

Traitement de l'ostéonécrose de la tête fémorale par implantation de moelle autologue

Stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head

N. Biltiau¹, J.-P. Hauzeur¹, M. Toungouz² et V. Gangji¹

¹Service de Rhumatologie, Médecine Physique et Réadaptation,

²Unité de Thérapie Cellulaire et Moléculaire, Hôpital Erasme

RESUME

L'ostéonécrose de la tête fémorale est une affection caractérisée par la survenue d'une zone de nécrose ostéomédullaire au niveau de l'épiphyse, pouvant évoluer vers le collapsus et l'arthrose, avec pour conséquence la nécessité d'un remplacement prothétique. Une des hypothèses physiopathogéniques actuelles est une anomalie des cellules souches mésenchymateuses, précurseurs de la lignée ostéoblastique. L'implantation dans la zone de nécrose de moelle osseuse contenant des précurseurs ostéogéniques, pourrait donc être une nouvelle approche thérapeutique.

Nous avons étudié dans une étude contrôlée en double aveugle l'efficacité de l'implantation de moelle sur la symptomatologie douloureuse et la progression de la maladie chez 13 patients présentant une ostéonécrose de stade 1 ou 2. Les hanches ont été traitées de façon alternée soit par forage seul, soit par forage associé à une greffe de moelle. Après 24 mois, il y avait une réduction significative de la douleur et une amélioration de la symptomatologie clinique. Au terme de l'étude, 5 hanches sur 8 dans le groupe contrôle ont évolué vers le stade 3, et seulement une hanche sur 10 dans le groupe traité par greffe de moelle.

L'implantation de moelle semble donc être un traitement efficace de l'ostéonécrose au stade précoce.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 26-30

ABSTRACT

Aseptic non traumatic osteonecrosis of the femoral head is a painful disorder of the hip that can lead to femoral head collapse, osteoarthritis and the need of total hip replacement. Since osteonecrosis may be a disease of mesenchymal or bone cells, the possibility has been raised that bone marrow containing osteogenic precursors could be implanted into the necrotic region. Therefore we studied in a prospective and controlled trial the efficacy of bone marrow implantation on symptoms and progression of the osteonecrosis. We studied 13 patients with stage 1 or 2 osteonecrosis. The hips were allocated to either core decompression or bone marrow grafting. After 24 months, there was a significant reduction of pain and in joints symptoms. At 24 months, 5 of the 8 hips had deteriorated to the stage 3 in the control group whereas only one had deteriorated to this later stage in the bone marrow grafted group.

Implantation of bone marrow appears to be an effective treatment for early stages of osteonecrosis.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 26-30

Key words : osteonecrosis, stem cells, bone marrow

INTRODUCTION

L'ostéonécrose (ON) de la tête fémorale est une affection caractérisée par la survenue d'une zone de nécrose ostéomédullaire au niveau de l'épiphyse,

évoluant vers le collapsus articulaire et conduisant à la destruction de l'articulation. Dans nos populations, les facteurs étiologiques associés sont le plus souvent la corticothérapie et l'alcoolisme.

La physiopathogénie de l'ON est encore mal connue. Les hypothèses vasculaires avec interruption du flux artériel, capillaire ou des sinusoides intra-osseux ou les hypothèses emboliques et de fragilisation osseuse ne permettent pas d'expliquer l'ensemble du tableau allant de l'apparition de la lésion de nécrose à sa progression vers la fracture. Celle-ci se caractérise par une dissection partant de la périphérie à la jonction de la zone de revascularisation et du séquestre pour se propager au sein de la zone de nécrose en voie de revascularisation¹. Des études comme celle de Johnson *et al.* suggèrent l'intervention d'autres éléments, puisque la revascularisation des têtes fémorales nécrotiques provoque leur effondrement, à l'inverse des têtes fémorales non revascularisées².

Par ailleurs, dans l'ON, la réponse ostéoblastique semble inadéquate. En effet, contrairement aux lésions fracturaires normales où la réaction ostéoblastique explose pour former le cal osseux très rapidement, dans l'ON, la réaction ostéoblastique est peu active et lente³. Hernigou *et al.*^{4,5} ont montré que dans l'ON, le nombre de cellules souches mésenchymateuses est diminué chez les patients souffrant d'ON induite par l'alcool ou les glucocorticoïdes. Weinstein *et al.* retrouvent aussi un plus grand nombre d'ostéocytes entrant en apoptose au niveau du fémur proximal de ces patients⁶.

En outre, Gangji *et al.* ont montré que la prolifération ostéoblastique était ralentie au niveau de la région intertrochantérienne des patients présentant une ON, en comparaison avec des patients atteints de coxarthrose⁷.

Il existe différents traitements de l'ON de la tête fémorale, tels que la décharge articulaire, le forage^{8,9}, le greffon osseux, l'ostéotomie ou la prothèse totale de hanche (PTH). Aucun à ce jour n'a pu démontrer clairement une efficacité sur la progression de la lésion vers le stade fracturaire.

Le traitement par greffe de moelle a été rapporté la première fois chez une patiente présentant une ON de la tête humérale due à une drépanocytose¹⁰. Sur base des ces données de la littérature, nous avons débuté une étude pilote visant à démontrer l'efficacité de l'implantation de moelle dans la zone de nécrose et dont nous présentons ici les résultats à 24 mois¹¹.

PATIENTS ET METHODES

Patients

13 patients (6 femmes et 7 hommes), soit 18 hanches, ont participé à cette étude. Les patients éligibles présentaient une ON de la tête fémorale de stade 1 ou 2 selon la classification de l'Association *Research Circulation Osseous* (ARCO)¹². Deux hanches montraient une ON de stade 1 et 16 hanches une ON de stade 2.

Chez 10 patients (14 hanches), l'ON était cortico-

induite, un patient (2 hanches) présentait une ON sur alcoolisme et un patient (2 hanches), une ON idiopathique.

Les sujets ont bénéficié de manière alternée soit du forage, soit du forage associé à la greffe de moelle. Les objectifs primaires étaient la sécurité, l'amélioration des symptômes cliniques et la progression de la maladie.

Prélèvement de la moelle

Sous anesthésie générale, une aiguille d'aspiration est introduite à la main au niveau des crêtes iliaques antérieures (Figure 1). La moelle est ensuite aspirée à l'aide de seringues rincées avec une solution tampon contenant 400 ml de tampon phosphate (*Nexell Therapeutics, Inc.*), 25.000 U d'héparine (*Braun Medical*) et 100 ml d'albumine humaine (Croix Rouge de Belgique) pour empêcher la coagulation de la moelle. Le contenu de chaque seringue est ensuite versé dans une poche de récolte (R4R 2107, *Baxter Health Care*) jusqu'à l'obtention d'un volume final de 400 ml de moelle. Celle-ci est ensuite amenée à l'unité de thérapie cellulaire et moléculaire.

Entre-temps, on réalise le forage biopsique.

Technique du forage biopsique (Figure 2)

On effectue une incision de 5 mm au niveau de la peau et du fascia à la hauteur du grand trochanter. Une tréphine de 3 mm est ensuite introduite à la main sous contrôle radioscopique à travers le trochanter, le col et la tête jusque dans la zone de nécrose. L'extrémité de la tréphine est placée à 2-3 mm du cartilage¹³.

Technique d'implantation de moelle

A l'unité de thérapie cellulaire et moléculaire, la moelle est filtrée pour éliminer les débris cellulaires, graisseux et osseux et est ensuite récoltée dans un sac stérile. Les cellules mononuclées sont ensuite

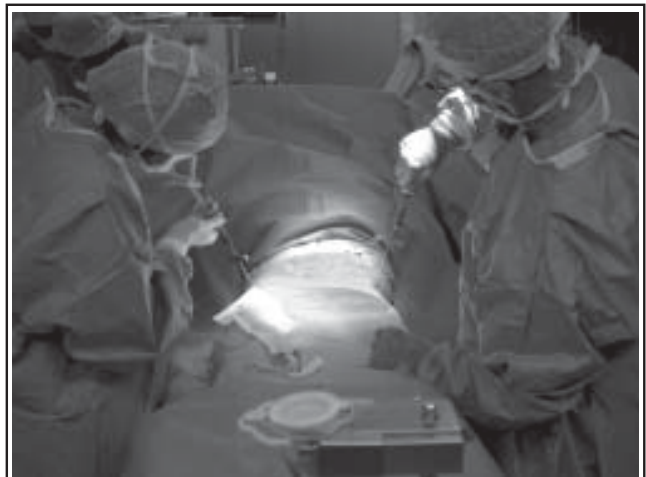


Figure 1 : Le prélèvement de moelle se fait par une aspiration au niveau des crêtes iliaques antérieures.

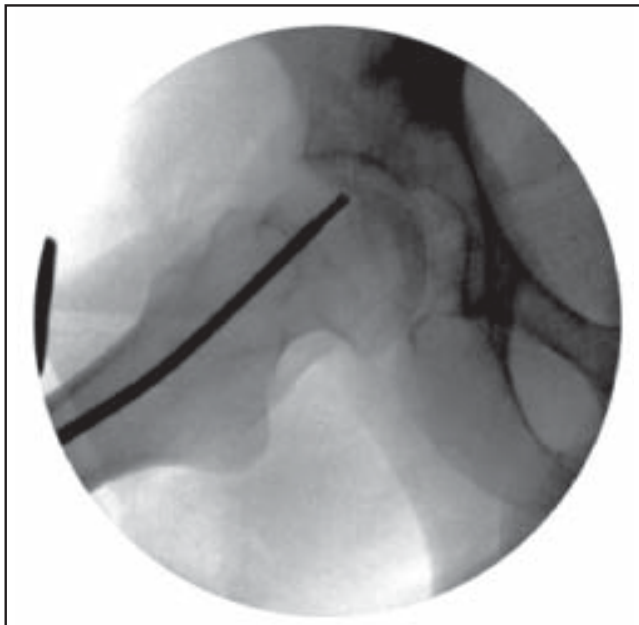


Figure 2 : Radiographie de profil de la hanche en peropératoire. Une tréphine de 3 mm de diamètre est introduite à la main sous contrôle radioscopique à travers le grand trochanter jusque dans la région antéro-supérieure de la tête fémorale. L'extrémité de la tréphine étant placée à 3 mm du cartilage, la moelle concentrée est injectée à travers la tréphine dans la zone nécrotique.

séparées en utilisant un séparateur de cellules COBE (777006-300, COBE Laboratories) et concentrées pour obtenir un volume final de 50 ml comprenant $29,0 \pm 2,2$ % de lymphocytes, 4 ± 1 % de monocytes et $6,0 \pm 1,3$ % de cellules myéloïdes.

Des cultures bactériologiques et fongiques sont réalisées comme contrôles de qualité.

Les 50 ml de moelle concentrée sont finalement injectés via le trocart au niveau de la zone de nécrose.

Evaluation des patients

Les patients ont été évalués avant l'intervention ainsi qu'à 3, 6, 12 et 24 mois en postopératoire. Les outils utilisés pour apprécier la symptomatologie clinique étaient l'échelle visuelle analogique¹⁴ pour la douleur ressentie, l'indice algo-fonctionnel de Lequesne¹⁵ pour la sévérité de la maladie et le score de WOMAC¹⁶ pour la capacité fonctionnelle des patients. La progression de la nécrose a été évaluée aux différents temps par des examens radiographiques et le volume des lésions par des IRM (coupes coronales de 3 mm en pondération T1). Ces examens techniques ont été réalisés par un radiologue indépendant.

Analyse statistique

L'évaluation des modifications, au cours du temps, de la douleur (EVA), de l'indice de Lequesne et du score de WOMAC a été réalisée grâce au test non paramétrique de Friedman. La comparaison des valeurs (EVA, Lequesne et WOMAC) préopératoires avec les

valeurs à 3, 6, 12 et 24 mois a été effectuée grâce au test de Wilcoxon pour échantillons appariés. La comparaison entre les deux groupes concernant la progression vers le stade de la fracture sous-chondrale (stade 3) a été étudiée par une analyse de survie de Kaplan-Meier. Enfin, le taux de survie de la hanche, correspondant à la durée entre le moment d'inclusion et le *end point* (c'est-à-dire la fracture sous-chondrale) a été comparé entre les deux groupes en utilisant le *log rank test*.

RESULTATS

Après 24 mois de suivi, il y avait une réduction significative de la douleur ($p = 0.021$) dans le groupe traité par greffe de moelle. Le score moyen sur l'échelle visuelle analogique est passé de $37,8 \pm 8,4$ mm au temps 0 à $15,1 \pm 7,3$ mm à 3 mois ($p = 0.013$), $18,5 \pm 6,2$ mm à 6 mois ($p = 0.017$), $23,4 \pm 6,7$ mm à 12 mois ($p = 0.066$), et $16,3 \pm 6,8$ mm à 24 mois ($p = 0.017$) (Figure 3). De même, la symptomatologie articulaire a également diminué de façon significative à 24 mois (Lequesne, $p = 0.001$; WOMAC, $p = 0.013$) dans le groupe ayant bénéficié de la greffe de moelle. L'indice de Lequesne a ainsi diminué de $7,7 \pm 1,5$ au temps 0 à $3,6 \pm 1,3$ ($p = 0.011$), $3,0 \pm 1,1$ ($p = 0.007$), $2,6 \pm 1,1$ ($p = 0.008$) et $2,2 \pm 1$ ($p = 0.012$), respectivement à 3, 6, 12 et 24 mois (Figure 4). Il en est de même pour le score de WOMAC qui a diminué de 30 ± 5 au temps 0, à 13 ± 6 ($p = 0.011$), 18 ± 7 ($p = 0.059$), 12 ± 5 ($p = 0.009$) et 12 ± 5 ($p = 0.013$) à 3, 6, 12 et 24 mois (Figure 5).

En revanche, le groupe contrôle ne montrait pas de réduction significative de la douleur ($p = 0.646$) ni de la symptomatologie articulaire (Lequesne, $p = 0.609$; WOMAC, $p = 0.142$) à 24 mois.

Après 24 mois, 5 hanches sur 8 dans le groupe contrôle (62,5 %) et seulement 1 hanche sur 10 dans le groupe greffe de moelle (10 %) ont progressé vers le stade 3 (stade de la fracture sous-chondrale). Les analyses de survie (passage ou non vers le stade fracturaire) ont montré une différence significative à 12 et 24 mois ($p = 0.038$ et $p = 0.016$) entre les

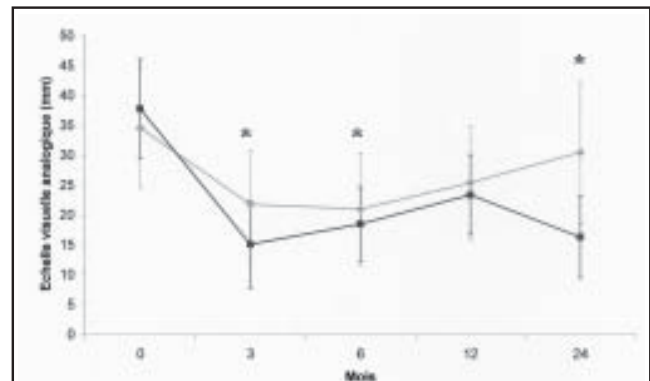


Figure 3 : Diminution de la douleur au fil du temps. Les patients du groupe traité par greffe de moelle (—) ont présenté une amélioration significative (* $p < 0.05$) de la symptomatologie douloureuse par rapport au groupe contrôle (---).

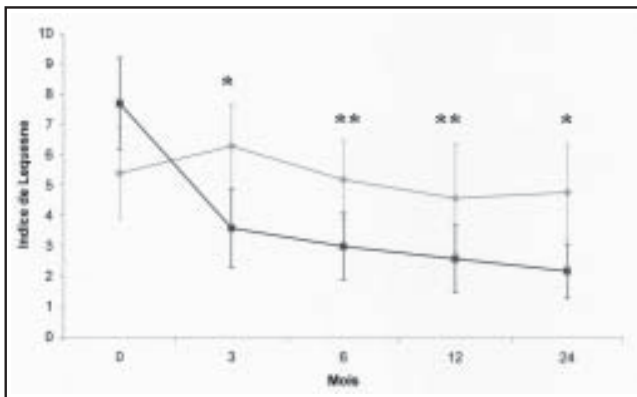


Figure 4 : Evolution de l'indice de Lequesne au fil du temps. Diminution significative (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$) de la sévérité de la maladie dans le groupe traité par greffe de moelle (—) par rapport au groupe contrôle (---).

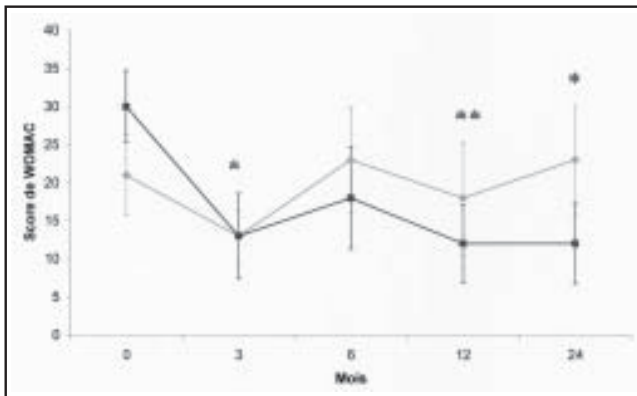


Figure 5 : Evolution du score de WOMAC au fil du temps. Amélioration significative (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$) de la capacité fonctionnelle des patients du groupe traité par greffe de moelle (—) par rapport au groupe contrôle (---).

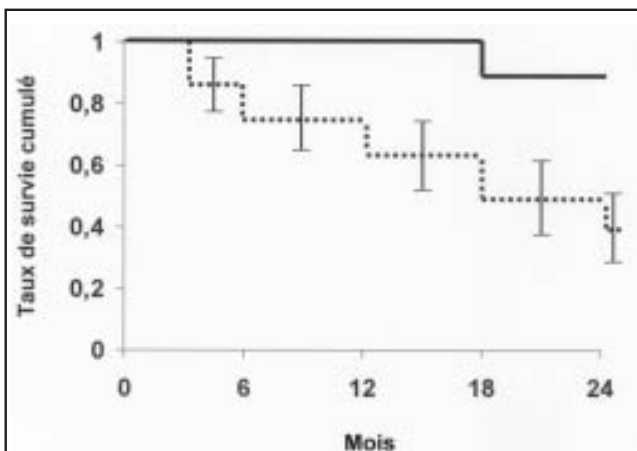


Figure 6 : Le taux de survie de la hanche, correspondant à la durée entre le moment d'inclusion et la fracture sous chondrale (stade 3), a été comparé entre les patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle (—) et les patients du groupe contrôle (...). L'analyse de survie de Kaplan-Meier montre une différence significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes, en faveur du groupe traité par implantation de moelle.

deux groupes en faveur du groupe traité par l'implantation de moelle (Figure 6).

Seuls deux patients dans le groupe contrôle ont bénéficié de la mise en place d'une PTH à 24 mois.

L'implantation de moelle a permis une réduction de 35 % du volume de la lésion de nécrose 24 mois après le traitement ($p = 0.001$), à l'inverse du groupe traité par forage seul où le volume de la lésion a augmenté au fil du temps, passant de $16,7 \pm 4,6$ % au temps 0 à $20,6 \pm 4,1$ % à 24 mois ($p = 0.036$).

Le traitement par implantation de moelle autologue n'a pas engendré d'effets secondaires importants. Ceux-ci se limitaient à la présence d'une douleur ou d'un hématome au niveau du site de prélèvement. Dans un cas, la présence d'un staphylocoque à coagulase négative a été objectivée dans la culture de moelle. Le patient n'a présenté aucun symptôme mais a tout de même bénéficié d'une antibiothérapie préventive.

DISCUSSION

Cette étude a permis de démontrer l'efficacité de l'implantation de moelle concentrée dans le traitement des stades précoces d'ON de la tête fémorale, tant sur la douleur et la symptomatologie articulaire que sur l'évolution de la maladie vers le stade fracturaire (stade 3). Hernigou *et al.*¹⁷ ont rapporté des résultats similaires dans une étude prospective effectuée sur 189 hanches, dont 116 patients traités par forage et implantation de moelle. Les patients étaient suivis 7 ans en moyenne (5-11 ans). Dans cette étude, les facteurs étiologiques étaient la corticothérapie pour 16 % des hanches, l'alcoolisme pour 30 % et la drépanocytose pour 34 %, la transplantation d'organe pour 11 %, idiopathique pour 5 % et d'étiologies diverses pour 4 %. Les patients ont été traités en utilisant la même technique que celle décrite dans cet article.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la quantité et l'activité des cellules souches mésenchymateuses ainsi que l'activité ostéoblastique sont plus faibles dans l'ON de la tête fémorale. Ceci expliquerait l'incapacité de l'os à faire face à l'important *turn-over* osseux présent dans les phases précoces de la maladie. Cette hypothèse physiopathogénique pourrait expliquer l'apparition de la lésion, son irréversibilité et la progression vers le stade de la fracture sous-chondrale. L'efficacité du traitement par implantation de moelle pourrait donc être expliquée par l'injection de cellules souches mésenchymateuses à potentialité ostéogénique. En effet, nous avons montré que le volume de nécrose diminuait de 35 % chez les patients ayant bénéficié d'une implantation de moelle tandis que ce volume augmentait de 23 % dans le groupe contrôle. Ceci suggère donc une réversibilité des lésions par réparation osseuse.

L'autre hypothèse serait qu'un apport au sein de la lésion en cellules souches endothéliales et en facteurs de croissance angiogénique permettrait d'améliorer l'angiogenèse et, par conséquent,

l'ostéogénèse¹⁸. D'autres études ont en effet démontré le potentiel angiogénique de l'implantation de moelle chez des patients présentant une artérite de membres inférieurs¹⁷ ou un infarctus du myocarde^{18,19}. L'injection de cellules de moelle en intracardiaque ou en intracoronarien a permis de réduire la taille de la lésion cardiaque infarctée. De la même manière, l'injection intramusculaire dans le quadriceps a permis d'améliorer l'angiogénèse et la fonction du membre inférieur atteint d'artérite.

Conclusion

L'implantation de moelle dans la zone de nécrose pourrait être une nouvelle approche thérapeutique qui devrait modifier la prise en charge de l'ON de la tête fémorale. Cependant, ces résultats encourageants devraient encore être confirmés par des études multicentriques incluant un plus grand nombre de patients.

BIBLIOGRAPHIE

- Glimcher MJ, Kenzora JE : The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological sequelae ; comments on treatment. Clin Orthop 1979 ; 140 : 273-312
- Johnson JT, Crothers O : Revascularization of the femoral head. A clinical and experimental study. Clin Orthop 1976 ; 114 : 364-73
- Hauzeur JP, Pasteels JL, Orloff S : Bilateral non-traumatic aseptic osteonecrosis in the femoral head. An experimental study of incidence. J Bone Joint Surg Am 1987 ; 69 : 1221-5
- Hernigou P, Beaujean F : Abnormalities in the bone marrow of the iliac crest in patients who have osteonecrosis secondary to corticosteroid therapy or alcohol abuse. J Bone Joint Surg Am 1997 ; 79 : 1047-53
- Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC : Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. J Bone Joint Surg Br 1999 ; 81 : 349-55
- Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC : Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 2907-12
- Gangji V, Hauzeur JP, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Egrise D : Abnormalities in the replicative capacity of osteoblastic cells in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. J Rheumatol 2003 ; 30 : 348-51
- Neumayr LD, Aguilar C, Earles AN *et al.* : Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment. J Bone Joint Surg Am 2006 ; 88 : 2573-82
- Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K : Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. Clin Orthop Relat Res 1991 ; 268 : 140-51
- Hernigou P, Bernaudin F, Reinert P, Kuentz M, Vernant JP : Bone-marrow transplantation in sickle-cell disease. Effect on osteonecrosis : a case report with a four-year follow-up. J Bone Joint Surg Am 1997 ; 79 : 1726-30
- Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M : Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. J Bone Joint Surg Am 2004 ; 86 : 1153-60
- ARCO (Association Research Circulation Osseous) : Committee on Terminology and Classification. ARCO News. 1992 ; 4 : 41-6
- Hauzeur JP, Orloff S, Taverne-Verbanck J, Pasteels JL : Diagnosis of aseptic osteonecrosis of the femoral head by percutaneous transtrochanterian needle biopsy. Clin Rheumatol 1986 ; 5 : 346-58
- Frank AJ, Moll JM, Hort JF : A comparison of three ways of measuring pain. Rheumatol Rehabil 1982 ; 21 : 211-7
- Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P : Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. Scand J Rheumatol Suppl 1987 ; 65 : 85-9
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW : Validation study of WOMAC : a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 1988 ; 15 : 1833-40
- Hernigou P, Beaujean F : Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clin Orthop Relat Res 2005 ; 405 : 14-23
- Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T *et al.* : Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells : a pilot study and a randomised controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 427-35
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T *et al.* : Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. Circulation 2002 ; 106 : 1913-8
- Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP : Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. Lancet 2003 ; 361 : 47-9

Correspondance et tirés à part :

V. GANGJI
Hôpital Erasme
Service de Rhumatologie, Médecine Physique
et Réadaptation
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : valerie.gangji@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 5 avril 2007 ; accepté dans sa version définitive le 13 décembre 2007.