



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



**ÉVALUATION DE LA RÉINJECTION SOUS-CUTANÉE DE LA
FRACTION VASCULAIRE STROMALE AUTOLOGUE
D'ORIGINE ADIPEUSE
AU NIVEAU DES MAINS
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉRODERMIE
SYSTEMIQUE (SCLERADEC)**

Dr Aurélie DAUMAS MARSEILLE

Bourse du GFRS 2011

GFRS 20.11.2013

SCLERADEC : SCLERODERMA (SCLER) et Adipose-DERived stromal Cells (ADEC)

Investigateurs :

Pr B. GRANDEL, Médecine Interne

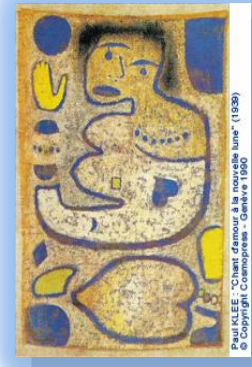
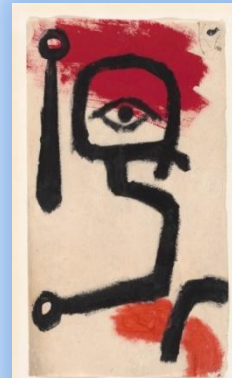
Pr G. MAGALON, Chirurgie Réparatrice

Pr F. SABATIER, Laboratoire de Thérapie Cellulaire

PROMOTION AP-HM

Avis favorable du CPP : 13.12.2011 et de l'ANSM : 12.10.2012

Aucun conflit d'intérêt à déclarer



L'atteinte de la main

- COMPLEXE, 3 mécanismes

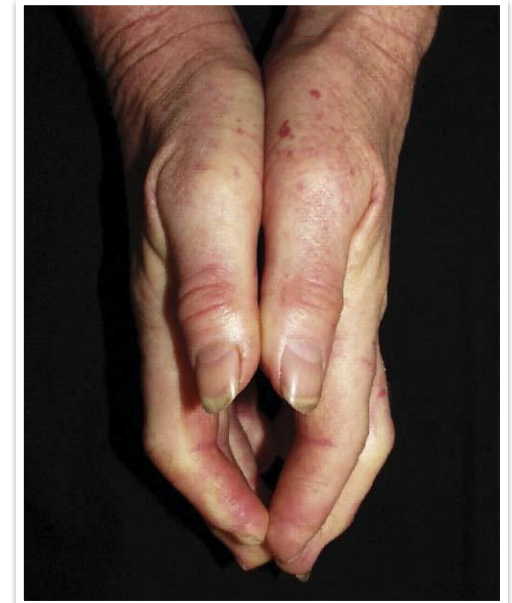
1. Ischémique



2. Sclérose



3. Calcinose sous-cutanée



La main « sclérodermique » : source de handicap et d'altération de la qualité de vie

- > Handicap fonctionnel au quotidien
- > Douleurs parfois intenses
- > Préjudice esthétique
- > Retentissement psychologique

Echelle fonctionnelle de la main de Cochin (*Cochin Hand Function Scale, CHFS*)

Handicap global (HAQ) au cours de la ScS en très grande partie (75%)
expliqué par le handicap de la main (CHFS)

	OUI sans difficulté 0	POSSIBLE très peu de difficultés 1	POSSIBLE quelques difficultés 2	POSSIBLE beaucoup de difficultés 3	PRESQUE IMPOSSIBLE 4	IMPOSSIBLE 5
Section 3 : Toilette						
11. Presser un tube de dentifrice plein.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tenir votre brosse à dent efficacement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Section 4 : Au bureau						
13. Ecrire une phrase courte avec un crayon ordinaire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ecrire une lettre avec un crayon ou un stylo ordinaire.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Section 5 : Divers						
15. Tourner une poignée de porte ronde.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Utiliser des ciseaux pour couper un morceau de papier.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Saisir les pièces de monnaie sur une table.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Tourner une clé dans la serrure.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score total : |__|__|

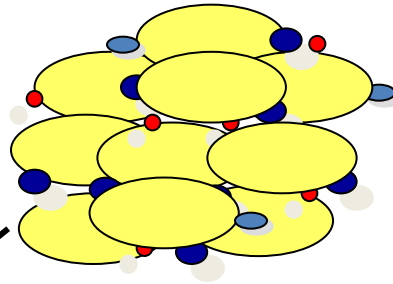
Score allant de 0 (aucun handicap)
à 90 (handicap max)

Thérapeutiques actuelles

- **Protection du froid, éviction activités à risque**
- **Arrêt du tabac**
- **Rééducation fonctionnelle**
- **Vasodilatateurs de type anti-canaux calciques**
- **Bosentan TRACLEER®: intérêt pour prévenir la récurrence des ulcères digitaux**

- **Pansements des ulcères digitaux**
- **Perfusions IV de prostacycline: iloprost ILOMEDINE®**
- **Sildenafil REVATIO® ?**
- **Toxine botulinique A : intérêt dans le traitement des syndromes de Raynaud sévères secondaires à la ScS**

Potentialités du tissu adipeux

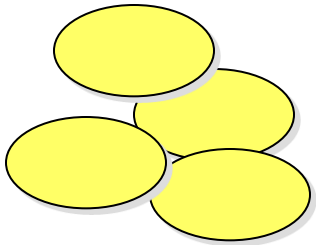


2 fractions cellulaires

facilement

séparables par leur différence
de densité

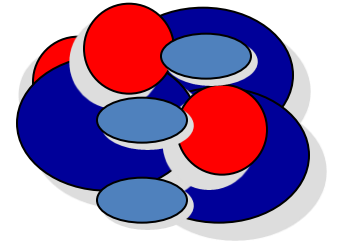
CENTRIFUGATION / DIGESTION



Fraction adipocytaire
40-60%



EFFET VOLUMATEUR

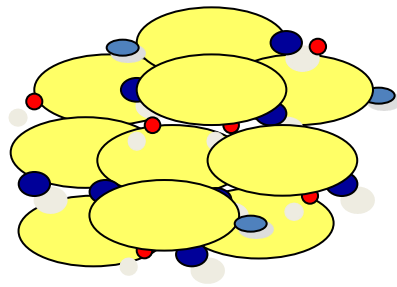


Fraction Vasculaire Stromale
Cellules souches multipotentes

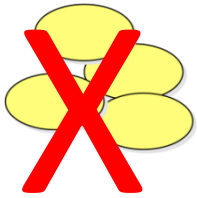
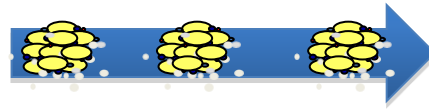


EFFET TROPHIQUE

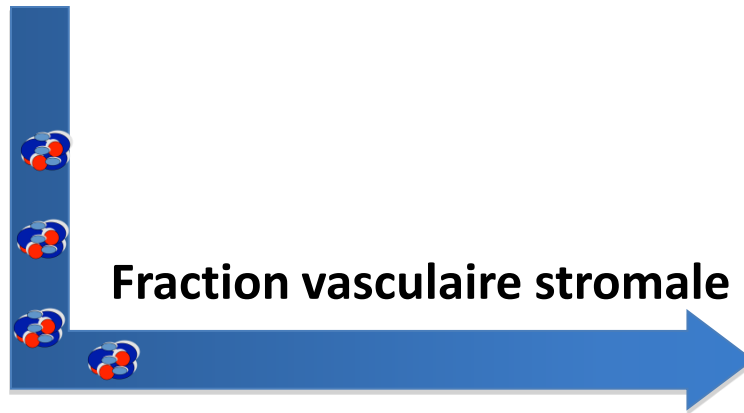
Sclérodermie : potentialités du tissu adipeux



Effets volumateur et trophique



ADIPOCYTES



Fraction vasculaire stromale

Effet trophique



L'objectif principal de SCLERADEC

**Evaluer la tolérance et la sécurité de la
réinjection sous-cutanée de FVS autologue
d'origine adipeuse au niveau des mains chez
les patients atteints de
sclérodermie systémique**

Les objectifs secondaires

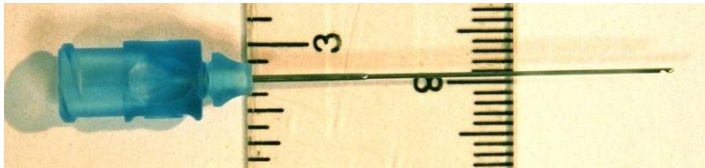
- Indice fonctionnel de la main de Cochin (CFHS)
- Bilan fonctionnel de la main du kinésithérapeute
- Score de Rodnan adapté à la main
- Sévérité du syndrome de Raynaud
- Cicatrisation du ou des ulcères digitaux
- Imagerie par laser-Doppler tissulaire
- Capillaroscopie
- Douleur ressentie au niveau des mains (EVA)
- SSc-HAQ

Critères d'inclusion

- **Sclérodermie systémique (f. cutanée limitée ou diffuse)**
- **Hommes et femmes > 18 ans désirant une alternative thérapeutique**
- **Impotence fonctionnelle de la main authentifiée par un indice fonctionnel de la main de Cochin > 20/90**
- **Absence de contre-indication à la chirurgie**
- L'existence d'ulcération (en dehors de leurs complications infectieuses) et de calcinose ne représentaient pas un critère restrictif d'inclusion

PROTOCOLE OPERATOIRE

1. Lipoaspiration sous anesthésie locale
2. Extraction de la FVS (systeme Celution®)
3. Réinjection de la FVS diluée au ½
1cc par doigt / 0,5cc sur chaque face latérale
sous analgésie IV




canules de 25G

L 40mm

Diam 0,5mm



 = 0.5cc

Les résultats

Population étudiée	ScS, n=12
ScS, sous type (limitée/diffuse), n < 4 ans	12 F, 7 FCD / 5 FCL, 3 < 4 ans
Age (moyenne ± ET)	54,5±10,3
Durée de la maladie (ans)	9,9±7 (extrêmes: 2-24)
Durée du syndrome de Raynaud	14,3±7,7 (extrêmes: 5-34)
Au moins un ulcère digital « actif »	5
Atteinte œsophagienne manométrique	7 (DM pour 5)
CPT<80%	0
DLCO/VA <75%	5 (42%)
Fibrose pulmonaire radiologique	2 (17%)
Score global de Rodnan (moyenne ± ET)	14±9,7 (extrême:3-32)
Ac anti-centromère n (%)	4 (33%)
Ac anti-topoisomérase 1 n (%)	6 (50%)

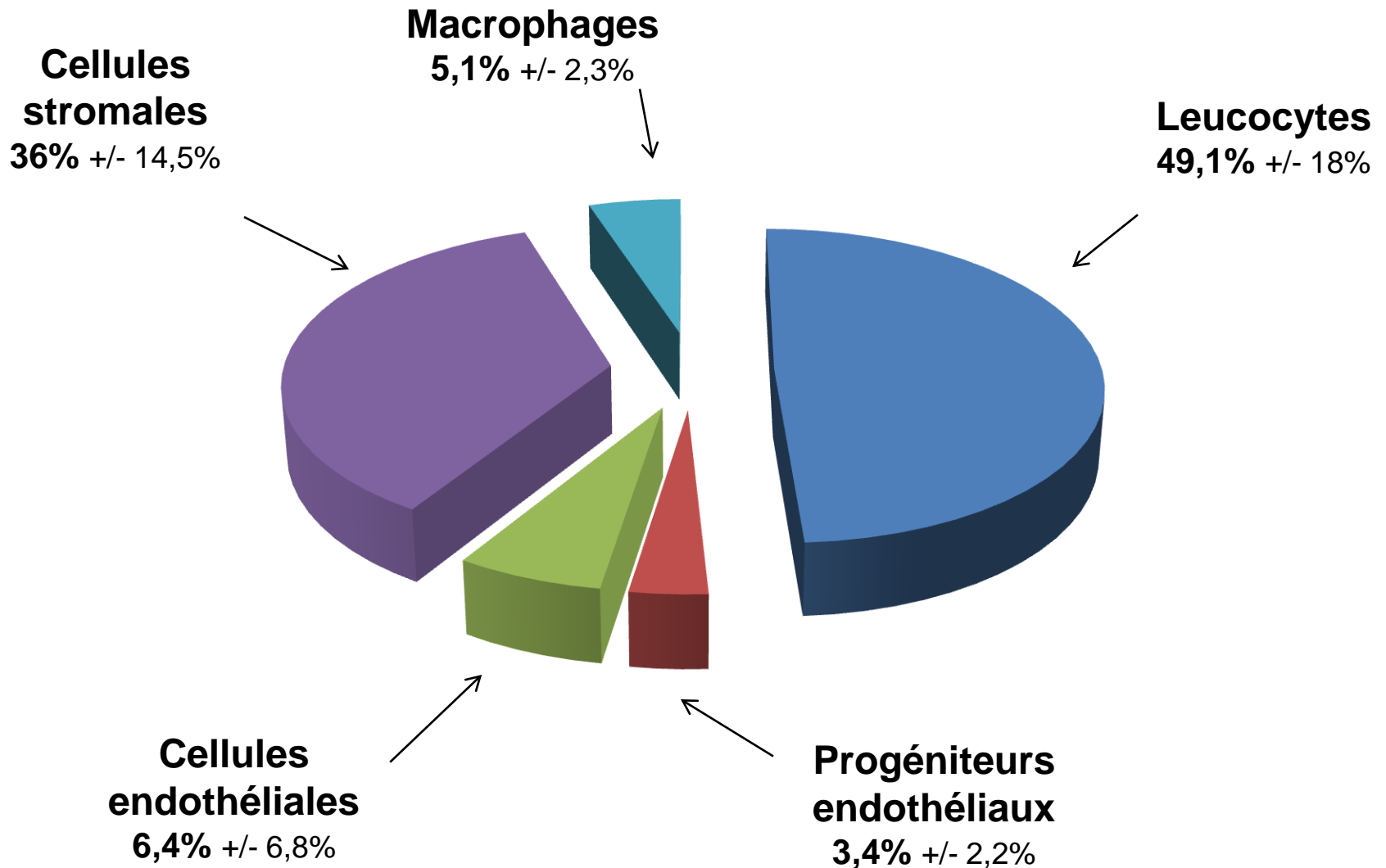
Traitement déjà reçus ou en cours *	ScS, n=12
Anti-canaux calciques	11 en cours
Perfusion d'iloprost ILOMÉDINE®	8 en avaient reçu
Bosentan TRACLEER®	4 dont 2 en cours
Injection de toxine botulinique	0
Cortisone < 10 mg/j Méthotrexate	3 en cours 1 en cours

** prescription d'un nouveau traitement à tropisme vasculaire dans le mois précédant l'inclusion (critère de non inclusion) et durant toute la durée l'étude clinique (écart au protocole)*

Caractérisation de la FVS

	Quantité de tissu adipeux prélevé ml	Nombre de cellules viables	Viabilité %
Moyenne	174 ml	50 456 000	88%
Ecart type	+/- 52	+/- 23 824 277	+/- 5%

Caractérisation de la FVS



Résultats OBJECTIF PRINCIPAL

12 interventions réalisées

- **Aucun évènement indésirable grave ou inattendu**
- **Cicatrisation obtenue chez les patientes dès J1 pour les doigts et à J7 pour les zones de prélèvement du tissu graisseux**

A J21, persistance de douleurs aux points de prélèvement de la graisse (n= 3)

Paresthésies transitoires sur la face latérale d'un doigt (n= 1)

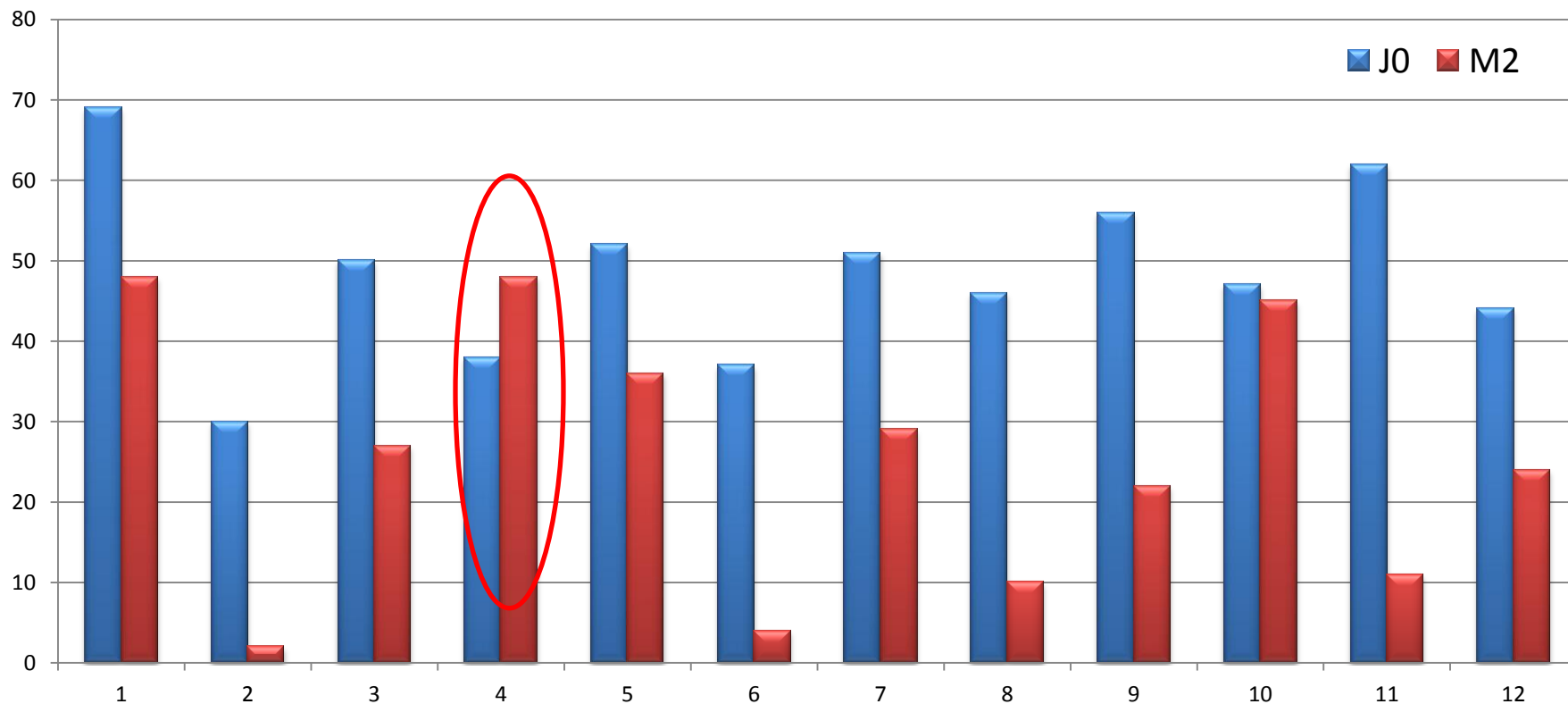
Résultats SUR LA FONCTIONNALITE DES MAINS

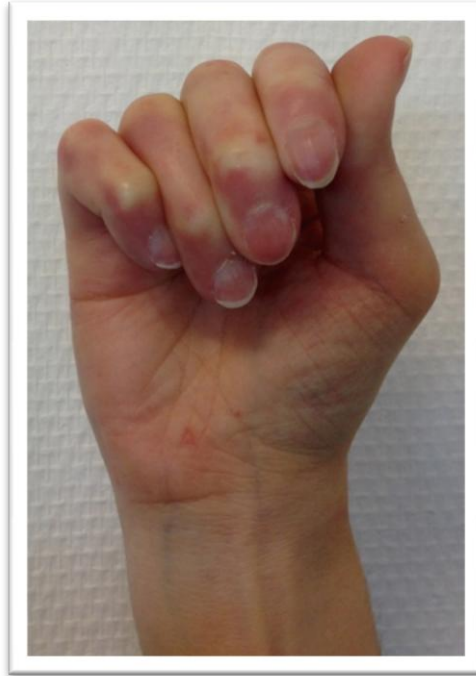
CHFS: Amélioration significative à M2

J0 = moyenne $48,5 \pm 10,8$

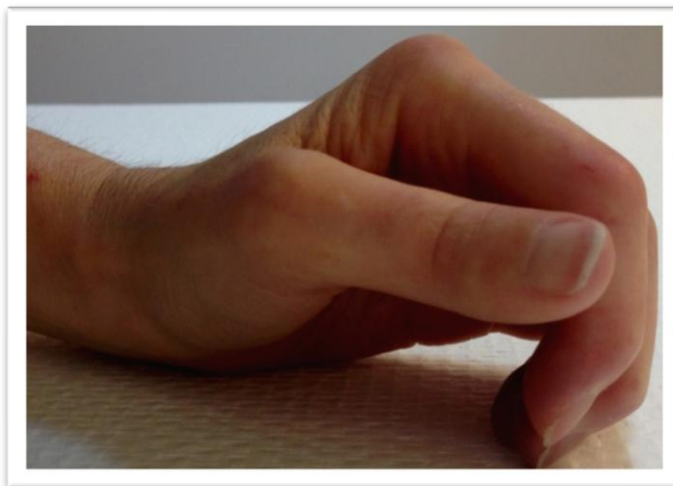
M2 = moyenne $25,5 \pm 16,5$ $p < 0,001$

Indice fonctionnel de la main de Cochin (score 0-90)





Patiente 4
main DROITE



Patiente 4
main GAUCHE

Résultats du test de mobilité de la main ou HAMIS TEST

1. Flexion digitale 0 (normal), 1 (modéré), 2 (faible), 3 (nul)
2. Extension digitale 0 (normal), 1 (modéré), 2 (faible), 3 (nul)
3. Abduction digitale 0 (normal), 1 (modéré), 2 (faible), 3 (nul)
4. Abduction du pouce 0 (normal), 1 (modéré), 2 (faible), 3 (nul)
5. Pince pouce doigts longs 0 (normal), 1 (modéré), 2 (faible), 3 (nul)

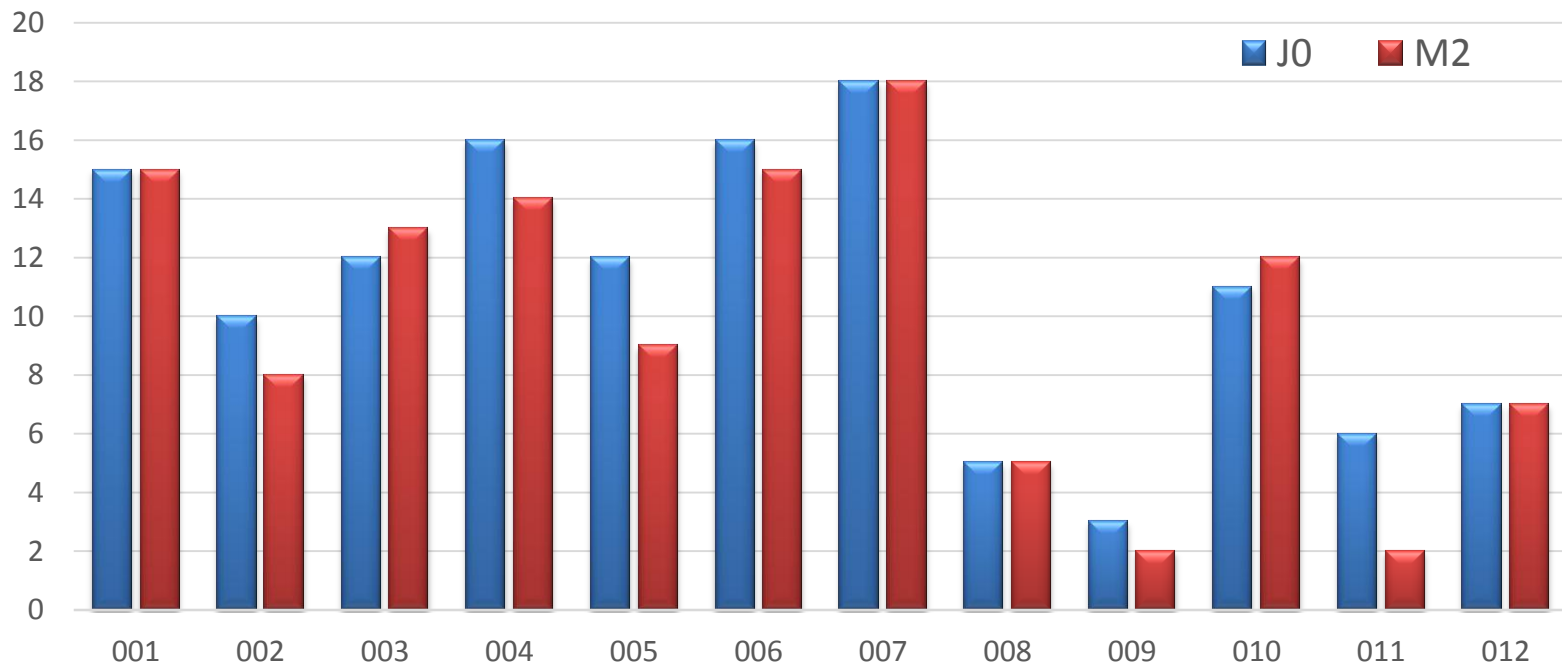
SCORE MAIN D : |__|__| / 15 **SCORE MAIN D :** |__|__| / 15

Amélioration d'au moins 1 point du test de mobilité de la main au niveau de la main dominante chez 4/5 patientes avec un handicap

Résultats SUR LA SCLEROSE CUTANEE

Résultats du SCORE DE RODNAN adapté à la main

Le score de Rodnan ciblé sur la main s'est amélioré en moyenne de 1 point chez 6/12 patientes et est resté stable chez 4



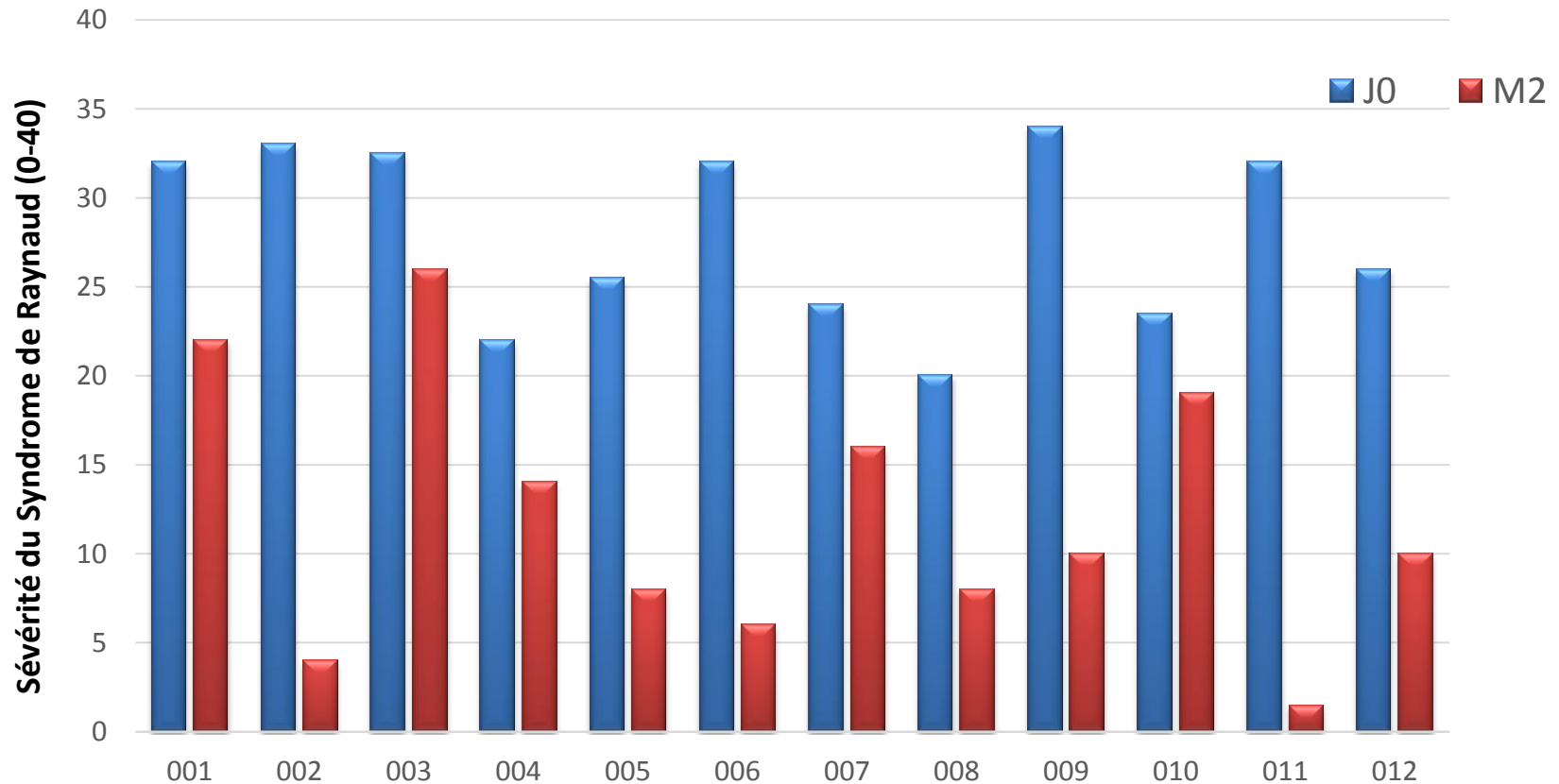
Résultats SUR LA VASCULOPATHIE

Sévérité Raynaud: Amélioration significative à M2

J0 = moyenne 28 ± 5

M2 = moyenne $12 \pm 7,5$

$p < 0,001$



Nombre d'ulcères digitaux (total des 2 mains) à J0-M2

PATIENTE	UD à J0	UD à M2
1	1	1
2	0	0
3	5	0
4	5	7
5	0	0
6	0	0
7	2	0
8	0	0
9	0	0
10	2	2
11	0	0
12	0	0

Nombre d'ulcères digitaux (total des 2 mains) à J0-M2

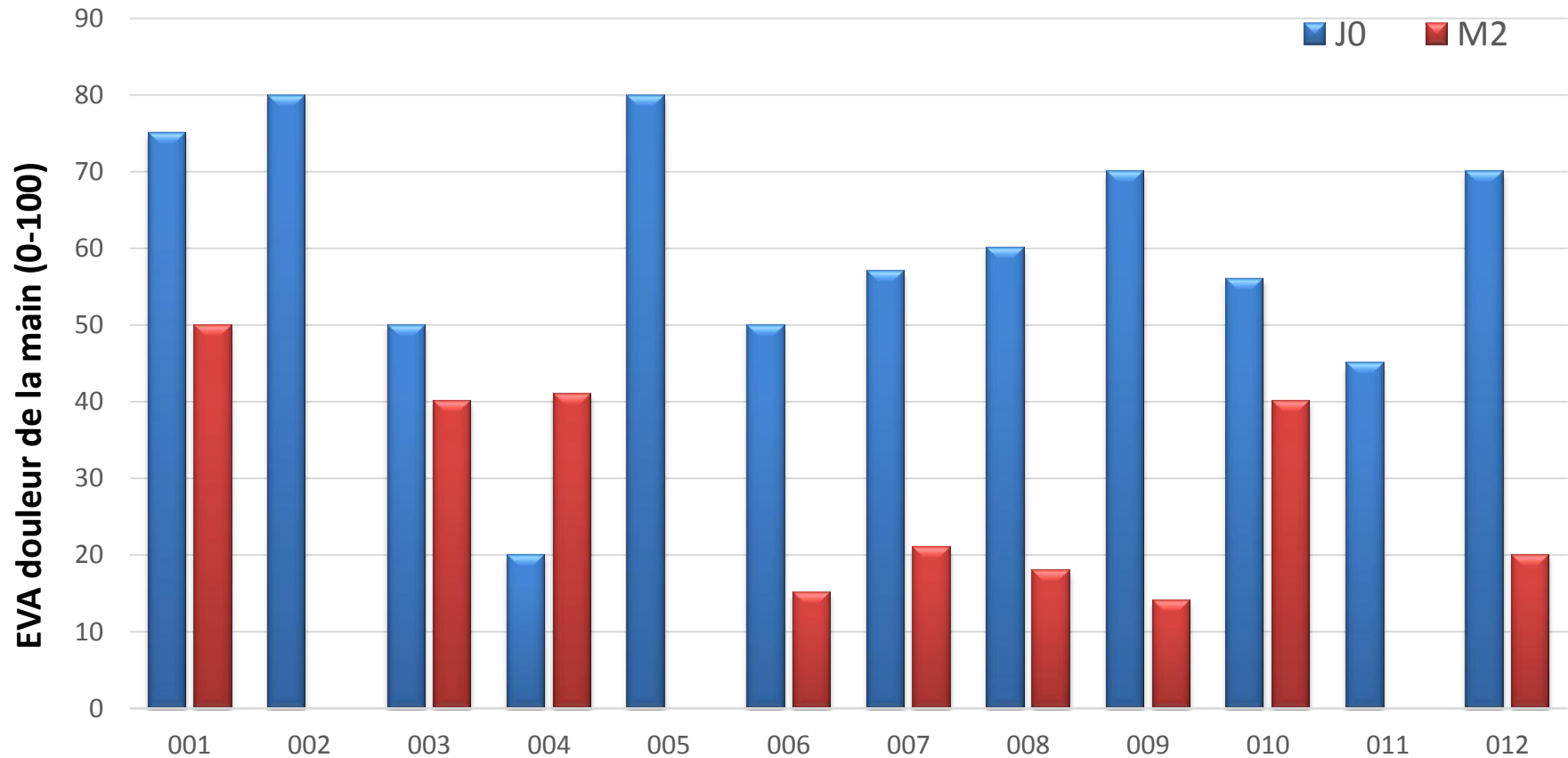
PATIENTE	UD à J0	UD à M2
1	1	1
2	0	0
3	5	0
4	5	7
5	0	0
6	0	0
7	2	0
8	0	0
9	0	0
10	2	2
11	0	0
12	0	0

Résultats SUR LA DOULEUR DES MAINS

EVA douleur: **Amélioration significative à M2**

J0 = moyenne $59,4 \pm 17,2$

M2 = moyenne $21,6 \pm 17,5$ $p < 0,001$



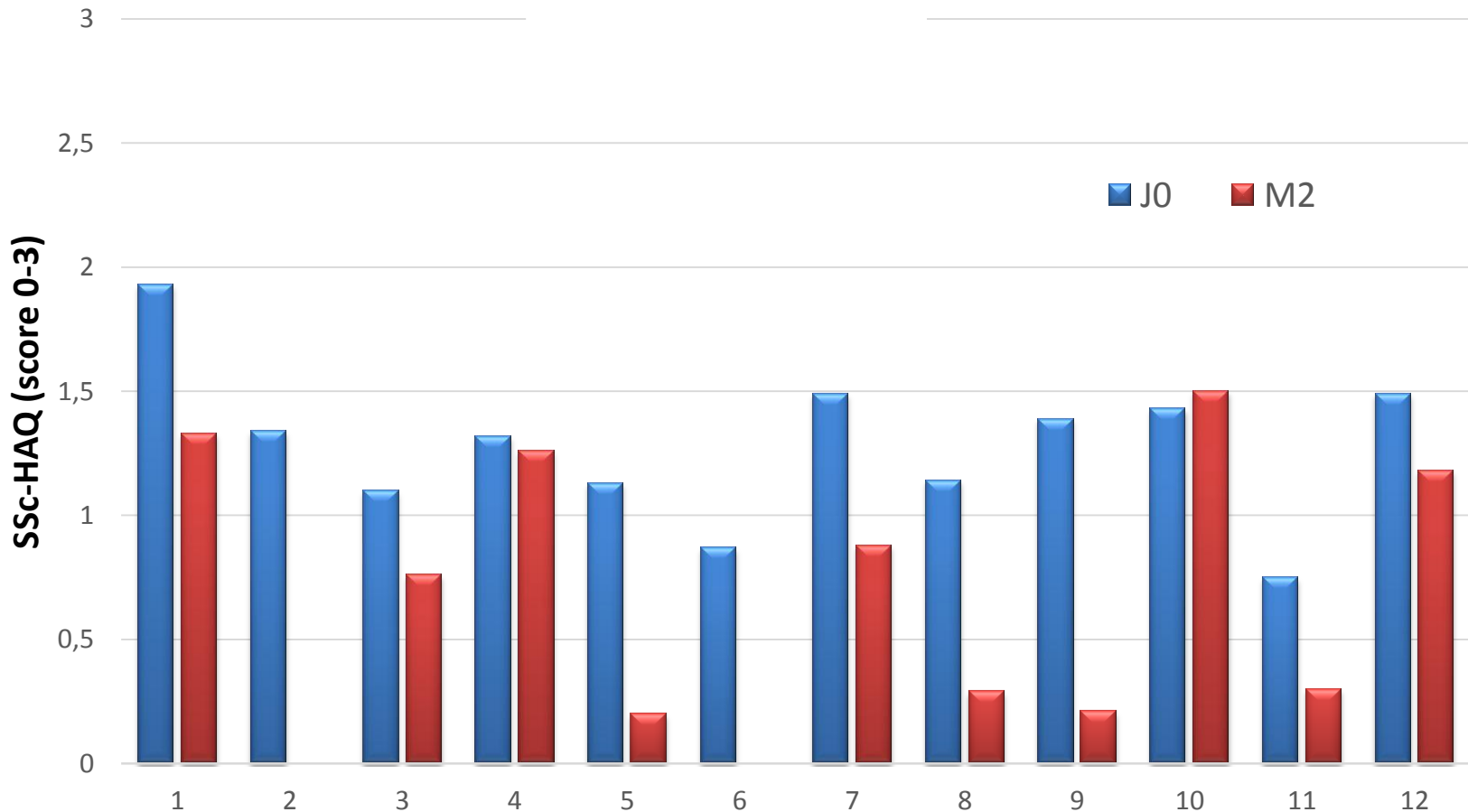
Résultats SUR LA QUALITE DE VIE

SSc-HAQ: Amélioration significative à M2

J0 = moyenne $1,3 \pm 0,3$

M2 = moyenne $0,7 \pm 0,6$

$p < 0,001$





Conclusion



- 1. Faisabilité et bonne tolérance de la ré-injection sous-cutanée de FVS**
- 2. Amélioration \pm 50% à M2 de la fonctionnalité de la main, de la sévérité du Raynaud et de l'intensité de la douleur des doigts**
- 3. Impact sur la qualité de vie**

**Les Résultats intermédiaires à M2 encourageants
doivent être confirmé à M6**

Merci pour votre attention

Daumas A, Serratrice J, Swiader L, Weiller PJ, Rossi P, Frances Y, Granel B	Médecine interne
Samson D	Département d'anesthésie et de réanimation
Baïada A.	Kinésithérapie
Petit P, Colavolpe N	Imagerie
Mallet S	Dermatologie
Nguyen P, Serri J, Eraud J, Hautier A, Magalon G	Service de chirurgie plastique
Sabatier F, Veran J, Giraudo L, Aboudou H, Arnaud L, Dignat-George F	Laboratoire de Thérapie Cellulaire CIC–BT510 Laboratoire d'hématologie et de biologie vasculaire
Reynier J.Ch, Morange S, Jouve E, Charles E,	Bureau de la Recherche Clinique CIC-UPCET – Data management