. [Partial denervation of the wrist by excision of the interosseous nerves from the dorsal approach]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2005;72(1):47-51.
56. Weinstein LP, Berger RA. Analgesic benefit, functional outcome, and patient satisfaction after partial wrist denervation. *J Hand Surg*. sept 2002;27(5):833-9.
57. Le Nen D, Richou J, Simon E, Le Bourg M, Nabil N, de Bodman C, et al. The arthritic wrist. I - The degenerative wrist: Surgical treatment approaches. *Orthop Traumatol Surg Res*. juin 2011;97(4):S31-6.

58. Rothe M, Rudolf K-D, Partecke B-D. [Long-term results following denervation of the wrist in patients with stages II and III SLAC-/SNAC-wrist]. *Handchir Mikrochir Plast Chir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Handchir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Mikrochir Peripher Nerven Gefasse Organ V.* août 2006;38(4):261-6.
59. Dacho AK, Baumeister S, Germann G, Sauerbier M. Comparison of proximal row carpectomy and midcarpal arthrodesis for the treatment of scaphoid nonunion advanced collapse (SNAC-wrist) and scapholunate advanced collapse (SLAC-wrist) in stage II. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* oct 2008;61(10):1210-8.
60. Wall LB, DiDonna ML, Kiefhaber TR, Stern PJ. Proximal Row Carpectomy: Minimum 20-Year Follow-Up. *J Hand Surg.* août 2013;38(8):1498-504.
61. Chedal-Bornu B, Corcella D, Forli A, Moutet F, Bouyer M. Long-term outcomes of proximal row carpectomy: A series of 62 cases. *Hand Surg Rehabil* [Internet]. 2017 [cité 1 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468122917301068>
62. Krakauer JD, Bishop AT, Cooney WP. Surgical treatment of scapholunate advanced collapse. *J Hand Surg.* 1994;19(5):751–759.
63. Laulan J, Bacle G, de Bodman C, Najihi N, Richou J, Simon E, et al. Poignet arthrosique. II – Le poignet dégénératif : indications des différents traitements chirurgicaux. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* juin 2011;97(4, Supplement):S114-9.
64. Delclaux S, Israel D, Aprédoaei C, Rongièrès M, Mansat P. Proximal row carpectomy on manual workers: 17 patients followed for an average of 6 years. *Hand Surg Rehabil.* déc 2016;35(6):401-6.
65. Richou J, Chuinard C, Moineau G, Hanouz N, Hu W, Le Nen D. Proximal row carpectomy: Long-term results. *Chir Main.* févr 2010;29(1):10-5.
66. Croog AS, Stern PJ. Proximal Row Carpectomy for Advanced Kienböck's Disease: Average 10-Year Follow-Up. *J Hand Surg.* sept 2008;33(7):1122-30.
67. Larsen CF, Jacoby RA, McCabe SJ. Nonunion rates of limited carpal arthrodesis: a meta-analysis of the literature. *J Hand Surg.* 1997;22(1):66–73.
68. Bain GI, Watts AC. The Outcome of Scaphoid Excision and Four-Corner Arthrodesis for Advanced Carpal Collapse at a Minimum of Ten Years. *J Hand Surg.* mai 2010;35(5):719-25.
69. McGuire DT, Bain GI. Radioscapholunate fusions. *J Wrist Surg.* nov 2012;1(2):135-40.
70. Garcia-Elias M, Lluch A, Ferreres A, Papini-Zorli I, Rahimtoola ZO. Treatment of radiocarpal degenerative osteoarthritis by radioscapholunate arthrodesis and distal scaphoidectomy. *J Hand Surg.* janv 2005;30(1):8-15.

71. Bain GI, Ondimu P, Hallam P, Ashwood N. Radioscapholunate arthrodesis - a prospective study. *Hand Surg Int J Devoted Hand Up Limb Surg Relat Res J Asia-Pac Fed Soc Surg Hand*. 2009;14(2-3):73-82.
72. Nagy L, Büchler U. Long-term results of radioscapholunate fusion following fractures of the distal radius. *J Hand Surg Br Eur Vol*. 1997;22(6):705–710.
73. Shin EK, Jupiter JB. Radioscapholunate arthrodesis for advanced degenerative radiocarpal osteoarthritis. *Tech Hand Up Extrem Surg*. sept 2007;11(3):180-3.
74. Mühlendorfer-Fodor M, Ha HP, Hohendorff B, Löw S, Prommersberger KJ, van Schoonhoven J. Results After Radioscapholunate Arthrodesis With or Without Resection of the Distal Scaphoid Pole. *J Hand Surg*. 1 nov 2012;37(11):2233-9.
75. Kadji O, Duteille F, Dautel G, Merle M. [Four bone versus capito-lunate limited carpal fusion. Report of 40 cases]. *Chir Main*. janv 2002;21(1):5-12.
76. Nagy L, Büchler U. AO-wrist arthrodesis: With and without arthrodesis of the third carpometacarpal joint. *J Hand Surg*. nov 2002;27(6):940-7.
77. Hérard J, Cohen G, Bacle G, Laulan J. Résultat des arthrodèses totales du poignet par plaque dédiée. À propos de 30 cas évalués à 5 ans de recul. *Chir Main*. 1 déc 2008;27(6):274-322.
78. Weiss A-PC, Wiedeman G, Quenzer D, Hanington KR, Hastings H, Strickland JW. Upper extremity function after wrist arthrodesis. *J Hand Surg*. 1995;20(5):813–817.
79. Adey L, Ring D, Jupiter JB. Health Status After Total Wrist Arthrodesis for Posttraumatic Arthritis. *J Hand Surg*. sept 2005;30(5):932-6.
80. Bazeli R, Lascar T, Laulan J. 56 Arthrodèses du poignet : partielles ou totales ? *Chir Main*. 1 déc 2000;19(6):331.
81. Nydick JA, Greenberg SM, Stone JD, Williams B, Polikandriotis JA, Hess AV. Clinical Outcomes of Total Wrist Arthroplasty. *J Hand Surg*. août 2012;37(8):1580-4.
82. Fatti JF, Palmer AK, Mosher JF. The long-term results of Swanson silicone rubber interpositional wrist arthroplasty. *J Hand Surg*. 1986;11(2):166–175.
83. Peimer CA, Medige J, Eckert BS, Wright JR, Howard CS. Reactive synovitis after silicone arthroplasty. *J Hand Surg*. 1986;11(5):624–638.
84. Boeckstyns MEH, Herzberg G, Sørensen AI, Axelsson P, Krøner K, Liverneaux PA, et al. Can Total Wrist Arthroplasty Be an Option in the Treatment of the Severely Destroyed Posttraumatic Wrist? *J Wrist Surg*. nov 2013;2(4):324-9.
85. Boeckstyns MEH, Herzberg G, Merser S. Favorable results after total wrist arthroplasty: 65 wrists in 60 patients followed for 5–9 years. *Acta Orthop*. août 2013;84(4):415-9.

86. Herzberg G, Boeckstyns M, Sorensen A, Axelsson P, Kroener K, Liverneaux P, et al. "Remotion" Total Wrist Arthroplasty: Preliminary Results of a Prospective International Multicenter Study of 215 Cases. *J Wrist Surg.* août 2012;01(01):017-22.
87. Nair R. Total wrist arthroplasty. *J Orthop Surg.* 2014;22(3):399–405.
88. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8.
89. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 8 mai 2014;4(1):3-9.
90. Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthetic Dent PPAD.* août 2001;13(6):487-493; quiz 487-493.
91. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets.* août 2001;12(5):261-73.
92. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma: From Basic Science to Clinical Applications. *Am J Sports Med.* 1 nov 2009;37(11):2259-72.
93. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Cranio-Maxillofac Surg.* avr 2002;30(2):97-102.
94. Fufa D, Shealy B, Jacobson M, Kevy S, Murray MM. ACTIVATION OF PLATELET-RICH PLASMA USING SOLUBLE TYPE I COLLAGEN. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* avr 2008;66(4):684-90.
95. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* déc 2007;16(4):156-65.
96. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(4):381-92.
97. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* nov 2004;114(6):1502-8.
98. HOSGOOD G. Wound Healing: The Role of Platelet-Derived Growth Factor and Transforming Growth Factor Beta. *Vet Surg.* 1993;22(6):490–495.
99. Raines EW, Ross R. Platelet-derived growth factor. I. High yield purification and evidence for multiple forms. *J Biol Chem.* 10 mai 1982;257(9):5154-60.

100. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg.* juin 1993;165(6):728-37.
101. Wrana JL, Maeno M, Hawrylyshyn B, Yao KL, Domenicucci C, Sodek J. Differential effects of transforming growth factor-beta on the synthesis of extracellular matrix proteins by normal fetal rat calvarial bone cell populations. *J Cell Biol.* mars 1988;106(3):915-24.
102. Pujol J-P, Chadjichristos C, Legendre F, Bauge C, Beauchef G, Andriamanalijaona R, et al. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. *Connect Tissue Res.* 2008;49(3):293-7.
103. Song SU, Cha Y-D, Han J-U, Oh I-S, Choi KB, Yi Y, et al. Hyaline cartilage regeneration using mixed human chondrocytes and transforming growth factor-beta1- producing chondrocytes. *Tissue Eng.* oct 2005;11(9-10):1516-26.
104. Spencer EM, Tokunaga A, Hunt TK. Insulin-like growth factor binding protein-3 is present in the alpha-granules of platelets. *Endocrinology.* mars 1993;132(3):996-1001.
105. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* oct 2002;31(5):469-84.
106. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage.* mai 2006;14(5):403-12.
107. Krüger JP, Freymannx U, Vetterlein S, Neumann K, Endres M, Kaps C. Bioactive Factors in Platelet-Rich Plasma Obtained by Apheresis. *Transfus Med Hemotherapy.* déc 2013;40(6):432-40.
108. Xie X, Zhang C, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):204.
109. Pereira RC, Scaranari M, Benelli R, Strada P, Reis RL, Cancedda R, et al. Dual Effect of Platelet Lysate on Human Articular Cartilage: A Maintenance of Chondrogenic Potential and a Transient Proinflammatory Activity Followed by an Inflammation Resolution. *Tissue Eng Part A.* juin 2013;19(11-12):1476-88.
110. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth Factor and Catabolic Cytokine Concentrations Are Influenced by the Cellular Composition of Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med.* oct 2011;39(10):2135-40.
111. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, Corsi MM, Banfi G, Maroni P, et al. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J Cell Physiol.* nov 2010;225(3):757-66.
112. Wu C-C, Chen W-H, Zao B, Lai P-L, Lin T-C, Lo H-Y, et al. Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials.* sept 2011;32(25):5847-54.

113. Woodell-May J, Matuska A, Oyster M, Welch Z, O'Shaughnessey K, Hoepfner J. Autologous protein solution inhibits MMP-13 production by IL-1 β and TNF α -stimulated human articular chondrocytes. *J Orthop Res.* 1 sept 2011;29(9):1320-6.
114. Dhillon MS, Patel S, John R. PRP in OA knee – update, current confusions and future options. *SICOT-J.* 2017;3:27.
115. 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.
116. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* janv 2014;42(1):35-41.
117. Akeda K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJ-MA, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage.* déc 2006;14(12):1272-80.
118. Saito M, Takahashi KA, Arai Y, Inoue A, Sakao K, Tonomura H, et al. Intraarticular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin hydrogel microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2009;27(2):201-7.
119. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, Chen SB, Cheng XG. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop.* avr 2010;34(4):589-97.
120. Milano G, Sanna Passino E, Deriu L, Careddu G, Manunta L, Manunta A, et al. The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model. *Osteoarthritis Cartilage.* juill 2010;18(7):971-80.
121. Hapa O. Does platelet-rich plasma enhance microfracture treatment for chronic focal chondral defects? An in-vivo study performed in a rat model. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2013;47(3):201-7.
122. Milano G, Deriu L, Sanna Passino E, Masala G, Manunta A, Postacchini R, et al. Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: an experimental study in an animal model. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* mai 2012;28(5):688-701.
123. Brehm W, Aklin B, Yamashita T, Rieser F, Trüb T, Jakob RP, et al. Repair of superficial osteochondral defects with an autologous scaffold-free cartilage construct in a caprine model: implantation method and short-term results. *Osteoarthritis Cartilage.* déc 2006;14(12):1214-26.

124. Kwon DR, Park GY, Lee S. The Effects of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injection According to the Severity of Collagenase-Induced Knee Osteoarthritis in a Rabbit Model. *Ann Rehabil Med.* août 2012;36(4):458-65.
125. Wu W, Chen F, Liu Y, Ma Q, Mao T. Autologous Injectable Tissue-Engineered Cartilage by Using Platelet-Rich Plasma: Experimental Study in a Rabbit Model. *J Oral Maxillofac Surg.* oct 2007;65(10):1951-7.
126. Qi YY, Chen X, Jiang YZ, Cai HX, Wang LL, Song XH, et al. Local Delivery of Autologous Platelet in Collagen Matrix Simulated In Situ Articular Cartilage Repair. *Cell Transplant.* 1 oct 2009;18(10):1161-9.
127. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Fini M, Salamanna F, Giavaresi G, et al. Platelet autologous growth factors decrease the osteochondral regeneration capability of a collagen-hydroxyapatite scaffold in a sheep model. *BMC Musculoskelet Disord.* 27 sept 2010;11:220.
128. Carmona JU, Arguelles D, Climent F, Prades M, Soler R, Vidal F, et al. Autologous platelet-rich plasma injected intraarticularly diminished synovial effusion and degree of lameness in horses affected with severe joint disease. In: Annual Scientific Meeting of the European College of Veterinary Surgeons Lyon [Internet]. 2005 [cité 30 janv 2016]. Disponible sur: http://www.itrt.es/sites/default/files/download/95_81_prp_horse_joint_diseasevcot1.pdf
129. Di Matteo B, Filardo G, Kon E, Marcacci M. Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy--a systematic review. *Musculoskelet Surg.* avr 2015;99(1):1-9.
130. Mei-Dan O, Carmont MR. The role of platelet-rich plasma in rotator cuff repair. *Sports Med Arthrosc Rev.* sept 2011;19(3):244-50.
131. Halpern BC, Chaudhury S, Rodeo SA. The role of platelet-rich plasma in inducing musculoskeletal tissue healing. *HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg.* juill 2012;8(2):137-45.
132. Dai W-L, Zhou A-G, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* mars 2017;33(3):659-670.e1.
133. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* mars 2016;32(3):495-505.
134. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie-Harris D, et al. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Systematic Review With Quantitative Synthesis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* déc 2013;29(12):2037-48.

135. Laudy ABM, Bakker EWP, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* mai 2015;49(10):657-72.
136. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment With Platelet-Rich Plasma Is More Effective Than Placebo for Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Sports Med.* févr 2013;41(2):356-64.
137. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. 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.* mars 2017;25(3):958-65.
138. 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.* avr 2016;44(4):884-91.
139. Cerza F, Carnì S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* déc 2012;40(12):2822-7.
140. Sanchez M, Guadilla J, Fiz N, Andia I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology.* 1 janv 2012;51(1):144-50.
141. Vaquerizo V, Plasencia MÁ, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* oct 2013;29(10):1635-43.
142. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 23 nov 2012;13:229.
143. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babae M, et al. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial)., Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015;8, 8:1, 1-8.
144. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* févr 2017;25(2):485-92.
145. Louis M, Magalon J, Jouve E, Souteyrand P, Bornet C, Giraud L, et al. Level of growth factors determine the clinical efficacy of a single intra-articular injection of PRP in knee

- osteoarthritis : Results from a randomized double blind controlled non inferiority trial compared to viscosupplementation. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. en cours de publication 2017;
146. Di Sante L, Villani C, Santilli V, Valeo M, Bologna E, Imperato L, et al. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med Ultrason*. 05 2016;18(4):463-8.
 147. Battaglia M, Guaraldi F, Vannini F, Rossi G, Timoncini A, Buda R, et al. Efficacy of Ultrasound-guided Intra-articular Injections of Platelet-rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis. *Orthopedics*. 1 déc 2013;36(12):e1501-8.
 148. Dallari D, Stagni C, Rani N, Sabbioni G, Pelotti P, Torricelli P, et al. Ultrasound-Guided Injection of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid, Separately and in Combination, for Hip Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. *Am J Sports Med*. mars 2016;44(3):664-71.
 149. Loibl M, Lang S, Dendl L-M, Nerlich M, Angele P, Gehmert S, et al. Leukocyte-Reduced Platelet-Rich Plasma Treatment of Basal Thumb Arthritis: A Pilot Study. *BioMed Res Int [Internet]*. 2016 [cité 10 sept 2017];2016. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949344/>
 150. Fukawa T, Yamaguchi S, Akatsu Y, Yamamoto Y, Akagi R, Sasho T. Safety and Efficacy of Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma in Patients With Ankle Osteoarthritis. *Foot Ankle Int*. 2017;1071100717700377.
 151. Ong WK, Sugii S. Adipose-derived stem cells: Fatty potentials for therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. juin 2013;45(6):1083-6.
 152. Erickson GR, Gimble JM, Franklin DM, Rice HE, Awad H, Guilak F. Chondrogenic Potential of Adipose Tissue-Derived Stromal Cells in Vitro and in Vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 18 janv 2002;290(2):763-9.
 153. Mizuno H, Zuk PA, Zhu M, Lorenz HP, Benhaim P, Hedrick MH. Myogenic differentiation by human processed lipoaspirate cells. *Plast Reconstr Surg*. janv 2002;109(1):199-209; discussion 210-211.
 154. Bacou F, el Andaloussi RB, Daussin P-A, Micallef J-P, Levin JM, Chammas M, et al. Transplantation of adipose tissue-derived stromal cells increases mass and functional capacity of damaged skeletal muscle. *Cell Transplant*. 2004;13(2):103-11.
 155. Rodríguez LV, Alfonso Z, Zhang R, Leung J, Wu B, Ignarro LJ. Clonogenic multipotent stem cells in human adipose tissue differentiate into functional smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 8 août 2006;103(32):12167-72.
 156. Safford KM, Hicok KC, Safford SD, Halvorsen Y-DC, Wilkison WO, Gimble JM, et al. Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 7 juin 2002;294(2):371-9.

157. Charriere G. Preadipocyte Conversion to Macrophage. EVIDENCE OF PLASTICITY. *J Biol Chem.* 7 mars 2003;278(11):9850-5.
158. Seo MJ, Suh SY, Bae YC, Jung JS. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 4 mars 2005;328(1):258-64.
159. Witkowska-Zimny M, Walenko K. Stem cells from adipose tissue. *Cell Mol Biol Lett.* juin 2011;16(2):236-57.
160. Moseley TA, Zhu M, Hedrick MH. Adipose-derived stem and progenitor cells as fillers in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg.* sept 2006;118(3 Suppl):121S-128S.
161. Schäffler A, Büchler C. Concise Review: Adipose Tissue-Derived Stromal Cells-Basic and Clinical Implications for Novel Cell-Based Therapies. *Stem Cells.* avr 2007;25(4):818-27.
162. Zuk PA. The Adipose-derived Stem Cell: Looking Back and Looking Ahead. *Mol Biol Cell.* 1 juin 2010;21(11):1783-7.
163. English A, Jones EA, Corscadden D, Henshaw K, Chapman T, Emery P, et al. A comparative assessment of cartilage and joint fat pad as a potential source of cells for autologous therapy development in knee osteoarthritis. *Rheumatology.* 1 nov 2007;46(11):1676-83.
164. Maumus M, Manferdini C, Toupet K, Peyrafitte J-A, Ferreira R, Facchini A, et al. Adipose mesenchymal stem cells protect chondrocytes from degeneration associated with osteoarthritis. *Stem Cell Res.* sept 2013;11(2):834-44.
165. Veronesi F, Maglio M, Tschon M, Aldini NN, Fini M. Adipose-derived mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering: state-of-the-art in in vivo studies. *J Biomed Mater Res A.* juill 2014;102(7):2448-66.
166. Merceron C, Portron S, Masson M, Lesoeur J, Fella BH, Gauthier O, et al. The effect of two- and three-dimensional cell culture on the chondrogenic potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells after subcutaneous transplantation with an injectable hydrogel. *Cell Transplant.* 2011;20(10):1575-88.
167. Lin Y, Luo E, Chen X, Liu L, Qiao J, Yan Z, et al. Molecular and cellular characterization during chondrogenic differentiation of adipose tissue-derived stromal cells in vitro and cartilage formation in vivo. *J Cell Mol Med.* déc 2005;9(4):929-39.
168. Ye C, Hu P, Ma M-X, Xiang Y, Liu R-G, Shang X-W. PHB/PHBHHx scaffolds and human adipose-derived stem cells for cartilage tissue engineering. *Biomaterials.* sept 2009;30(26):4401-6.
169. Liu J, Zhao B, Zhang Y, Lin Y, Hu P, Ye C. PHBV and predifferentiated human adipose-derived stem cells for cartilage tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* août 2010;94(2):603-10.

170. Jung Y, Chung Y-I, Kim SH, Tae G, Kim YH, Rhie JW, et al. In situ chondrogenic differentiation of human adipose tissue-derived stem cells in a TGF-beta1 loaded fibrin-poly(lactide-caprolactone) nanoparticulate complex. *Biomaterials*. sept 2009;30(27):4657-64.
171. Jung S-N, Rhie JW, Kwon H, Jun YJ, Seo J-W, Yoo G, et al. In vivo cartilage formation using chondrogenic-differentiated human adipose-derived mesenchymal stem cells mixed with fibrin glue. *J Craniofac Surg*. mars 2010;21(2):468-72.
172. Jung HH, Park K, Han DK. Preparation of TGF- β 1-conjugated biodegradable pluronic F127 hydrogel and its application with adipose-derived stem cells. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 1 oct 2010;147(1):84-91.
173. Mehlhorn AT, Zwingmann J, Finkenzerler G, Niemeyer P, Dauner M, Stark B, et al. Chondrogenesis of adipose-derived adult stem cells in a poly-lactide-co-glycolide scaffold. *Tissue Eng Part A*. mai 2009;15(5):1159-67.
174. Jin X-B, Sun Y-S, Zhang K, Wang J, Ju X-D, Lou S-Q. Neocartilage formation from predifferentiated human adipose derived stem cells in vivo. *Acta Pharmacol Sin*. mai 2007;28(5):663-71.
175. Yoon HH, Bhang SH, Shin J-Y, Shin J, Kim B-S. Enhanced cartilage formation via three-dimensional cell engineering of human adipose-derived stem cells. *Tissue Eng Part A*. oct 2012;18(19-20):1949-56.
176. Pallua N, Pulsfort AK, Suschek C, Wolter TP. Content of the growth factors bFGF, IGF-1, VEGF, and PDGF-BB in freshly harvested lipoaspirate after centrifugation and incubation. *Plast Reconstr Surg*. mars 2009;123(3):826-33.
177. Vermette M, Trottier V, Ménard V, Saint-Pierre L, Roy A, Fradette J. Production of a new tissue-engineered adipose substitute from human adipose-derived stromal cells. *Biomaterials*. 2007;28(18):2850-60.
178. Kastrinaki M-C, Andreakou I, Charbord P, Papadaki HA. Isolation of human bone marrow mesenchymal stem cells using different membrane markers: comparison of colony/cloning efficiency, differentiation potential, and molecular profile. *Tissue Eng Part C Methods*. 2008;14(4):333-339.
179. Nguyen PSA, Desouches C, Gay AM, Hautier A, Magalon G. Development of micro-injection as an innovative autologous fat graft technique: The use of adipose tissue as dermal filler. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. déc 2012;65(12):1692-9.
180. Shiffman MA. History of Autologous Fat Transplant Survival. In: Shiffman MA, éditeur. *Autologous Fat Transfer* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cité 2 févr 2016]. p. 5-10. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-00473-5_2

181. Chan CW, McCulley SJ, Macmillan RD. Autologous fat transfer--a review of the literature with a focus on breast cancer surgery. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. déc 2008;61(12):1438-48.
182. Alharbi Z, Opländer C, Almakadi S, Fritz A, Vogt M, Pallua N. Conventional vs. micro-fat harvesting: How fat harvesting technique affects tissue-engineering approaches using adipose tissue-derived stem/stromal cells. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. sept 2013;66(9):1271-8.
183. Bosetti M, Borrone A, Follenzi A, Messaggio F, Tremolada C, Cannas M. Human Lipoaspirate as Autologous Injectable Active Scaffold for One-Step Repair of Cartilage Defects. *Cell Transplant*. 8 juin 2016;25(6):1043-56.
184. Albano JJ, Alexander RW. Autologous fat grafting as a mesenchymal stem cell source and living bioscaffold in a patellar tendon tear. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. juill 2011;21(4):359-61.
185. Toghraie FS, Chenari N, Gholipour MA, Faghih Z, Torabinejad S, Dehghani S, et al. Treatment of osteoarthritis with infrapatellar fat pad derived mesenchymal stem cells in Rabbit. *The Knee*. mars 2011;18(2):71-5.
186. Toghraie F, Razmkhah M, Gholipour MA, Faghih Z, Chenari N, Torabi Nezhad S, et al. Scaffold-free adipose-derived stem cells (ASCs) improve experimentally induced osteoarthritis in rabbits. *Arch Iran Med*. août 2012;15(8):495-9.
187. Desando G, Cavallo C, Sartoni F, Martini L, Parrilli A, Veronesi F, et al. Intra-articular delivery of adipose derived stromal cells attenuates osteoarthritis progression in an experimental rabbit model. *Arthritis Res Ther*. 29 janv 2013;15:R22.
188. ter Huurne M, Schelbergen R, Blattes R, Blom A, de Munter W, Grevers LC, et al. Antiinflammatory and chondroprotective effects of intraarticular injection of adipose-derived stem cells in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1 nov 2012;64(11):3604-13.
189. Oliveira JT, Gardel LS, Rada T, Martins L, Gomes ME, Reis RL. Injectable gellan gum hydrogels with autologous cells for the treatment of rabbit articular cartilage defects. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. sept 2010;28(9):1193-9.
190. Zhang H-N, Li L, Leng P, Wang Y-Z, Lv C-Y. Uninduced adipose-derived stem cells repair the defect of full-thickness hyaline cartilage. *Chin J Traumatol Zhonghua Chuang Shang Za Zhi*. avr 2009;12(2):92-7.
191. Dragoo JL, Carlson G, McCormick F, Khan-Farooqi H, Zhu M, Zuk PA, et al. Healing full-thickness cartilage defects using adipose-derived stem cells. *Tissue Eng*. juill 2007;13(7):1615-21.
192. Cui L, Wu Y, Cen L, Zhou H, Yin S, Liu G, et al. Repair of articular cartilage defect in non-weight bearing areas using adipose derived stem cells loaded polyglycolic acid mesh. *Biomaterials*. mai 2009;30(14):2683-93.

193. Wei Y, Hu H, Wang H, Wu Y, Deng L, Qi J. Cartilage regeneration of adipose-derived stem cells in a hybrid scaffold from fibrin-modified PLGA. *Cell Transplant.* 2009;18(2):159-70.
194. Han Y, Wei Y, Wang S, Song Y. Cartilage regeneration using adipose-derived stem cells and the controlled-released hybrid microspheres. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* janv 2010;77(1):27-31.
195. Masuoka K, Asazuma T, Hattori H, Yoshihara Y, Sato M, Matsumura K, et al. Tissue engineering of articular cartilage with autologous cultured adipose tissue-derived stromal cells using atelocollagen honeycomb-shaped scaffold with a membrane sealing in rabbits. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* oct 2006;79(1):25-34.
196. Black LL, Gaynor J, Gahring D, Adams C, Aron D, Harman S, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther Res Appl Vet Med.* 2007;8(4):272-84.
197. Xia P, Wang X, Lin Q, Li X. Efficacy of mesenchymal stem cells injection for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* déc 2015;39(12):2363-72.
198. Pas HI, Winters M, Haisma HJ, Koenis MJ, Tol JL, Moen MH. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med.* août 2017;51(15):1125-33.
199. Koh Y-G, Choi Y-J. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. *The Knee.* déc 2012;19(6):902-7.
200. Koh Y-G, Kwon O-R, Kim Y-S, Choi Y-J. Comparative Outcomes of Open-Wedge High Tibial Osteotomy With Platelet-Rich Plasma Alone or in Combination With Mesenchymal Stem Cell Treatment: A Prospective Study. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* nov 2014;30(11):1453-60.
201. Pak J, Chang J-J, Lee JH, Lee SH. Safety reporting on implantation of autologous adipose tissue-derived stem cells with platelet-rich plasma into human articular joints. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:337.
202. Nguyen PD, Tran TD-X, Nguyen HT-N, Vu HT, Le PT-B, Phan NL-C, et al. Comparative Clinical Observation of Arthroscopic Microfracture in the Presence and Absence of a Stromal Vascular Fraction Injection for Osteoarthritis: ADSC and PRP Injection for Osteoarthritis. *STEM CELLS Transl Med.* janv 2017;6(1):187-95.
203. Koh Y-G, Jo S-B, Kwon O-R, Suh D-S, Lee S-W, Park S-H, et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* avr 2013;29(4):748-55.

204. Pak J, Lee JH, Lee SH. A Novel Biological Approach to Treat Chondromalacia Patellae. PLoS ONE [Internet]. 20 mai 2013 [cité 30 janv 2016];8(5). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659098/>
205. Pers Y-M, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. Stem Cells Transl Med. juill 2016;5(7):847-56.
206. Fodor PB, Paulseth SG. Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) Injections for Pain Management of Osteoarthritis in the Human Knee Joint. Aesthet Surg J. févr 2016;36(2):229-36.
207. Herold C, Fleischer O, Allert S. [Autologous fat injection for treatment of carpometacarpal joint osteoarthritis of the thumb - a promising alternative]. Handchir Mikrochir Plast Chir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Für Handchir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Für Mikrochir Peripher Nerven Gefäße Organ Ver Dtsch Plast Chir. avr 2014;46(2):108-12.
208. Herold C, Rennekampff H-O, Groddeck R, Allert S. Autologous Fat Transfer for Thumb Carpometacarpal Joint Osteoarthritis: A Prospective Study. Plast Reconstr Surg. août 2017;140(2):327-35.
209. Oliver KS, Bayes M, Crane D, Pathikonda C. Clinical Outcome of Bone Marrow Concentrate in Knee Osteoarthritis. J Prolotherapy. 2015;7:e937–e946.
210. Centeno C, Pitts J, Al-Sayegh H, Freeman M. Efficacy of Autologous Bone Marrow Concentrate for Knee Osteoarthritis with and without Adipose Graft. BioMed Res Int [Internet]. 2014 [cité 3 avr 2016];2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170694/>
211. Roux C, Pisani DF, Yahia HB, Djedaini M, Beranger GE, Chambard J-C, et al. Chondrogenic potential of stem cells derived from adipose tissue: A powerful pharmacological tool. Biochem Biophys Res Commun. 1 nov 2013;440(4):786-91.
212. Van Pham P, Bui KH-T, Ngo DQ, Vu NB, Truong NH, Phan NL-C, et al. Activated platelet-rich plasma improves adipose-derived stem cell transplantation efficiency in injured articular cartilage. Stem Cell Res Ther. 1 août 2013;4(4):91.
213. Pires Fraga MF, Nishio RT, Ishikawa RS, Perin LF, Helene A, Malheiros CA. Increased survival of free fat grafts with platelet-rich plasma in rabbits. J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS. déc 2010;63(12):e818-822.
214. Okabe K, Yamada Y, Ito K, Kohgo T, Yoshimi R, Ueda M. Injectable soft-tissue augmentation by tissue engineering and regenerative medicine with human mesenchymal stromal cells, platelet-rich plasma and hyaluronic acid scaffolds. Cytotherapy. 2009;11(3):307-16.

215. Liao H-T, Marra KG, Rubin JP. Application of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Fat Grafting: Basic Science and Literature Review. *Tissue Eng Part B Rev.* 1 août 2014;20(4):267-76.
216. Xie X, Wang Y, Zhao C, Guo S, Liu S, Jia W, et al. Comparative evaluation of MSCs from bone marrow and adipose tissue seeded in PRP-derived scaffold for cartilage regeneration. *Biomaterials.* oct 2012;33(29):7008-18.
217. Mojallal A, Lequeux C, Shipkov C, Rifkin L, Rohrich R, Duclos A, et al. Stem cells, mature adipocytes, and extracellular scaffold: what does each contribute to fat graft survival? *Aesthetic Plast Surg.* déc 2011;35(6):1061-72.
218. Anitua E, Sánchez M, Zalduendo MM, de la Fuente M, Prado R, Orive G, et al. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif.* avr 2009;42(2):162-70.
219. Granowitz EV, Clark BD, Mancilla J, Dinarello CA. Interleukin-1 receptor antagonist competitively inhibits the binding of interleukin-1 to the type II interleukin-1 receptor. *J Biol Chem.* 5 août 1991;266(22):14147-50.
220. Bembo F, Eraud J, Philandrianos C, Bertrand B, Silvestre A, Veran J, et al. Combined used of platelet rich plasma and microfat in sport and race-horses with degenerative joint disease : preliminary clinical study in eight horses. 2016.
221. Zink J-V, Souteyrand P, Guis S, Chagnaud C, Fur YL, Militianu D, et al. Standardized quantitative measurements of wrist cartilage in healthy humans using 3T magnetic resonance imaging. *World J Orthop.* 18 sept 2015;6(8):641-8.
222. Daruwalla ZJ, Davies K, Shafighian A, Gillham NR. An alternative treatment option for scaphoid nonunion advanced collapse (SNAC) and radioscapoid osteoarthritis: early results of a prospective study on the pyrocarbon adaptive proximal scaphoid implant (APSI). *Ann Acad Med Singap.* 2013;42(6):278–84.
223. Lee Master D, Yao J. The wrist insufflation test: a confirmatory test for detecting intercarpal ligament and triangular fibrocartilage complex tears. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* avr 2014;30(4):451-5.
224. Pharmacopée Européenne, 2.6.27 « contrôle microbiologique des produits cellulaires » [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: https://www.decitre.fr/media/pdf/feuillestage/sommaire/9/7/8/9/2/8/7/1/9789287167057_SOM.pdf
225. Li M, Zhang C, Ai Z, Yuan T, Feng Y, Jia W. [Therapeutic effectiveness of intra-knee-articular injection of platelet-rich plasma on knee articular cartilage degeneration]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Zhongguo Xiu fu Chongjian Waike Zazhi Chin J Reparative Reconstr Surg.* oct 2011;25(10):1192-6.

226. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* févr 2013;41(2):356-64.
227. Evans CH. Advances in Regenerative Orthopaedics. *Mayo Clin Proc.* nov 2013;88(11):1323-39.
228. Nseir I, Delaunay F, Latrobe C, Bonmarchand A, Coquerel-Beghin D, Auquit-Auckbur I. Use of Adipose Tissue and Stromal Vascular Fraction in Hand Surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. juin 2017 [cité 13 août 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877056817301718>
229. Medved F, Gonser P, Lotter O, Albrecht D, Amr A, Schaller HE. Severe posttraumatic radiocarpal cartilage damage: first report of autologous chondrocyte implantation. *Arch Orthop Trauma Surg.* oct 2013;133(10):1469-75.
230. Medved F, Schubert M, Held M, Notohamiprodjo M, Lotter O, Schaller H-E. [Technique of Autologous Chondrocyte Implantation for Severe Radiocarpal Arthrosis: Status Quo after 24 Months]. *Handchir Mikrochir Plast Chir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Handchir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Mikrochir Peripher Nerven Gefasse Organ V.* juin 2015;47(3):164-70.
231. Sorensen AA, Howard D, Tan WH, Ketchersid J, Calfee RP. Minimal Clinically Important Differences of 3 Patient-Rated Outcomes Instruments. *J Hand Surg.* avr 2013;38(4):641-9.
232. Franchignoni F, Vercelli S, Giordano A, Sartorio F, Bravini E, Ferriero G. Minimal Clinically Important Difference of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure (DASH) and Its Shortened Version (QuickDASH). *J Orthop Sports Phys Ther.* janv 2014;44(1):30-9.
233. Walenkamp MMJ, de Muinck Keizer R-J, Goslings JC, Vos LM, Rosenwasser MP, Schep NWL. The Minimum Clinically Important Difference of the Patient-rated Wrist Evaluation Score for Patients With Distal Radius Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* oct 2015;473(10):3235-41.
234. Peterfy CG, Guerhazi 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.* 1 mars 2004;12(3):177-90.
235. Kim JH, Lee HJ, Song YS. Tracking Transplanted Stem Cells Using Magnetic Resonance Imaging and the Nanoparticle Labeling Method in Urology. *BioMed Res Int.* 2015;2015:231805.
236. Dimitroulis G. Macroscopic and Histologic Analysis of Abdominal Dermis-Fat Grafts Retrieved From Human Temporomandibular Joints. *J Oral Maxillofac Surg.* sept 2011;69(9):2329-33.

237. Tekin U, Keller EE, DeLone DR. Is Autogenous Abdominal Fat Transplantation Into a Large Temporomandibular Joint Defect Following Removal of Failed Alloplastic Prosthesis a Definitive Treatment? *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2014;72(5):868-85.
238. Toupet K, Maumus M, Peyrafitte J-A, Bourin P, van Lent PLEM, Ferreira R, et al. Long-Term Detection of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells After Intraarticular Injection in SCID Mice: Biodistribution and Long-Term Detection of Human AD-MSCs in SCID Mice. *Arthritis Rheum.* juill 2013;65(7):1786-94.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction : La prise en charge de l'arthrose du poignet résistante au traitement médical fait appel à des chirurgies enraidissantes et non conservatrices. La recherche d'une alternative thérapeutique peu invasive représente un challenge médico-chirurgical dans la prise en charge de cette pathologie. L'injection intra-articulaire de micrograisse autologue associée à du plasma autologue enrichi en plaquettes (PRP) pourrait être une alternative prometteuse. Nous présentons les résultats préliminaires de l'injection intra-articulaire d'un mélange de « Micrograisse et PRP » autologues dans le poignet arthrosique.

Matériel et Méthodes : L'étude AMIPREP, actuellement en cours, est un essai de phase I-IIa, prospectif, monocentrique, non comparatif, réalisé en ouvert. Il est prévu d'inclure 12 patients souffrant d'arthrose du poignet, de stade 3 ou 4 selon la classification de Kellgren et Lawrence, résistante au traitement médical et responsable de douleurs > 4 selon l'Echelle Visuelle Analogique (EVA). Quatre millilitres d'un mélange de « Micrograisse et PRP » sont injectés dans l'articulation radio-carpienne sous anesthésie locale au bloc opératoire. La tolérance évaluée par la survenue d'évènements indésirables jusqu'à un mois post-injection est le critère de jugement principal. L'EVA, les scores fonctionnels DASH et PRWE, la force et les amplitudes articulaires sont également évalués à chaque visite de contrôle jusqu'à 12 mois de recul. La régénération cartilagineuse est évaluée à 12 mois par la variation de la surface de section du cartilage mesurée sur une IRM 3T haute résolution.

Résultats : Les 3 premiers patients ont été inclus et traités. Aucun effet indésirable grave et/ou inattendu n'a été recensé à 1 mois de l'injection. Une diminution des douleurs et une amélioration des scores fonctionnels DASH et PRWE ont été observées à 3 mois de recul chez les deux premiers patients injectés.

Conclusion : L'injection intra-articulaire d'un mélange de « Micrograisse et PRP » autologues est une procédure innovante, simple, peu invasive, et nécessitant une courte période de convalescence. Les résultats préliminaires des premiers patients sont favorables.

Les résultats de tolérance et d'efficacité de ce traitement devront être complétés à l'issue de l'injection des 12 patients prévus et jusqu'à un an de suivi post-injection.

Mots clés : Arthrose du poignet ; Médecine/Thérapie régénérative ; Médicament de thérapie innovante, Régénération cartilagineuse ; Injection intra-articulaire ; Adipose-derived-stem-cells ; ADSC ; Micrograisse ; Plasma enrichi en plaquettes ; PRP.