

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Elise LOUBEYRE

Née 18 octobre 1995 à Paris (75014)

TITRE

Injection de moelle osseuse concentrée autologue (IMOCA) et consolidation des fractures ouvertes de tibia : Essai thérapeutique randomisé évaluant l'efficacité de l'IMOCA en adjonction à la prise en charge standard.

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Julien BERHOUE, Chirurgie orthopédique et traumatologique, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry ODENT, Chirurgie infantile, Faculté de Médecine - Tours

Dr Geoffroy DUBOIS DE MONT-MARIN, Chirurgie orthopédique et traumatologique, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Dr Louis-Romée LE NAIL, Chirurgie orthopédique et traumatologique, PH, CHU – Tours

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la
probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai
à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime si je
suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre
et méprisée de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....

Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....

Orthophoniste
IMBERT Mélanie

Orthophoniste
SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Julien Berouhet, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Votre engagement et votre dévouement envers le service sont inspirants.

A Monsieur le Professeur Thierry Odent, vous me faites l'honneur d'être dans mon jury. Vous m'avez initiée à la chirurgie du rachis, un domaine qui a suscité en moi un intérêt particulier. Votre capacité à garder votre calme en toutes circonstances est un exemple que je m'efforcerai de suivre dans ma carrière.

A Monsieur le Docteur Louis Romé Le Nail, merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail. J'ai énormément appris à tes côtés, tant sur le plan chirurgical que sur le plan humain. Le semestre passé en oncologie à te suivre restera gravé dans ma mémoire, en grande partie grâce à ta constante présence et bonne humeur.

A Monsieur le Docteur Geoffroy Dubois De Montmarin, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta rigueur exemplaire, ainsi que ta disponibilité et ton humour ont rendu notre collaboration particulièrement agréable.

A Monsieur le Professeur Philippe Rosset. Je tiens à vous exprimer ma gratitude de m'avoir fait confiance pour poursuivre ce travail, pour lequel vous avez fait énormément. Votre rigueur, gentillesse, et expérience sont des exemples.

A Monsieur le Professeur Luc Favard. Merci pour votre encadrement et votre patience. Tout paraît simple quand on vous voit opérer.

A Mme Julie Leger du labo INSERM, merci d'avoir fait les statistiques de cette étude.

Au Pr Bacle et Dr Marteau, merci pour votre expertise et votre patience.

A mes chefs des premiers semestres : Marion de m'avoir appris la rigueur dès le début puis pour ton amitié et ton soutien, Steven d'avoir été patient lors de nos nombreuses gardes, Ramy pour ta gentillesse et ta bienveillance, Gaspard, Vincent, Mathieu, Samuel.

A mes co-internes puis chefs : merci pour votre amitié, confiance, et bienveillance. Pauline et tes fissures sur fond de Céline Dion, Clara à nos dimanche Netflix et polytrau, Maxime à ce semestre au 7B, Quentin et ton calme à toute épreuve.

A Rodolphe, à jamais dans nos pensées.

Au service de chirurgie orthopédique du CHU de Tours : cadres, aides-soignantes, infirmières, IBODE, secrétaires, gypsothérapeutes. Travailler à vos côtés est un plaisir.

A l'équipe de Clocheville : Dr De Courtivron, Dr Bergerault, Dr Agostini, Yanis, mais aussi à toute l'équipe paramédicale pour votre accueil lors de ce semestre plein de bienveillance et de bonne humeur.

A l'équipe du service de Neurochirurgie du CHU de Tours : Dr Amelot pour ta confiance et tes conseils malgré mes nombreuses tentatives de sabotage, Pr Vellut, Pr Francois, Pr Destrieux, Pr Zemmoura, Dr Aggad, les infirmières et aides-soignantes du service, l'équipe du bloc, mes co-internes de choc (Raphael, Alexia, Lucrèce). Merci pour votre accueil lors de ce semestre qui restera l'un de mes meilleurs, j'ai hâte de revenir travailler à vos côtés.

A l'équipe Alliance : Dr Babusiaux, Dr Coipeau, Dr De Rouvray, Dr Ferembach, Dr Le Du, Dr Spiry. Merci pour votre confiance, votre patience, et votre gentillesse. J'ai passé un excellent semestre avec vous (mon deuxième passage en témoigne). Merci aussi à Lulu, Alex, Orélie, Emilie, Céline, Sylvie, et Pascale.

A l'équipe du service de chirurgie orthopédique de l'HEGP : Pr Guigui, Pr Ferrero, Pr Garreau De Loubresse, Laurie, Marion, Louise, Charles, Pierre-Luc, Léonard, mais aussi mes co-internes (Baptiste, Matei, Robin, Quentin). Merci pour ce très bon semestre passé à vos côtés, riche en formation et en esprit d'équipe.

A mes co-internes : Adrien partenaire de salle de sport et de bonnes bouffes, Benjamin premier à avoir accepté mon invitation « SOS amitié », Alexandre maître des ourlets et sur qui on peut toujours compter, Aimery partenaire de soirée pendant encore longtemps j'espère, Chloé ensemble depuis le début dans le même esprit d'entraide, Maxime S, Rayane, Louis Paul,

Dinah, Marc, Ophélie, Quentin, Jules, Maxime C, Marine, Chloe R, Mathilde, Lucas, Florian, Paul, Félix.

A Anna (l'interne autrichienne), merci pour ton amitié si précieuse.

A mes parents, auxquels je dois tout. Merci pour votre soutien infaillible et votre amour constant au fil des années. J'espère vous rendre fiers.

A mes frères et sœurs Louis et Jeanne, mais aussi aux « pièces rapportées » Inès et Antoine. Merci pour ces moments familiaux de complicité si précieux à mes yeux. Jeanne, être comparée à toi est toujours un compliment, je suis fier de suivre tes pas.

A Octave, que j'ai hâte de voir grandir.

A mes cousines, Alice pour ton soutien si précieux pendant ma P1 et par la suite, Lucie pour nos voyages et nos moments de complicités.

A ma famille, pour votre soutien et votre affection depuis mon enfance.

A mes amis, merci pour ces bons moments passés et ceux à venir : Émilie, Hortense, César, Guillaume, Elio, Ariane, Muriel, Briac, Capucine, Nathan, Jon, Alexandra, Eve, Maylis, Salomé, Carla, Théo, Louise, et les autres ...

RESUME

Injection de moelle osseuse concentrée autologue (IMOCA) et consolidation des fractures ouvertes de tibia : Essai thérapeutique randomisé évaluant l'efficacité de l'IMOCA en adjonction à la prise en charge standard.

Contexte : Les fractures ouvertes de tibia sont une pathologie fréquente mais qui présentent un taux de complications élevé entraînant des problèmes thérapeutiques et socio-économique. Elles consolident dans un délai de 5 à 10 mois avec un taux de pseudarthrose variant de 1 à 50% selon les séries. L'intervention de référence pour leur prise en charge est l'apport d'autogreffe spongieuse à ciel ouvert. Cependant cette intervention nécessite plusieurs jours d'hospitalisation et comporte un risque infectieux, de douleurs au site de prélèvement, et de diminution du stock osseux.

Objectif : Démontrer que l'injection de moelle osseuse concentrée autologue (IMOCA) en systématique à 1 mois, en complément de la prise en charge initiale standard des fractures ouvertes de tibia, permet de réduire le taux de réintervention à but de consolidation dans les 12 mois post-fracture.

Méthode : Il s'agit d'un essai prospectif randomisée, multicentrique, en ouvert. Les patients inclus présentaient une fracture ouverte de la diaphyse tibiale (tous stades d'ouverture cutanée confondus). La prise en charge initiale des fractures était réalisée selon les habitudes des centres. Les patients étaient randomisés : soit dans le bras expérimental (injection d'IMOCA à un mois de la fracture), soit dans le groupe contrôle (sans injection). Chaque équipe avait la libre gestion de la prise en charge de ses patients et des indications de réintervention.

Résultats : Entre 2008 et 2012, 85 patients pris en charge dans 10 centres ont été randomisés : 43 dans le groupe IMOCA et 42 dans le groupe contrôle. Les populations étaient comparables pour les caractéristiques démographiques et les types de fractures. Six patients (14%) ont nécessité une intervention à but de consolidation dans l'année post fracture dans le groupe IMOCA, contre 9 (21%) dans le groupe contrôle (différence non significative). Le délai de consolidation était comparable entre les deux groupes : 6.2 mois pour le groupe contrôle contre 5.9 mois pour le groupe IMOCA. Il n'est pas retrouvé de différence significative sur le délai de reprise du plein appui : 5.7 mois pour le groupe IMOCA contre 5.8 mois pour le groupe contrôle. Aucune complication relative à l'IMOCA n'a été rapportée.

Conclusion : L'injection de moelle osseuse concentrée autologue à titre préventif dans les fractures ouvertes du tibia à risque de pseudarthrose est une technique présentant peu de risques ; bien que non significatifs notre étude montre des résultats encourageants.

Mots clés : fracture ouverte – tibia – pseudarthrose – injection concentrée moelle autologue .

ABSTRACT

Bone marrow autologous concentrate (BMAC) injection and consolidation of open tibial fractures: Randomized clinical trial evaluating the efficacy of BMAC in addition to standard care

Context : Open tibial fractures are a common condition but present a high rate of complications leading to therapeutic and socio-economic problems. They consolidate within 5 to 10 months with a non-union rate ranging from 1 to 50% depending on the series. The reference intervention for their management is open autologous cancellous bone graft. However, this intervention requires several days of hospitalization and carries a risk of infection, pain at the donor site, and depletion of bone stock.

Purpose: To demonstrate that the systematic injection of bone marrow autologous concentrated (BMAC) at 1 month, in addition to the standard initial management of open tibial fractures, reduces the reoperation rate for consolidation purposes within 12 months post-fracture.

Method: This is a prospective, randomized, multicenter, open-label trial. The included patients had an open fracture of the tibial diaphysis (all stages of skin opening combined). The initial management of the fractures was carried out according to the practices of the centers. Patients were randomized either into the experimental arm (injection of BMAC one month after the fracture) or into the control group (without injection). Each team had the freedom to manage their patients and the indications for reoperation.

Results: Between 2008 and 2012, 85 patients treated in 10 centers were randomized: 43 in the BMAC group and 42 in the control group. The populations were comparable in terms of demographic characteristics and types of fractures. Six patients (14%) required an intervention for consolidation purposes within the year following the fracture in the BMAC group, compared to 9 (21%) in the control group (non-significant difference). The consolidation time was comparable between the two groups: 6.2 months for the control group versus 5.9 months for the BMAC group. No significant difference was found in the time to resume full weight-bearing: 5.7 months for the BMAC group versus 5.8 months for the control group. No complications related to BMAC were reported.

Conclusion: The preventive injection of autologous concentrated bone marrow in open tibial fractures at risk of non-union is a technique with few risks; although not significant, our study shows encouraging results.

Key words: Open fracture – tibia – non union – bone marrow autologous concentrate

Liste des abréviations :

IMOCA : Injection de moelle osseuse concentrée autologue

ORIF: open reduction internal fixation

CFU-F: colony forming unit fibroblast

CN: cellules nucléées

MSC: mesenchymal stem cell

PDGF: platelets derived growth factor

TGF: transforming growth factor

FGF: fibroblast growth factor

IGF: insulin like growth factor

BMP: bone morphogenetic protein

BMU : unite de remodelage osseux

RIA : reamer/irrigator/aspirator

OR : odds ratio

ITT : intention de traiter

IMC : indice de masse corporel

Table des matières

RAPPELS ANATOMIQUES ET TECHNIQUES.....	17
ANATOMIE	17
TYPES DE FRACTURE ET PRISE EN CHARGE	19
CONSOLIDATION DES FRACTURES.....	23
DEFINITION ET PRISE EN CHARGE DES PSEUDARTHROSES	25
PRINCIPE DE L'IMOCA (INJECTION DE MOELLE OSSEUSE CONCENTREE AUTOLOGUE)	26
INTRODUCTION DE L'ARTICLE	29
1. INTRODUCTION.....	30
2. MATERIEL ET METHODE.....	31
2.1 CRITERES D'INCLUSION	31
2.2 RANDOMISATION.....	32
2.3 INTERVENTION	33
2.4 ANALYSE CELLULAIRE DU PRELEVEMENT DE MOELLE OSSEUSE	33
2.5 CRITERES DE JUGEMENTS	34
2.6 ANALYSE STATISTIQUE.....	34
3. RESULTATS	35
3.1 POPULATION.....	35
3.2 CRITERE PRINCIPAL	39
3.3 CRITERES SECONDAIRES	39
4. DISCUSSION	41
4.1 CRITERE PRINCIPAL	41
4.2 CRITERES SECONDAIRES	42
5. CONCLUSION.....	44
BIBLIOGRAPHIE	45

Rappels anatomiques et techniques

Anatomie

Le tibia est l'os le plus long de la jambe et le deuxième os le plus long du corps humain. Il assure un rôle biomécanique important au niveau de la jambe, transmettant 80-90% des contraintes.

Il est composé de deux métaphyses (proximale et distale), reliées entre elles par la diaphyse. Cette dernière a une forme triangulaire, avec une face antéro-médiale (qui est sous cutanée), une face antérolatérale, une face postérieure. (Figure 1). La localisation sous cutanée de la diaphyse tibiale la rend particulièrement susceptible aux fractures ouvertes.

La vascularisation du tibia est assurée par un triple système (Figure 2) :

- L'artère nourricière centromédullaire du tibia, provenant du tronc tibio fibulaire, et pénétrant dans la diaphyse tibiale par le trou nourricier à la jonction du 1/3 proximal et des 2/3 distaux de sa face postérieure. Elle se divise ensuite en 4 branches qui donnent un réseau riche irrigant toute la face endostée de l'os cortical.
- Les artérioles périostées, qui proviennent de l'artère tibiale antérieure et qui assurent la vascularisation de la portion externe de la corticale.
- Les artères métaphysaires, qui assurent la vascularisation de chaque métaphyse et s'anastomose avec l'artère nourricière.

Il existe une anastomose entre les réseaux endosté et périosté. Le flux sanguin normal est centrifuge, avec la vascularisation endostée représentant 2/3 du flux. Lors d'une atteinte intramédullaire, le flux centrifuge est inversé pour maintenir une perfusion corticale satisfaisante, essentielle à la consolidation osseuse. [1]

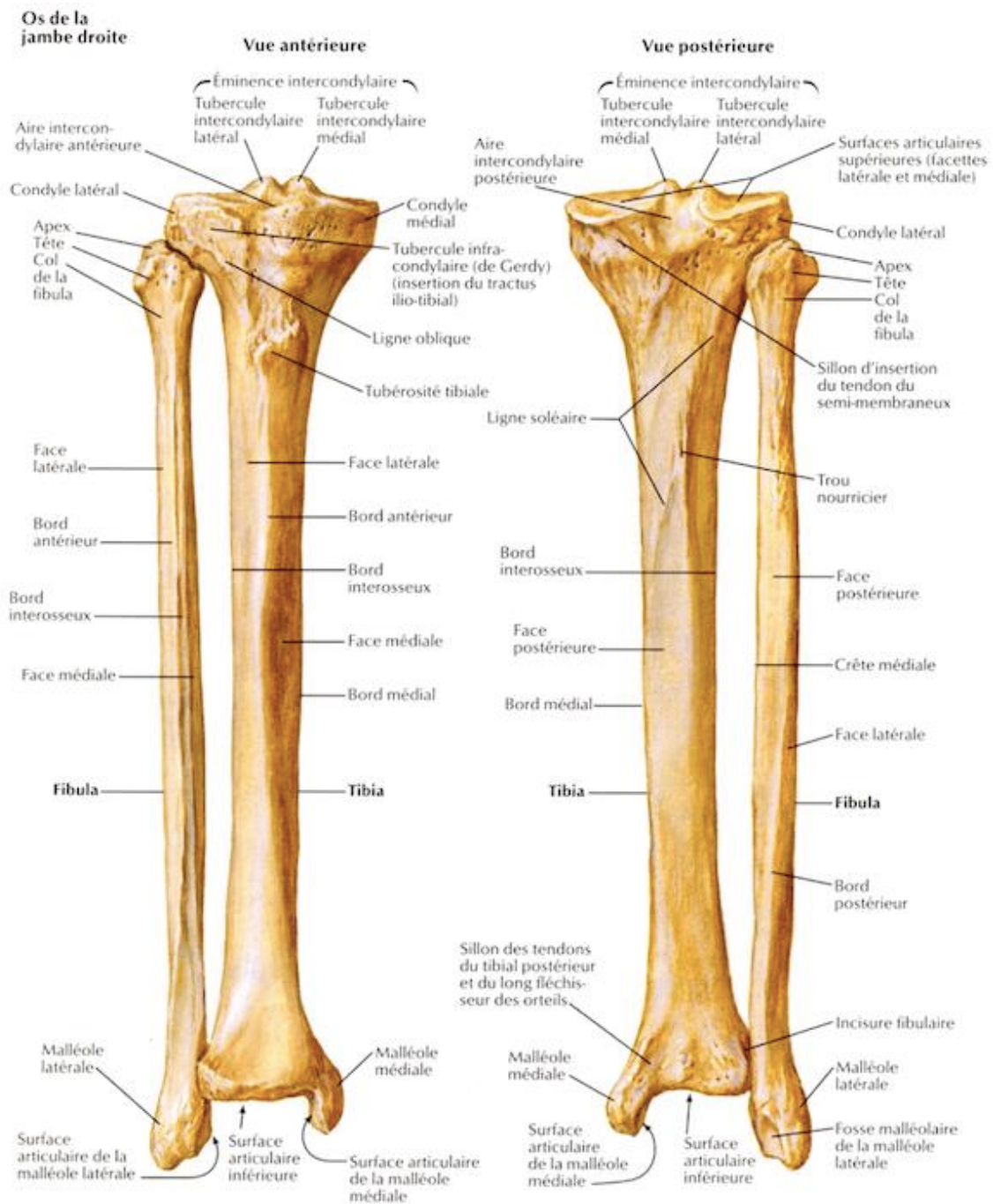


Figure 1- Schéma représentant l'anatomie osseuse de la jambe : *Atlas d'anatomie humaine* , Frank H. Netter

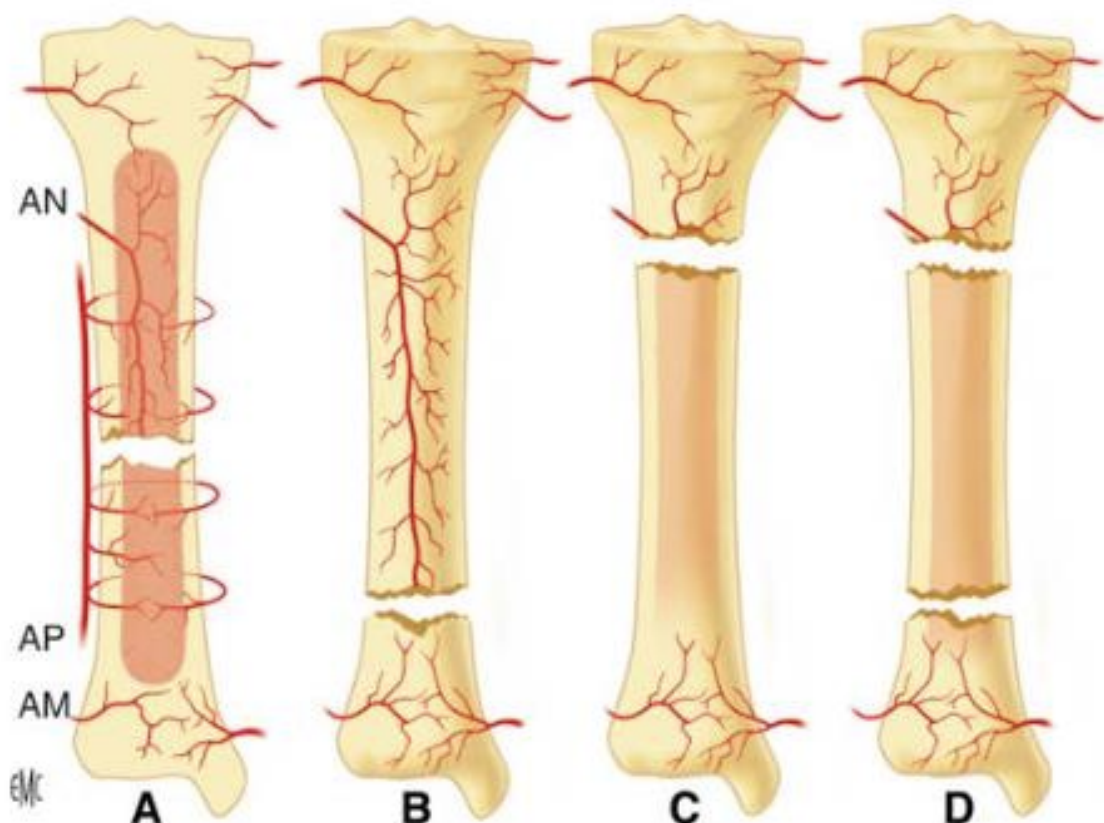


Figure 2- Schéma représentant les 3 sources de vascularisation du tibia :

EMC "fractures fermées de jambe de l'adulte » 2007

AN : artère nourricière, AP : artère périostée, AM : artère métaphysaire.

Types de fracture et prise en charge

Les fractures du tibia représentent 5 à 10% des fractures de l'adulte en France. Elles ont une distribution bimodale, affectant principalement les hommes jeunes et les femmes âgées. Cependant , leur répartition au sein des classes d'âges s'est modifiée avec une hausse de l'incidence des fractures ostéoporotiques (vieillissement de la population), et une baisse de l'incidence des fractures du sujet jeune (amélioration de la sécurité routière)[2]. On distingue deux types de fractures :

- les fractures fermées, plus fréquentes chez les personnes âgées et souvent dues à des traumatisme de faible intensité.
- les fractures ouvertes, représentant environ 25% des fractures du tibia [3], sont généralement secondaires à des traumatismes à haute cinétique.

La classification de Gustillo-Anderson (Figure 3) est le plus souvent utilisée pour décrire le stade d'ouverture cutanée[4] :

Stade I : plaie propre, taille inférieure à 1 cm

Stade II : plaie de 1 à 10 cm, sans lésions extensive des parties molles

Stade III : plaie de plus de 10 cm avec lésions extensives des parties molles, classées en 3 grades :

- A : couverture osseuse satisfaisante, pas de nécessité de lambeau de couverture
- B : atteinte périostée et os exposé, nécessité de lambeau de couverture
- C : nécessité d'une reconstruction artérielle.

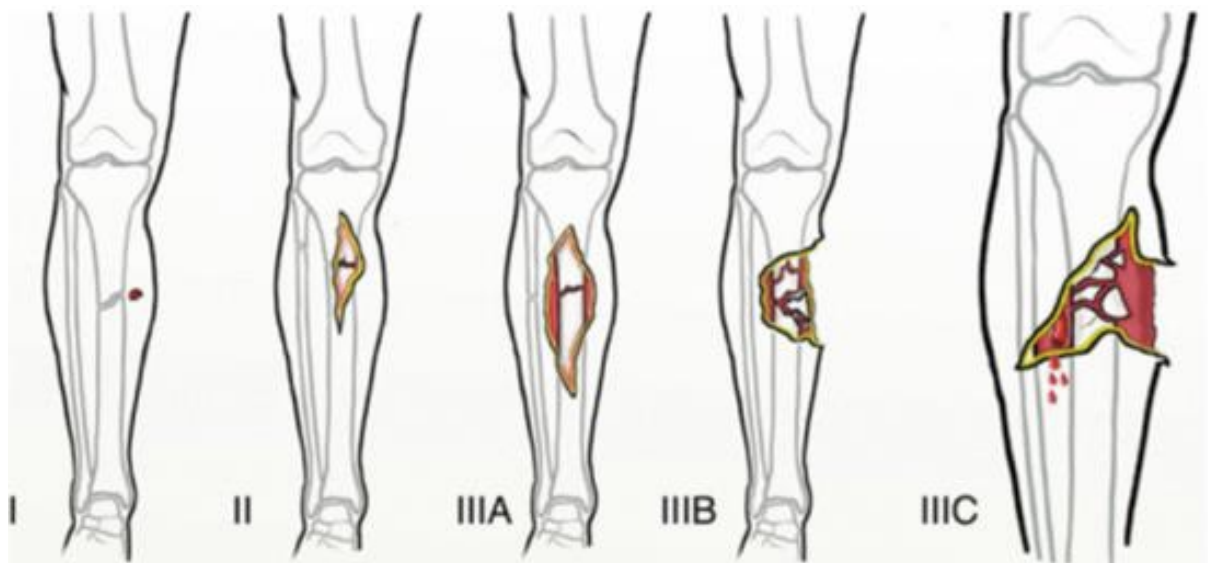


Figure 3 - Schéma représentant les stades de la classification de Gustillo-Anderson : Kanakaris, NK, Giannoudis, PV. "Open Fractures." *Trauma and Orthopaedic Classifications : A Comprehensive Overview*, 2014: 487-493.

La prise en charge des fractures du tibia (qu'elles soient ouvertes ou fermées) est le plus souvent chirurgicale, à l'exception des fractures non déplacées qui peuvent être traitées orthopédiquement par immobilisation circulaire (Figure 4).

Différents types d'ostéosynthèse sont possible selon les caractéristiques de la fracture (Figures 5 à 8) : enclouage centro- médullaire, fixation externe, réduction à ciel ouvert et fixation interne par plaque (ORIF). Plusieurs paramètres sont à prendre en compte dans le choix de la technique de synthèse :

- Les paramètres relatifs à la fracture : atteinte des parties molles, atteinte vasculaire, état cutané, trait de fracture.
- Les paramètres relatifs au patient : âge, état général, observance thérapeutique.



Figure 4 - Schéma représentant un plâtre cruro-pédieux :
AO surgery reference.

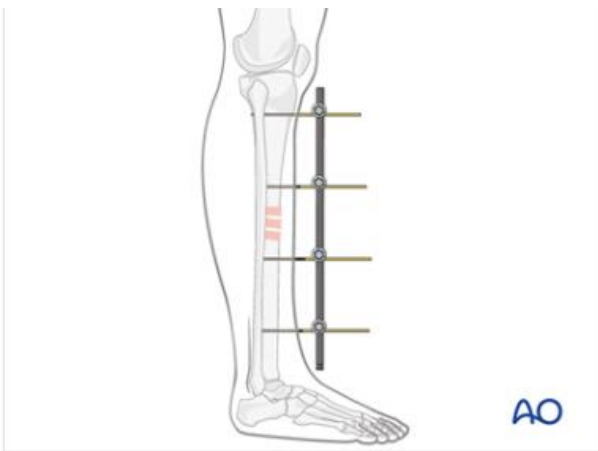


Figure 5 - Schéma représentant un fixateur externe : *AO surgery reference*

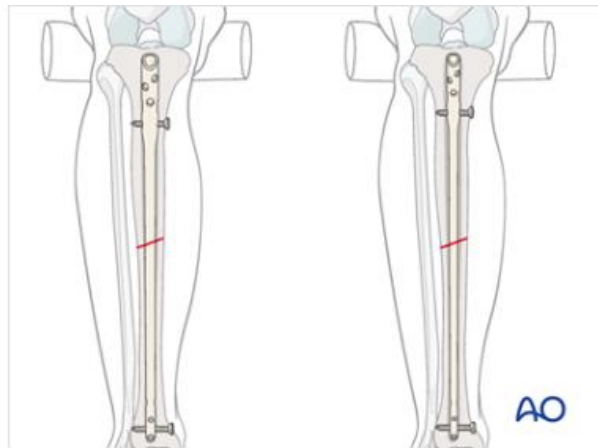


Figure 6 - Schéma représentant un enclouage centro médullaire : *AO surgery reference*



Figure 7 - Radiographie de moitié inférieure de jambe droite de face, après ostéosynthèse par plaque : EMC « Fractures fermées de jambe de l'adulte » 2007.



Figure 8 - Radiographies de jambe de face et de profil après enclouage centro médullaire : EMC « Fractures fermées de jambe de l'adulte » 2007.

En cas de fracture ouverte, le traitement chirurgical en urgence est obligatoire pour assurer une décontamination du foyer de fracture, par un parage superficiel et profond et un lavage abondant. Une antibioprophylaxie de courte durée est également systématique. Selon les types de fractures (comminution, perte de substance osseuse) et l'atteinte des parties molles associées, la prise en charge peut s'effectuer en 1 temps ou nécessiter un traitement séquentiel. La gestion de la fermeture dépend de l'état des parties molles après le parage, et varie de la fermeture sans tension au lambeau de recouvrement.

Dans les suites post-opératoires, la reprise de l'appui n'est généralement pas autorisée avant 6 semaines, et le suivi de la consolidation osseuse est assuré par des contrôles radio cliniques réguliers. La consolidation radiologique est définie par la disparition du trait de fracture ou l'apparition d'un cal osseux continu, sur 3 des 4 corticales visibles sur les radiographies de face et de profil [5]. Cliniquement, la disparition des douleurs lors de la mise en charge est évocatrice de consolidation.

Consolidation des fractures

La consolidation des fractures est un processus très complexe (Figure 9). Schématiquement, elle évolue en 4 stades [6] :

- 1) Formation d'un hématome local suivi d'une réaction inflammatoire locale. Cette phase aboutit à la formation d'un tissu de granulation et dure environ 2 à 3 semaines.
- 2) Apparition d'un cal mou, sans vertu mécanique. Le tissu de granulation se transforme en substance ostéoïde dans le foyer de fracture, qui se minéralise ensuite pour donner de l'os immature.
- 3) Transformation du cal mou en cal dur lorsqu'un pont osseux apparaît, ce qui rétablit une solidarité mécanique entre les fragments.
- 4) Le remodelage (à partir de 3 mois post fracture et qui peut durer plusieurs années), qui tente de rendre à l'os sa forme initiale.

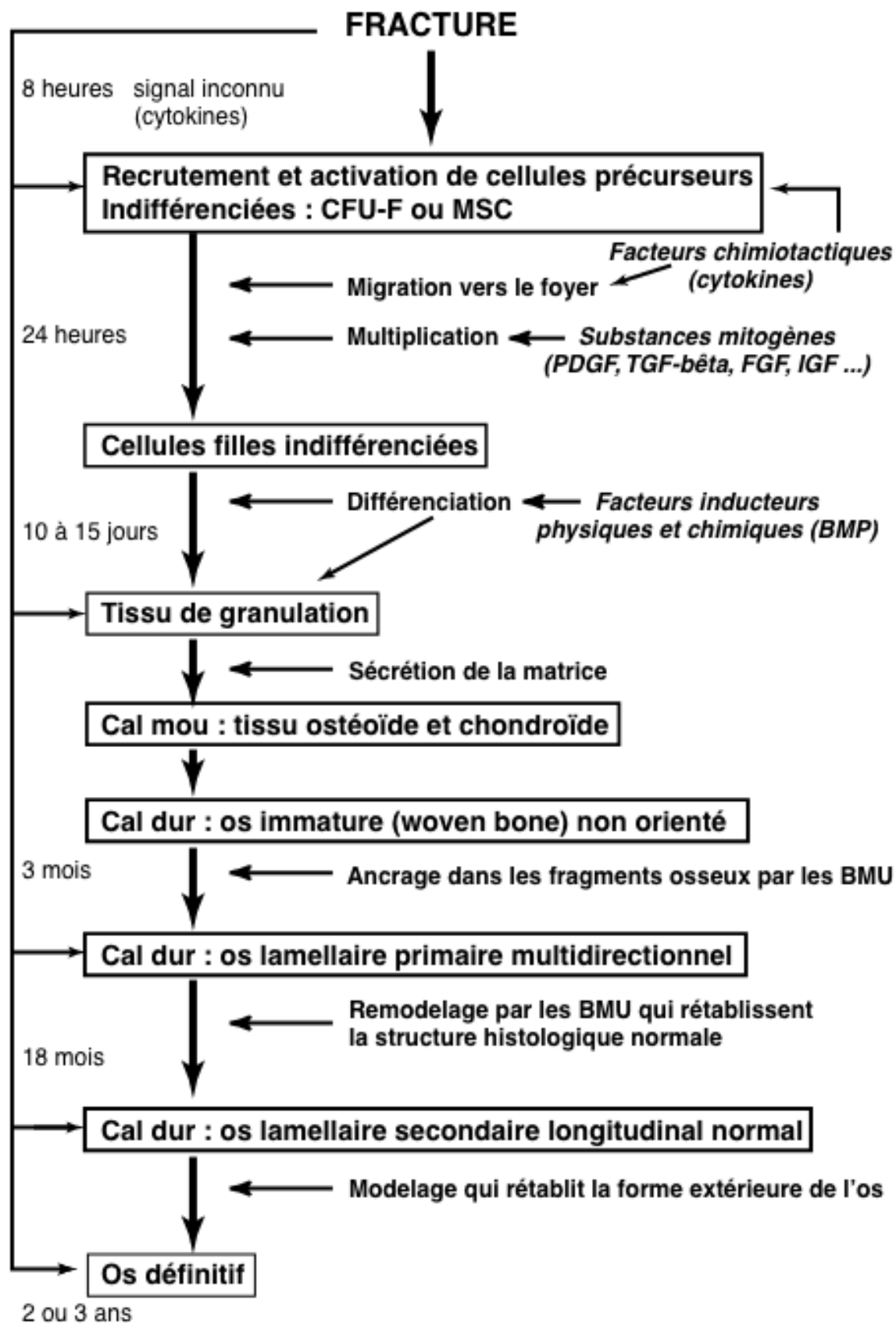


Figure 9 – Schéma représentant les étapes de la consolidation : EMC, « consolidation des fractures » J-P Meyrueis, A Cazenave .2004

CFU-F : colony forming unit fibroblast , MSC: mesenchymal stem cell , PDGF: platelets derived growth factor, TGF: transforming growth factor, FGF: fibroblast growth factor, IGF: insulin like growth factor, BMP: bone morphogenetic protein, BMU: unite de remodelage osseux.

Définition et prise en charge des pseudarthroses

La consolidation osseuse et sa vitesse sont fonction de plusieurs facteurs : localisation et aspect de la fracture, atteinte traumatique des parties molles, traitement choisi, état général et comorbidités du patient, contamination du foyer de fracture. Classiquement , on parle de retard de consolidation lorsque celle-ci n'est pas acquise avant le 6^{ème} mois.[7]

Il n'existe pas de définition uniforme de la pseudarthrose. Aux Etats-Unis elle est définie par la Food and Drug administration (FDA) comme « l'échec de la consolidation 9 mois après la fracture, et pour lequel il n'y a aucun signe de guérison depuis 3 mois » [8]. Cependant, en France, on parle généralement de pseudarthrose à 6 mois si aucun signe de consolidation radiologique n'est présent [9].

L'intervention de référence pour la prise en charge des pseudarthroses est l'autogreffe spongieuse à ciel ouvert ; qui consiste à réaborder le foyer de fracture afin de réaliser une décortication des fragments osseux et une reperméabilisation des futs diaphysaires, pour y greffer de l'os spongieux provenant des crêtes iliaques. Cependant, cette méthode comporte des risques locaux septiques et cutanés ainsi que des complications possibles au site du prélèvement (douleurs, infection, troubles sensitifs, cicatrice inesthétique) et entraîne une diminution du stock osseux. Une alternative est l'utilisation de produit d'alésage intramédullaire d'un os long sain (comme le fémur) comme source de greffe osseuse autologue (RIA : reamer/irrigator/aspirator)[10]. Cependant cette technique entame également le capital osseux et comporte un risque de fracture post alésage.

Une autre approche introduite en 1991 par Conolly [11], consiste à injecter par voie percutanée dans le site de la pseudarthrose, de la moelle osseuse autologue (avec les cellules ostéoprogénitrices qu'elle contient), prélevée par ponction des crêtes iliaques. Cette méthode a ensuite été modifiée par Hernigou en 2005 [12], en concentrant les cellules par centrifugation pour ne réinjecter que les cellules ostéoprogénitrices : c'est l'injection de moelle osseuse concentrée autologue (IMOCA). Ces techniques présentent l'avantage de ne pas ré-aborder le foyer de pseudarthrose, donc de s'affranchir des risques septiques et cutanés que cela engendre. Elles permettent également de ne pas entamer le capital osseux et d'éviter les complications en cas de prélèvement d'os spongieux sur le bassin.

Principe de l'IMOCA (injection de moelle osseuse concentrée autologue)

La technique IMOCA se décompose en 3 étapes : prélèvement de moelle, concentration, réinjection.

1/ prélèvement de moelle au bloc



Figure 10 - Photographie montrant des trocars dans les crêtes iliaques postérieures chez un patient installé en décubitus ventral, sous anesthésie générale.

Le prélèvement est réalisé au bloc opératoire, sous anesthésie générale, dans les conditions d'asepsie requises.

Le malade est installé en décubitus ventral. Les prélèvements sont réalisés au niveau des crêtes iliaques postérieures (figure 10). Hernigou en a détaillé la technique[12] :

- Le trocart est introduit en percutané. Les ponctions de moelle se font par des aspirations de 4 ml au maximum afin d'éviter une dilution du prélèvement par le sang périphérique, dans une seringue de 10 ml préalablement héparinée.
- L'aiguille biseautée pivote de 45° après chaque aspiration pour un recueil multidirectionnel. Ensuite, après un tour complet, le mandrin est repositionné et le trocart est enfoncé de 10 mm, avant une nouvelle séquence d'aspiration.

- Quand il atteint la deuxième corticale, le trocart est retiré, et enfoncé à partir du même orifice cutané à 2 cm du point de ponction précédent, afin d'éviter toute dilution par aspiration dans la zone précédente.
- Les seringues de moelle sont vidées au fur et à mesure dans une poche plastique de recueil contenant 50 ml d'ACD (solution anticoagulante).
- Les seringues sont rincées entre chaque aspiration avec une solution de NaCl héparinée.
- Le prélèvement est pesé et interrompu quand la poche de recueil contient entre 300 et 500 g de moelle.
- Le prélèvement est ensuite acheminé au laboratoire de thérapie cellulaire dans un conteneur isotherme. Le délai d'acheminement ne doit pas dépasser 60 minutes.

2/ concentration dans l'unité de thérapie cellulaire



Figure 11 - Photographie d'un système de centrifugation

Le principe de la concentration de moelle, est celui d'une centrifugation automatisée, dans un système totalement clos (Figure 11). La chambre de séparation est fixée sur un axe rotatif, et permet à la fois la centrifugation des différents éléments composés et le transfert des différents composants du produit dans des poches connectées au kit.

Elle permet de réduire le volume d'un facteur 9, permettant d'obtenir 50 ml de cellules progénitrices et d'autres cellules mononucléaires, dont certaines peuvent être une source de cytokines angiogéniques ou ostéogéniques ayant un effet clinique.

3/ réinjection du concentré de moelle au niveau du foyer de fracture



Figure 12- Radiographie per opératoire du trocart positionné dans le foyer de pseudarthrose

La réinjection de moelle concentrée se fait sous contrôle d'un amplificateur de brillance. Elle est injectée avec une aiguille de gros calibre, avec idéalement un long trajet dans les parties

molles (afin de limiter la fuite de moelle par l'orifice d'entrée), sous contrôle de l'amplificateur de brillance dans le foyer de pseudarthrose et autour des extrémités osseuses bordant le foyer.

Introduction de l'article

L'IMOCA ayant une efficacité prouvée dans le traitement des pseudarthroses des os longs, nous avons évalué son efficacité en prévention de la pseudarthrose après fracture ouverte de tibia. Voici l'article que nous vous présentons, qui sera soumis prochainement.

Injection de moelle osseuse concentrée autologue (IMOCA) et consolidation des fractures ouvertes de tibia

*Essai thérapeutique randomisé évaluant l'efficacité de l'IMOCA
en adjonction à la prise en charge standard*

1. Introduction

Les fractures ouvertes de tibia, 2 000 à 3 000 par an en France, posent un problème thérapeutique et socio-économique. Elles consolident en 5 à 10 mois selon les séries, avec des arrêts de travail souvent supérieurs à 6 mois. Il n'existe pas de définition uniforme de la pseudarthrose. Cependant, les auteurs s'accordent pour dire qu'il s'agit d'une absence de consolidation après un certain délai, le plus souvent 6 à 9 mois après la fracture, et d'une absence d'évolution du foyer de fracture pendant au moins 3 mois. [1][2]. Sans tenir compte du coût du traitement initial de la fracture, le traitement d'une pseudarthrose peut coûter de 2 000 à 20 000 \$ US [3].

Le taux de pseudarthrose des fractures tibiales décrit est en moyenne de 5%, mais varie selon les séries, allant de 1% à plus de 50% [4], [5], [6]. Différents facteurs de risques de pseudarthroses ont été mis en évidence, parmi lesquels la haute cinétique du traumatisme, l'atteinte cutanée, l'âge, la localisation distale, la persistance d'un écart inter fragmentaire supérieur ou égal à 4mm [7][8][9].

L'intervention de référence pour obtenir la consolidation est l'apport d'autogreffe spongieuse à ciel ouvert [10][11] qui nécessite plusieurs jours d'hospitalisation et comporte un risque infectieux (10 à 20%) [12] des douleurs sur le site de prise de greffe (12 à 21%) en plus d'une diminution du capital osseux, et dont le taux de consolidation varie de 70 à 100%.

D'autres alternatives ont été proposées pour raccourcir ces délais de consolidation : procédés physiques (dynamisation du foyer de fracture), facteurs de croissance[6], [11], ultrasons[13], champs magnétiques [14] etc., qui sont en cours de validation ou débattus.

Une autre approche a été proposée par Connolly en 1991, utilisant les cellules ostéoprogénitrices contenues dans la moelle osseuse, prélevées par ponction et réinjectées en percutané au niveau du foyer de pseudarthrose. Cette technique permet d'éviter les complications du prélèvement et de l'abord chirurgical liées à l'autogreffe spongieuse[15] et respecte le stock osseux du site donneur. La méthode peut être améliorée en concentrant les cellules par centrifugation [16] en réinjectant uniquement les cellules nucléées de la moelle osseuse obtenues par centrifugation, (Injection de Moelle Osseuse Concentrée Autologue, IMOCA). Hernigou [16], [17] a démontré l'efficacité de cette technique : il existe une relation entre la consolidation et le nombre de cellules ostéoprogénitrices injectées.

La majorité des séries publiées actuellement étudient les pseudarthroses, et non leur prévention. Une étude pilote dans notre service [18] a montré des résultats encourageants quant à l'utilisation de l'IMOCA avant le 3^{ème} mois dans les fractures ouvertes de tibia, en améliorant les délais et le taux de consolidation. Cependant, ces résultats n'étaient pas significatifs en raison d'une puissance insuffisante de l'étude.

L'objectif de notre travail est de montrer que l'injection de moelle osseuse concentrée autologue (IMOCA) en systématique à 1 mois, en complément de la prise en charge initiale standard des fractures ouvertes de tibia, permet de réduire le taux de réintervention à but de consolidation dans les 12 mois post-fracture.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, en groupes parallèles, en ouvert. Elle a été menée dans 10 centres en France.

2.1 Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de 17 ans ou plus, et avoir une fracture ouverte de la diaphyse tibiale (peu importe le stade d'ouverture). Un consentement libre et éclairé devait être signé par les patients ou par les parents pour les sujets mineurs.

Nous avons exclu les patients qui présentaient :

- une perte de substance osseuse circonférentielle,
- une lésion vasculaire/ nerveuse associée,

- toute autre lésion pouvant interférer avec la remise en charge (atteinte du membre inférieur controlatéral par exemple),
- toute pathologie contre indiquant l'injection (infection du foyer de fracture, état cutané en regard du foyer faisant courir un risque d'infection),
- toute pathologie ou traitement interférant avec la consolidation (traumatisme crânien avec coma, fracture pathologique),
- un antécédent au niveau des ailes iliaques rendant impossible ou contre indiquant la ponction,
- une prise de traitement corticoïde ou immunosuppresseur supérieur à 1 semaine,
- une grossesse connue au moment de la pré-inclusion,
- une incapacité (légale ou autre) à comprendre la nature l'objectif ou les conséquences de l'essai ,
- et enfin ,un lieu de résidence ne permettant pas le suivi dans un des centres d'étude.

2.2 Randomisation

Les patients étaient pré-inclus suite à une fracture ouverte du tibia prise en charge aux urgences d'un des 10 centres participant à l'étude (Angers, Besançon, Brest, Clermont-Ferrand, Grenoble-Nord, Grenoble-Sud, Nancy, La Pitié-Salpêtrière, Nantes et Tours). Ils étaient définitivement inclus dans l'étude lorsque tous les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient vérifiés. A la fin de l'hospitalisation initiale, les patients étaient randomisés dans le bras expérimental (IMOCA) ou dans le bras contrôle. La randomisation a été stratifiée sur le centre et le grade d'ouverture, selon des blocs de taille variable et de ratio 1:1. Les listes de randomisation ont été établies par le Centre d'Investigation Clinique INSERM 202 de Tours.

Nous avons utilisé la classification de Gustillo et Anderson pour établir le grade d'ouverture cutanée [19]

Pour les patients du groupe expérimental, l'IMOCA était programmée à M1 post-fracture. Tous les patients ont été suivis pendant un an après leur fracture et ont eu des visites à M1, M2, M3, M6, M9 et M12, comprenant un examen clinique et des radios (face et profil).

Pour des raisons pratiques et éthiques, il n'a pas été possible de conduire cette étude en aveugle.

2.3 Intervention

Soins initiaux :

La prise en charge initiale des fractures (ostéosynthèse par clou centro médullaire, plaque, fixateur externe, traction, vis ou broche isolée) a été réalisée selon les habitudes des différents centres investigateurs (tableau 1). Si nécessaire, une prise en charge complémentaire des parties molles y était associée : débridement, lambeau, greffe de peau.

Tous les patients, sauf un, ont reçu des antibiotiques.

Post randomisation :

Les patients randomisés dans le groupe IMOCA ont reçu une injection percutanée de moelle osseuse concentrée autologue dans le foyer de fracture à un mois de la prise en charge initiale. La moelle osseuse était prélevée sur les crêtes iliaques postérieures, puis concentrée avec une centrifugeuse. Le concentré était ensuite réinjecté dans le foyer de fracture sous contrôle d'un amplificateur de brillance.

Chaque équipe avait la libre gestion de la prise en charge de ses patients et notamment des indications de réintervention. Dans un premier temps, toutes les réinterventions ont été revues par le coordonnateur de l'étude (en aveugle du bras de randomisation) afin d'identifier celles n'ayant aucun lien avec la consolidation (confort du patient par exemple). Ensuite, toujours en aveugle du bras de randomisation, un comité de trois experts seniors (deux orthopédistes et un radiologue,) a revu les dossiers des patients dont au moins une ré intervention était suspectée d'avoir eu un impact sur la consolidation.

Au final, l'avis du comité d'experts a été pris en compte comme critère de jugement principal : les patients pour lesquels une ré intervention ayant un impact sur la consolidation a été réalisée entre le 30^{ème} jour et le 12^{ème} mois post fracture sont considérés en "échec".

2.4 Analyse cellulaire du prélèvement de moelle osseuse

La moelle osseuse était prélevée au bloc opératoire par les chirurgiens [17]. Le prélèvement était ensuite étiqueté et acheminé au laboratoire de thérapie cellulaire. Une numération des plaquettes, des cellules nucléées totales viables, ainsi que du nombre de Colony Forming Unit – Fibroblastique ((CFUF), précurseurs des ostéoblastes) était réalisée, permettant d'apprécier la richesse de la moelle. Une centrifugation était ensuite réalisée. Puis une nouvelle numération des mêmes éléments après centrifugation était réalisée afin d'évaluer le rendement de la concentration.

2.5 Critères de jugements

Le critère de jugement principal était la nécessité d'une ré intervention visant à favoriser la consolidation entre le 30^{ème} jour post-fracture et le 12^{ème} mois post-fracture.

Ce choix était motivé par la difficulté à évaluer la consolidation, l'appréciation radiologique dépendant de la qualité des clichés ainsi que de la lecture qu'en fait le praticien (qui est influencé ou non par la clinique associée selon sa profession). Une ré-intervention est un critère plus objectif et médicalement pertinent, déjà utilisé par Govender et al[6].

Les critères de jugement secondaire étaient : la consolidation et son délai, la reprise du plein appui, le nombre de plaquettes/ CFU-F/cellules nucléés dans la moelle osseuse avant et après la concentration, les effets secondaires (problèmes cutanés, infection profonde ou superficielle, thrombose).

2.6 Analyse statistique

L'analyse statistique a été rédigée selon les recommandations du CONSORT Statement for Non-Pharmacologic Treatment Interventions[20]. Les tests ont été réalisés au seuil de signification $\alpha = 5\%$.

Le taux de patients en échec (*ie. ayant bénéficié d'une réintervention à but de consolidation*) a été décrit selon le groupe de randomisation, ponctuellement et par intervalle de confiance (IC) à 95%. Un test du Khi-Deux a été utilisé pour comparer le taux de patients en échec entre les groupes. En complément, l'odds ratio (OR) a été estimé ainsi que son IC à 95%. L'analyse principale a été conduite selon le principe de l'intention de traiter (ITT) ; autrement dit, chaque patient a été pris en compte dans l'analyse dans le groupe dans lequel il a été randomisé, quoi qu'il soit advenu au cours de l'étude.

Pour gérer les données manquantes, les patients qui lors de leur dernière visite étaient non consolidés et n'avaient pas (encore) eu de réintervention à but de consolidation, ont été gérés selon la stratégie du biais maximal, c'est-à-dire classés en "échec" dans le bras expérimental et en "succès" dans le bras contrôle pour l'analyse principale.

Par ailleurs, une analyse de sensibilité, de type "CACE analysis" [21] a été menée pour le critère de jugement principal (en considérant l'imputation de données manquantes par la stratégie du biais maximal). Cette analyse permet de tenir compte du fait que certains patients randomisés dans le groupe IMOCA n'ont finalement pas eu cette procédure. Ainsi, n'ont été pris en compte

dans cette analyse que les patients du groupe IMOCA ayant réellement reçu l'intervention (patients « compliants »)

3. Résultats

3.1 Population

Entre 2008 et 2012, 85 patients ont été inclus dans l'étude : 43 patients dans le groupe IMOCA , et 42 dans le groupe contrôle . Des 43 patients du groupe IMOCA, seuls 31 ont effectivement reçu le traitement : 8 ont retiré leur consentement, 3 présentaient des lésions au site d'injection et 1 a été récusé de la chirurgie. Il n'y a eu aucun perdu de vue dans les deux groupes. Les caractéristiques à l'inclusion sont détaillées dans les tableaux 1 et 2. La comparabilité entre les groupes était assurée par la randomisation. La figure 1 résume la randomisation ainsi que le suivi des patients.

Figure 1 : Flow chart

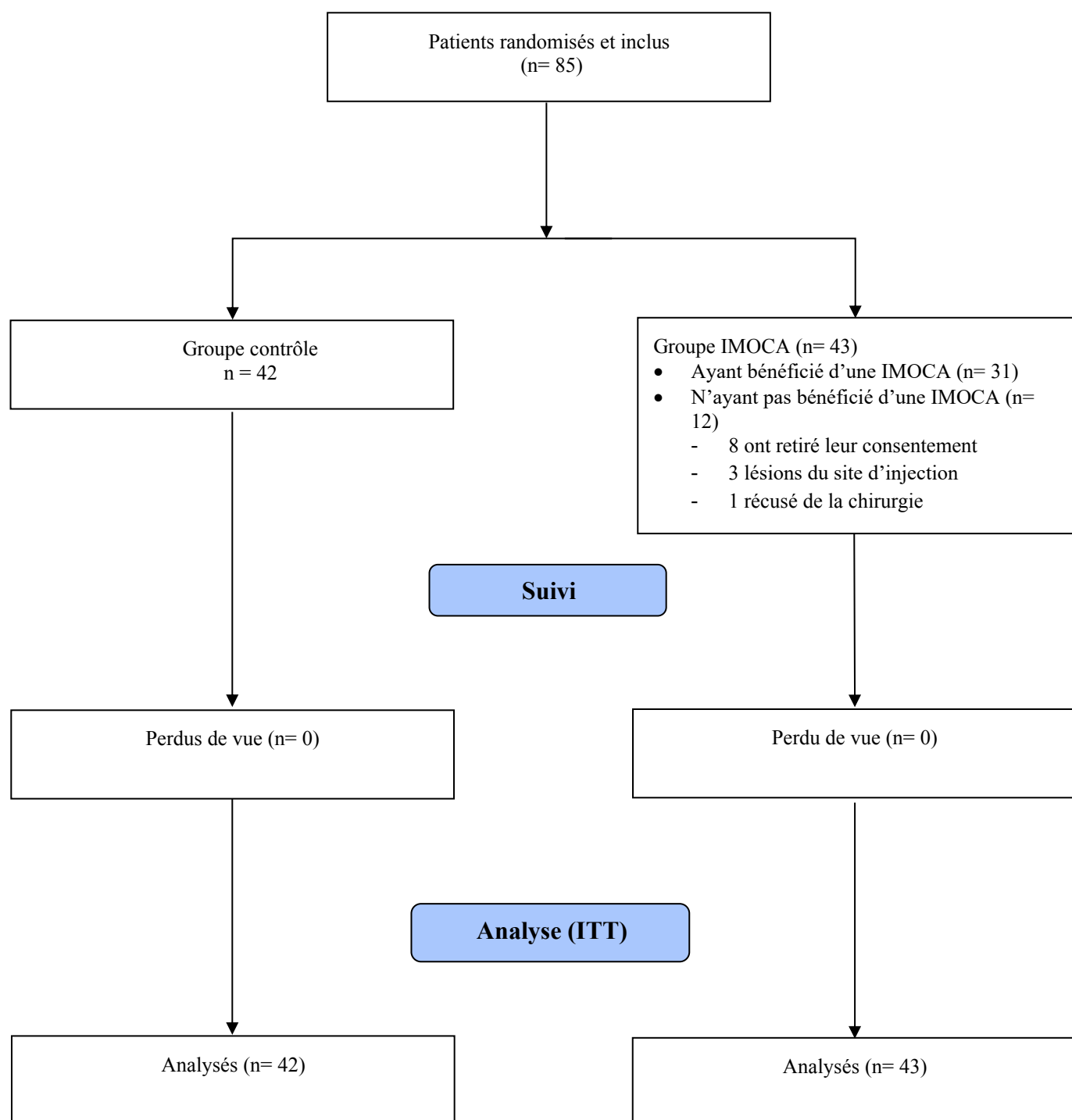


Tableau 1 : Données démographiques à l'inclusion.

Facteur	Indicateur	Groupe Contrôle n=42	Groupe IMOCA n=43
Sexe			
- Homme	N (%)	37 (88.1)	33 (78.6)
- Femme	N (%)	5 (11.9)	9 (21.4)
Age (années)	Moyenne±mediane	39.5 ± 16.1	39.9 ±18.5
IMC (kg/m²)	Moyenne±mediane	23.9 ±3.5	24.9 ±5.5
Obésité (IMC>30)	N (%)	1 (2.4)	6 (14.6)
Tabagisme (actuel ou sevré)	N (%)	18 (43.9)	22 (52.4)
- Paquets-années	Moyenne± [écart type]	6.5 [2.3; 17.3]	10 [5 ;20]
Diabète	N (%)	1 (2.4)	0
Artérite	N (%)	0	0
Micro angiopathie	N (%)	1 (2.4)	0
ASA score			
- ASA 1	N (%)	34 (85.0)	33 (78.6)
- ASA 2	N (%)	6 (15.0)	8 (19.0)
- ASA 3	N (%)	0	1 (2.4)

IMC (Indice de Masse Corporel) , ASA comme défini par [22]

Tableau 2 : Données à l'inclusion : type de fracture et prise en charge

Facteur	Indicateur	Groupe Contrôle n=42	Groupe IMOCA n=43
Cinétique du traumatisme			
- Haute	N (%)	29 (69)	25 (59.5)
- Basse	N (%)	13 (31.0)	17 (40.5)
Gustillo and Anderson's			
- I (plaie < 1cm)	N (%)	11 (26.2)	13 (31.0)
- II (plaie > 1cm, ø contuse)	N (%)	22 (52.4)	19 (45.2)
- III a (plaie contuse mais suturable)	N (%)	7 (16.7)	8 (19.0)
- III b (plaie nécessitant lambeau)	N (%)	2 (4.8)	2 (4.8)
Complication neurologique	N (%)	1 (2.4)	3 (7.1)
Siège de la fracture :			
- 1/3 proximal	N (%)	3 (7.1)	2 (4.8)
- 1/3 moyen	N (%)	21 (50.0)	14 (33.3)
- 1/3 distal	N (%)	18 (42.9)	25 (59.5)
Perte de substance osseuse			
- Non	N (%)	38 (90.5)	37 (88.1)
- <50% du diamètre	N (%)	3 (7.1)	4 (9.5)
- >50% du diamètre	N (%)	1 (2.4)	1 (2.4)
Classification AO			
- A1	N (%)	5 (11.9)	6 (14.3)
- A2	N (%)	3 (7.1)	10 (23.8)
- A3	N (%)	4 (9.5)	5 (11.9)
- B1	N (%)	3 (7.1)	0
- B2	N (%)	12 (28.6)	8 (19.0)
- B3	N (%)	5 (11.9)	5 (11.9)
- C1	N (%)	3 (7.1)	3 (7.1)
- C2	N (%)	1 (2.4)	2 (4.8)
- C3	N (%)	6 (14.3)	3 (7.1)
Fracture de la fibula associée			
- Non	N (%)	3 (7.1)	4 (9.5)
- Même niveau	N (%)	30 (71.4)	27 (64.3)
- A distance	N (%)	9 (21.4)	11 (26.2)
Traitement			
- Traction	N (%)	4 (9.5)	7 (16.7)
- Enclouage centro medullaire	N (%)	35 (83.3)	36 (85.7)
- Plaque	N (%)	0	2 (4.8)
- Fixateur externe	N (%)	7 (16.7)	4 (9.5)
- Vis isolée	N (%)	0	1 (2.4)
- Synthèse de fibula associé	N (%)	2 (4.8)	6 (14.3)
- Immobilisation plâtrée	N (%)	8 (42.9)	22 (52.4)
Fermeture cutanée			
- Suture directe	N (%)	38 (90.5)	39 (92.9)
- Pansement en attendant geste secondaire	N (%)	6 (14.3)	3 (7.1)
Lambeau/greffe peau			
- Immédiat	N (%)	1 (2.4)	0
- Secondaire	N (%)	5 (11.9)	5 (11.9)

Classification A0 : Source : AO Trauma Reference, www.aofoundation.org

3.2 Critère principal

L'analyse du critère de jugement principal en ITT retrouve un échec pour 6 patients (14%) dans le groupe IMOCA, contre 9 patients (21,4%) dans le groupe contrôle (p= 0.36) (tableau 3). Une analyse de sensibilité type CACE a également été réalisée afin de prendre en compte le fait que certains patients randomisés dans le groupe IMOCA n'ont finalement pas eu cette intervention. En effet, dans les patients considérés comme échec dans ce groupe, seulement 4 sur 6 ont réellement eu une IMOCA. Cette analyse ne met pas en évidence de différence significative, avec un OR à 0.488 [0.12 ; 1.87] (p=0.29).

Les analyses ajustées sur le centre de prise en charge (p=0.36) et le statut tabagique (p=0.83), n'ont pas mis en évidence de différence significative.

Tableau 3 : Critère principal en ITT

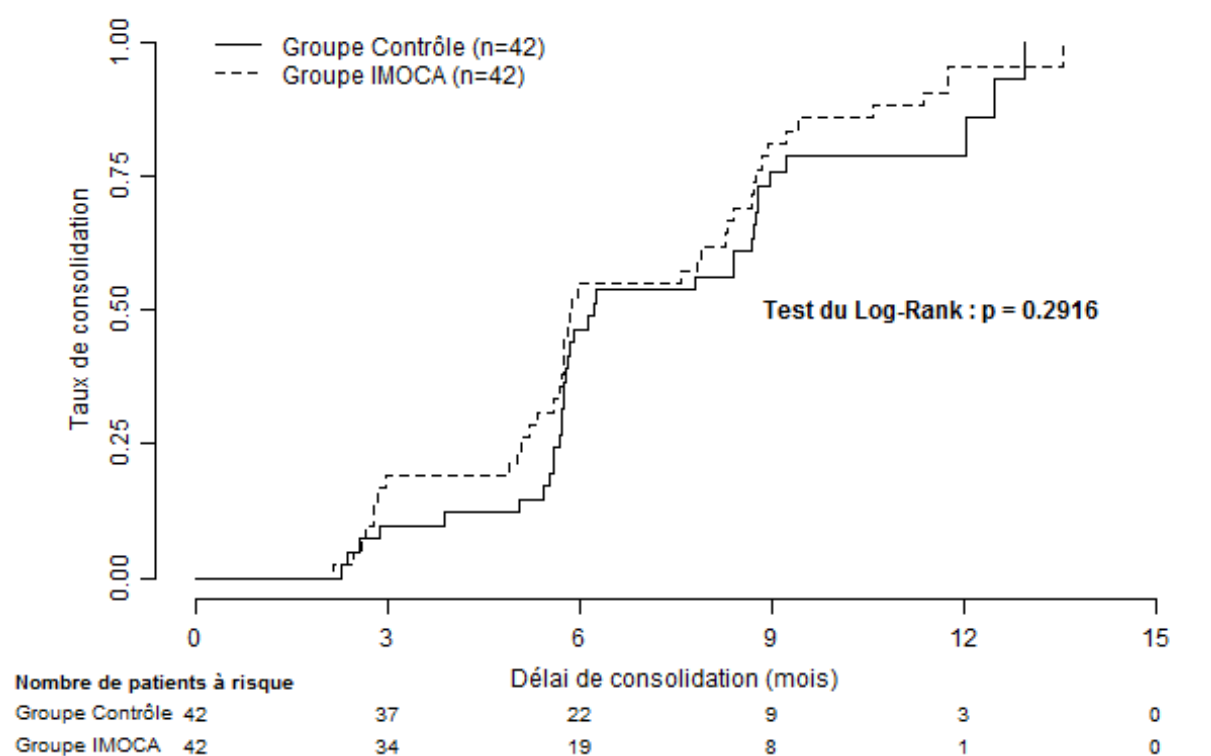
Facteur	Groupe Contrôle n=42	Groupe IMOCA n=43	p value	OR [IC à 95%]
Échec, N	9	6	0,3661	0,595
% [IC à 95%]	21.4 [9.0 ;33.8]	14 [3.6 ;24.3]		[0.191 ; 1.849]

3.3 Critères secondaires

- Consolidation

Le délai médian de consolidation était globalement semblable entre les deux groupes (6.2 mois dans le groupe contrôle vs 5.9 mois dans le groupe IMOCA). Le taux de consolidation à 6 mois était supérieur dans le groupe IMOCA (54.8 % vs 46.3% dans le groupe contrôle). Le test du Log Rank n'as pas mis en évidence de différence significative sur le taux et le délai médian de consolidation (p= 0.29) (figure 2).

Figure 1. Courbe d'incidence cumulée de consolidation



- Reprise de l'appui

De même, le taux et le délai de reprise du plein appui ne différaient pas significativement entre les groupes ($p=0.18$), avec un délai médian pour retrouver le plein appui de 5,7 mois dans le groupe IMOCA contre 5,8 mois dans le groupe contrôle.

Tableau 4 : Analyse critères de jugement secondaire

Facteur	Indicateur	Groupe Contrôle n=42	Groupe IMOCA n=43
Consolidation	N (%)	35 (83.3)	40 (95.2)
Délai médian de consolidation	Mois $\pm$ IC 95%	6.2 [5.8 ; 8.7]	5.9 [5.7 ; 8.3]
Plein appui	N (%)	36 (87.8)	38 (95.0)
Délai médian de la reprise du plein appui	Mois $\pm$ IC à 95%	5.8 [5.6 ; 6.2]	5.7 [3.1 ; 5.9]

- Analyse cellulaire

L'analyse des composant de la moelle avant et après concentration n'as pas permis de mettre en évidence de différences entre les 2 groupes (tableau 4).

Tableau 5 : Analyse cellulaire

Facteur	Indicateur	Succès (n=27)	Echec (n=4)	p value
Avant concentration				
- Plaquettes ($10^9/L$)	Médiane [Q1 ; Q3]	61 [40 ; 114]	63 [54.8; 79]	0,97
- CN (10^{10})	Médiane [Q1 ; Q3]	0.8 [0.6; 1.1]	0.7 [0.5; 0.8]	0,40
- CFU-F (10^3)	Médiane [Q1 ; Q3]	20 [0 ; 62]	12 [0 ; 432]	0,87
Après concentration				
- Plaquettes ($10^9/L$)	Médiane [Q1 ; Q3]	373.5 [169 ; 599]	374.5 [136 ; 604.5]	0,80
- CN (10^{10})	Médiane [Q1 ; Q3]	0.5 [0.3; 0.8]	0.3 [0.3; 0.5]	0,36
- CFU-F (10^3)	Médiane [Q1 ; Q3]	21 [6 ; 65]	25 [0. 464]	0,83

CN : cellules nucléées, CFU-F : Colony Forming Unit – Fibroblastique

Complications :

Aucun des patients ayant eu une IMOCA n'a rapporté de douleur au site d'injection lors du suivi.

Les suites ont été compliquées d'une infection profonde pour 1 patient du groupe IMOCA (2,3%), contre 4 patients dans le groupe contrôle (9,5%), différence qui n'est cependant pas significative ($p=0.2$).

4. Discussion

Les résultats de cette étude n'ont pas montré de différences significatives sur le taux de ré-intervention à but de consolidation dans les 12 mois suivants une fracture ouverte du tibia entre les patients ayant eu une IMOCA à un mois en complément de la prise en charge standard et ceux pour lesquels cette technique n'a pas été utilisée.

4.1 Critère principal

L'absence de différence significative concernant le taux de ré intervention peut être expliquée par le manque de puissance de notre étude. Le nombre de patients inclus a été inférieur à nos attentes ; en effet, selon les calculs d'effectifs, il aurait fallu inclure 186 patients afin d'obtenir une puissance suffisante. Cela pourrait être dû à la nette baisse du nombre et de la gravité des accidents de la route depuis plusieurs années, accidents qui étaient la cause principale des fractures ouvertes de tibia.

Cependant, les résultats sont encourageants avec un taux d'échec plus faible dans le groupe ayant bénéficié d'une IMOCA, bien que non significatif (14% contre 21%).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant à l'IMOCA prophylactique dans les fractures à risque de pseudarthrose.

Les résultats obtenus sont concordants avec ceux de la littérature sur l'efficacité de la réalisation d'IMOCA dans les pseudarthroses avérées, qui présentent eux des résultats significatifs. En effet, Hernigou et al. [17] ont obtenu 88% de consolidation sur 60 fractures ouvertes de tibia avec pseudarthrose grâce à l'IMOCA, dans un délai d'environ 3 mois. Sugaya et al.[23] ont mis en évidence 76% de consolidation sur 17 pseudarthroses d'os longs, grâce à une association d'IMOCA et d'ultrasons.

Nous avons montré [18], dans une étude sur 43 fractures ouvertes de tibia avec pseudarthrose, un taux de consolidation de 53,5% dans un délais d'environ 4 mois.

Plus récemment , Cevolani et al [25] ont étudié l'IMOCA associée à de l'os viro inactivé et de plasma riche en fibrine sur 20 fractures de tibia en pseudarthrose, avec un taux de consolidation de 94% dans un délai d'environ 6 mois.

D'autres études plus anciennes mettaient également en évidence des résultats encourageant sur l'injection de moelle osseuse non concentrée [15], [26], [27], [28], [29], [30], [31].

Ces résultats sont à prendre avec précaution ; en effet, notre étude présente un probable biais de recrutement car les fractures ouvertes de tibia sont des fractures ayant des facteurs de mauvais pronostic de consolidation en comparaison aux fractures fermées, qui sont majoritaires dans la littérature.

Un autre effet à prendre en compte est le délai auquel l'IMOCA est réalisée. En effet, les études ayant montré une efficacité ont été réalisées sur des pseudarthroses avérées, contrairement à nos cas qui sont des fractures à risque de pseudarthrose. Nous avons réalisé des IMOCA [18] à partir de 1 mois post fracture, mais retrouvons une meilleure efficacité lorsqu'elle était réalisée plus tardivement (70% de consolidation à plus de 110 jours de la fracture contre 40% avant 110 jours) .

Bien que nos résultats soient encourageants, le manque de significativité peut également être dû à une IMOCA réalisée trop précocement, ce qui serait pourrait réduire son efficacité.

4.2 Critères secondaires

Bien que nos résultats ne soient pas significatifs, on note une amélioration du taux de consolidation avec la réalisation d'une IMOCA prophylactique (54,8% contre 46,3%).

Concernant l'analyse de la composition de la moelle osseuse, le faible nombre d'échecs (4 patients) et la grande disparité des données de ces patients ne permettent pas de tirer de

conclusions sur l'influence de la composition de la moelle sur la consolidation. Hernigou et al [17] ont proposé une corrélation entre la consolidation et le nombre de cellules injectées. Le taux de consolidation sur les pseudarthroses était de 88 % et était corrélé à l'injection de plus de 1500 CFU-F par cm³, ce qui correspondait à l'injection de $55\,000 \pm 17\,500$ CFU-F. Cela démontre ainsi l'intérêt de la technique de concentration de la moelle pour obtenir un nombre suffisant de cellules lors de l'injection, dans un moindre volume. Cependant, ces conclusions sont applicables sur les patients en pseudarthrose, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Cela pourrait expliquer pourquoi chez les patients de notre étude ayant consolidé, la quantité de CFU-F injectées était variable (de 0 à 71.10^3).

On retrouve également une grande disparité dans le nombre de CFU-F, contrairement au nombre de cellules nucléés. Cela est probablement dû à l'automatisation du processus pour le compte des cellules nucléés, alors que le compte des CFU-F, issus de cultures, est un compte manuel.

L'IMOCA présente l'avantage d'être une intervention peu invasive, sans risque inhérent au geste, pouvant être réitérée à plusieurs reprises en préservant le stock osseux et en s'affranchissant des complications liées au prélèvement osseux et à l'abord du site de fracture. Nous avons mis en évidence une diminution du taux d'infection dans le groupe IMOCA, et n'avons pas constaté de majoration des douleurs chez les patients pour lesquels cette technique a été employée. Bien que nos résultats ne soient pas significatifs, ils nous semblent encourageants pour la prévention des pseudarthroses.

Il pourrait être intéressant d'étudier l'influence du traitement initial sur le taux de consolidation. Bhandari et al [9], mettent en évidence un risque accru de pseudarthrose en cas de synthèse par fixateur externe, résultat qui n'est pas systématiquement retrouvé dans la littérature. En effet, un traitement par fixateur externe est plus à même de laisser un écart inter-fragmentaire important, ce qui est un facteur prédictif de pseudarthrose [32].

D'autres techniques sont également décrites dans la littérature telle que l'injection de PRP (plasma riche en plaquette), qui correspond à l'injection de plus de 300.000 plaquettes/mL obtenues à partir de sang veineux périphérique. Cependant les résultats obtenus ne sont pas significatifs [33], [34].

On retrouve également l'utilisation de greffe prélevée en intra médullaire [35], qui présente l'avantage de s'affranchir du prélèvement de crête iliaque, mais qui est une intervention invasive et non dénuée de risque au site donneur.

5. Conclusion

L'injection de moelle osseuse concentrée autologue à titre préventif dans les fractures à risque de pseudarthrose est une technique présentant peu de risques, et avec des résultats encourageants bien que non-significatifs.

Sa réalisation présente l'avantage de ne pas limiter les alternatives thérapeutiques en cas d'échec.

Si elle ne doit pas remplacer la prise en charge standard des pseudarthroses (décortication, greffe à foyer ouvert), elle représente une thérapeutique de première intention, ayant une faible morbidité, qui permet, en cas de succès, une simplification des suites opératoires.

Bibliographie

Introduction:

- [1] Rudge W, Newman K, Trompeter A. Fractures of the tibial shaft in adults. *Orthopaedics and Trauma* 2014;28:243–55. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2014.03.002>.
- [2] Bertani A, Mathieu L, Rongi  ras F, Chauvin F. Fractures de jambe de l’adulte. *EMC - Appareil locomoteur* 2016;11(2):1-20 [Article 14-086-A-10].
- [3] Court-Brown C, McBirnie J. The epidemiology of tibial fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery British Volume* 1995;77-B:417–21. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.77B3.7744927>.
- [4] Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984;24:742–6. <https://doi.org/10.1097/00005373-198408000-00009>.
- [5] Bell A, Templeman D, Weinlein JC. Nonunion of the Femur and Tibia: An Update. *Orthopedic Clinics of North America* 2016;47:365–75. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2015.09.010>.
- [6] Meyrueis J-P, Cazenave A. Consolidation des fractures. *EMC - Appareil locomoteur* 2006;1:1–17. [https://doi.org/10.1016/S0246-0521\(04\)35724-4](https://doi.org/10.1016/S0246-0521(04)35724-4).
- [7] Bhandari M, Fong K, Sprague S, Williams D, Petrisor B. Variability in the Definition and Perceived Causes of Delayed Unions and Nonunions: A Cross-Sectional, Multinational Survey of Orthopaedic Surgeons. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2012;94:e109. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.01344>.
- [8] Cunningham BP, Brazina S, Morshed S, Miclau T. Fracture healing: A review of clinical, imaging and laboratory diagnostic options. *Injury* 2017;48: S69–75. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.020>.
- [9] Bastard C, Dubory A, Flouzat Lachaniette CH, Boutroux P. Traitement chirurgical des pseudarthroses diaphysaires aseptiques. *EMC - Techniques chirurgicales - Orthop  die-Traumatologie* 2021;41(2):1-17 [Article 44-050].
- [10] El-Jawhari JJ, Ganguly P, Churchman S, Jones E, Giannoudis PV. The Biological Fitness of Bone Progenitor Cells in Reamer/Irrigator/Aspirator Waste. *J Bone Joint Surg Am* 2019;101:2111–9. <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00133>.
- [11] Connolly JF. Clinical Use of Marrow Osteoprogenitor Cells to Stimulate Osteogenesis: *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1998;355S:S257–66. <https://doi.org/10.1097/00003086-199810001-00026>.

- [12] Hernigou Ph. Percutaneous Autologous Bone-Marrow Grafting for Nonunions Influence of the Number and Concentration of Progenitor Cells. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1430. <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02215>.

Article:

- [1] M. Bhandari, K. Fong, S. Sprague, D. Williams, et B. Petrisor, « Variability in the Definition and Perceived Causes of Delayed Unions and Nonunions: A Cross-Sectional, Multinational Survey of Orthopaedic Surgeons », *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 94, n° 15, p. e109, août 2012, doi: 10.2106/JBJS.K.01344.
- [2] E. Antonova, T. K. Le, R. Burge, et J. Mershon, « Tibia shaft fractures: costly burden of nonunions », *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 14, n° 1, p. 42, déc. 2013, doi: 10.1186/1471-2474-14-42.
- [3] N. K. Kanakaris et P. V. Giannoudis, « The health economics of the treatment of long-bone non-unions », *Injury*, vol. 38 Suppl 2, p. S77-84, mai 2007, doi: 10.1016/s0020-1383(07)80012-x.
- [4] C. Tzioupis et P. V. Giannoudis, « Prevalence of long-bone non-unions », *Injury*, vol. 38, p. S3-S9, mai 2007, doi: 10.1016/S0020-1383(07)80003-9.
- [5] L. A. Mills, S. A. Aitken, et A. H. R. W. Simpson, « The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults », *Acta Orthop.*, vol. 88, n° 4, p. 434-439, juill. 2017, doi: 10.1080/17453674.2017.1321351.
- [6] S. Govender *et al.*, « Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients », *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 84, n° 12, p. 2123-2134, déc. 2002, doi: 10.2106/00004623-200212000-00001.
- [7] C. Gaebler *et al.*, « Rates and Odds Ratios for Complications in Closed and Open Tibial Fractures Treated With Unreamed, Small Diameter Tibial Nails: A Multicenter Analysis of 467 Cases », *J. Orthop. Trauma*, vol. 15, n° 6, p. 415-423, août 2001, doi: 10.1097/00005131-200108000-00006.
- [8] R. Tian *et al.*, « Prevalence and influencing factors of nonunion in patients with tibial fracture: systematic review and meta-analysis », *J. Orthop. Surg.*, vol. 15, n° 1, p. 377, sept. 2020, doi: 10.1186/s13018-020-01904-2.
- [9] M. Bhandari *et al.*, « Predictors of reoperation following operative management of fractures of the tibial shaft », *J. Orthop. Trauma*, vol. 17, n° 5, p. 353-361, mai 2003, doi: 10.1097/00005131-200305000-00006.

- [10] J. Stanovici *et al.*, « Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery », *Curr. Res. Transl. Med.*, vol. 64, n° 2, p. 83-90, avr. 2016, doi: 10.1016/j.retram.2016.04.006.
- [11] G. E. Friedlaender *et al.*, « Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions », *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 83-A Suppl 1, n° Pt 2, p. S151-158, 2001.
- [12] M. K. Sen et T. Miclau, « Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? », *Injury*, vol. 38 Suppl 1, p. S75-80, mars 2007, doi: 10.1016/j.injury.2007.02.012.
- [13] A. Harrison et V. Alt, « Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for stimulation of bone healing - A narrative review », *Injury*, vol. 52 Suppl 2, p. S91-S96, juin 2021, doi: 10.1016/j.injury.2021.05.002.
- [14] V. Sibanda, F. Anazor, J. Relwani, et B. S. Dhinsa, « Outcomes of the Treatment of Fracture Non-union Using Combined Magnetic Field Bone Growth Stimulation: Experiences From a UK Trauma Unit », *Cureus*, vol. 14, n° 5, p. e25100, mai 2022, doi: 10.7759/cureus.25100.
- [15] J. F. Connolly, R. Guse, J. Tiedeman, et R. Dehne, « Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions », *Clin. Orthop.*, n° 266, p. 259-270, mai 1991.
- [16] P. Hernigou et F. Beaujean, « [Bone marrow in patients with pseudarthrosis. A study of progenitor cells by in vitro cloning] », *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.*, vol. 83, n° 1, p. 33-40, 1997.
- [17] Ph. Hernigou, « Percutaneous Autologous Bone-Marrow Grafting for Nonunions Influence of the Number and Concentration of Progenitor Cells », *J. Bone Jt. Surg. Am.*, vol. 87, n° 7, p. 1430, juill. 2005, doi: 10.2106/JBJS.D.02215.
- [18] L.-R. Le Nail, J. Stanovici, J. Fournier, M. Splingard, J. Domenech, et P. Rosset, « Percutaneous grafting with bone marrow autologous concentrate for open tibia fractures: analysis of forty three cases and literature review », *Int. Orthop.*, vol. 38, n° 9, p. 1845-1853, sept. 2014, doi: 10.1007/s00264-014-2342-x.
- [19] R. B. Gustilo, R. M. Mendoza, et D. N. Williams, « Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures », *J. Trauma*, vol. 24, n° 8, p. 742-746, août 1984, doi: 10.1097/00005373-198408000-00009.
- [20] K. F. Schulz, D. G. Altman, et D. Moher, « CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials », *BMJ*, vol. 340, p. c332, mars 2010,

doi: 10.1136/bmj.c332.

[21] A. Sommer et S. L. Zeger, « On estimating efficacy from clinical trials », *Stat. Med.*, vol. 10, n° 1, p. 45-52, janv. 1991, doi: 10.1002/sim.4780100110.

[22] « Statement on ASA Physical Status Classification System ». Consulté le: 21 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>

[23] H. Sugaya *et al.*, « Percutaneous autologous concentrated bone marrow grafting in the treatment for nonunion », *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*, vol. 24, n° 5, p. 671-678, juill. 2014, doi: 10.1007/s00590-013-1369-9.

[24] M. Scaglione, L. Fabbri, D. Dell'Omo, F. Gambini, et G. Guido, « Long bone nonunions treated with autologous concentrated bone marrow-derived cells combined with dried bone allograft », *Musculoskelet. Surg.*, vol. 98, n° 2, p. 101-106, août 2014, doi: 10.1007/s12306-013-0271-2.

[25] L. Cevolani *et al.*, « Minimally invasive treatment of long bone non-unions with bone marrow concentrate, demineralized bone matrix and platelet-rich fibrin in 38 patients », *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, vol. 15, n° 10, p. 831-840, oct. 2021, doi: 10.1002/term.3231.

[26] H. L. Braly, D. P. O'Connor, et M. R. Brinker, « Percutaneous autologous bone marrow injection in the treatment of distal meta-diaphyseal tibial nonunions and delayed unions », *J. Orthop. Trauma*, vol. 27, n° 9, p. 527-533, sept. 2013, doi: 10.1097/BOT.0b013e31828bf077.

[27] A. K. Singh, S. Shetty, J. J. Saraswathy, et A. Sinha, « Percutaneous autologous bone marrow injections for delayed or non-union of bones », *J. Orthop. Surg. Hong Kong*, vol. 21, n° 1, p. 60-64, avr. 2013, doi: 10.1177/230949901302100116.

[28] R. Bhargava, S. Sankhla, A. Gupta, R. Changani, et K. Gagal, « Percutaneous autologous bone marrow injection in the treatment of delayed or nonunion », *Indian J. Orthop.*, vol. 41, n° 1, p. 67-71, janv. 2007, doi: 10.4103/0019-5413.30529.

[29] A. Goel, S. S. Sangwan, R. C. Siwach, et A. M. Ali, « Percutaneous bone marrow grafting for the treatment of tibial non-union », *Injury*, vol. 36, n° 1, p. 203-206, janv. 2005, doi: 10.1016/j.injury.2004.01.009.

[30] R. C. Siwach, S. S. Sangwan, R. Singh, et A. Goel, « Role of percutaneous bone marrow grafting in delayed unions, non-unions and poor regenerates », *Indian J. Med. Sci.*, vol. 55, n° 6, p. 326-336, juin 2001.

[31] N. K. Garg, S. Gaur, et S. Sharma, « Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture », *Acta Orthop. Scand.*, vol. 64, n° 6, p. 671-672, déc. 1993,

doi: 10.3109/17453679308994595.

[32] M. Bhandari, G. H. Guyatt, M. F. Swiontkowski, et E. H. Schemitsch, « Treatment of open fractures of the shaft of the tibia », *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 83, n° 1, p. 62-68, janv. 2001, doi: 10.1302/0301-620x.83b1.10986.

[33] J. Alsousou, M. Thompson, P. Hulley, A. Noble, et K. Willett, « The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature », *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 91, n° 8, p. 987-996, août 2009, doi: 10.1302/0301-620X.91B8.22546.

[34] M. Lenza, S. de B. Ferraz, D. C. M. Viola, O. F. P. dos Santos, M. Cendoroglo Neto, et M. Ferretti, « Platelet-rich plasma for long bone healing », *Einstein Sao Paulo Braz.*, vol. 11, n° 1, p. 122-127, 2013, doi: 10.1590/s1679-45082013000100023.

[35] M. V. Belthur, J. D. Conway, G. Jindal, A. Ranade, et J. E. Herzenberg, « Bone graft harvest using a new intramedullary system », *Clin. Orthop.*, vol. 466, n° 12, p. 2973-2980, déc. 2008, doi: 10.1007/s11999-008-0538-3.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'P.' followed by a flourish.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

LOUBEYRE Elise

52 pages – 4 tableaux – 2 figures – 12 illustrations

Résumé :

Contexte : Les fractures ouvertes de tibia sont une pathologie fréquente mais qui présentent un taux de complications élevé entraînant des problèmes thérapeutiques et socio-économique. Elles consolident dans un délai de 5 à 10 mois avec un taux de pseudarthrose variant de 1 à 50% selon les séries. L'intervention de référence pour leur prise en charge est l'apport d'autogreffe spongieuse à ciel ouvert. Cependant cette intervention nécessite plusieurs jours d'hospitalisation et comporte un risque infectieux, de douleurs au site de prélèvement, et de diminution du stock osseux.

Objectif : Démontrer que l'injection de moelle osseuse concentrée autologue (IMOCA) en systématique à 1 mois, en complément de la prise en charge initiale standard des fractures ouvertes de tibia, permet de réduire le taux de réintervention à but de consolidation dans les 12 mois post-fracture.

Méthode : Il s'agit d'un essai prospectif randomisée, multicentrique, en ouvert. Les patients inclus présentaient une fracture ouverte de la diaphyse tibiale (tous stades d'ouverture cutanée confondus). La prise en charge initiale des fractures était réalisée selon les habitudes des centres. Les patients étaient randomisés : soit dans le bras expérimental (injection d'IMOCA à un mois de la fracture), soit dans le groupe contrôle (sans injection). Chaque équipe avait la libre gestion de la prise en charge de ses patients et des indications de réintervention.

Résultats : Entre 2008 et 2012, 85 patients pris en charge dans 10 centres ont été randomisés : 43 dans le groupe IMOCA et 42 dans le groupe contrôle. Les populations étaient comparables pour les caractéristiques démographiques et les types de fractures. Six patients (14%) ont nécessité une intervention à but de consolidation dans l'année post fracture dans le groupe IMOCA, contre 9 (21%) dans le groupe contrôle (différence non significative). Le délai de consolidation était comparable entre les deux groupes : 6.2 mois pour le groupe contrôle contre 5.9 mois pour le groupe IMOCA. Il n'est pas retrouvé de différence significative sur le délai de reprise du plein appui : 5.7 mois pour le groupe IMOCA contre 5.8 mois pour le groupe contrôle. Aucune complication relative à l'IMOCA n'a été rapportée.

Conclusion : L'injection de moelle osseuse concentrée autologue à titre préventif dans les fractures ouvertes du tibia à risque de pseudarthrose est une technique présentant peu de risques ; bien que non significatifs notre étude montre des résultats encourageants.

Mots clés : fracture ouverte – tibia – pseudarthrose – injection concentrée moelle autologue.

Jury :

Président : Professeur Julien BERHOUET, Chirurgie orthopédique et traumatologique, Faculté de Médecine – Tours

Directeur : Dr Louis-Romée LE NAIL, Chirurgie orthopédique et traumatologique, PH, CHU – Tours

Membres :

Professeur Thierry ODENT, Chirurgie orthopédique et traumatologique pédiatrique, Faculté de Médecine - Tours

Dr Geoffroy DUBOIS DE MONT-MARIN, Chirurgie orthopédique et traumatologique, PH, CHU – Tours

Date de soutenance : 28/06/2024