

Injection autologue de cellules souches pour le traitement de l'ostéonécrose de la tête fémorale chez l'enfant

30 avril 2021

Sylvain L'Espérance, Ph.D., Alice Nourissat, M.D., Ph.D., Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

Mise en garde : Le présent document est un produit d'évaluation rapide rédigé en réponse à une demande du Comité d'introduction des pratiques innovantes (CIPI) du CHU de Québec-Université Laval. Il a été déposé pour information au CIPI lors de la réunion du 12 mai 2021, au Comité d'amélioration de la pertinence clinique lors de la réunion du 31 mai 2021 et au Conseil scientifique de l'UETMIS lors de la réunion du 1^{er} juin 2021. Les constats qui s'en dégagent sont basés sur une recension de la documentation scientifique, qui en raison de la méthodologie appliquée, pourrait dans certaines situations ne pas représenter l'ensemble des connaissances actuellement disponibles sur le sujet.

1. INTRODUCTION

L'ostéonécrose de la tête fémorale (ONTF) aussi appelée nécrose avasculaire de la tête fémorale est une maladie grave et invalidante dans laquelle les lésions osseuses nécrotiques évoluent généralement vers un effondrement de la tête du fémur et une arthrose symptomatique de la hanche [1]. Cette pathologie est caractérisée par la mort des cellules osseuses suite à une altération du flux sanguin vers l'os de la tête fémorale [2]. Plusieurs facteurs de risque ont été décrits incluant notamment les lésions traumatiques (fracture déplacée du col du fémur, luxation de la hanche), l'utilisation chronique de glucocorticoïdes, certaines coagulopathies et l'alcoolisme [3]. La maladie de Legg-Calvé-Perthes ou ostéonécrose idiopathique de la tête fémorale est la cause la plus fréquente chez l'enfant. Généralement aiguë et localisée, les complications à long terme sont rares chez le jeune enfant en raison du haut taux de régénération de l'os. Dans ce contexte le traitement est généralement conservateur ou non chirurgical. Toutefois, le risque de complications augmente avec l'âge de l'enfant [4, 5]. Certains auteurs estiment qu'après l'âge de 12 ans, l'évolution serait plus similaire à l'ONTF de l'adulte [5]. Ainsi, le terme ostéonécrose juvénile idiopathique a été proposé pour distinguer ce groupe d'âge des enfants plus jeunes avec une maladie de Legg-Calvé-Perthes et des adultes avec une ONTF [6]. Une des différences est que la tête fémorale chez les enfants plus âgés ne se reconstitue pas aussi rapidement que chez le jeune enfant. La capacité de remodelage de la tête fémorale et de l'acetabulum est également plus faible. L'ostéonécrose juvénile, même si rare, a un taux d'incidence de complications à long terme élevé mais le pronostic serait un peu plus favorable que chez l'adulte [7, 8]. Les autres causes d'ONTF chez l'enfant sont les hémopathies malignes, la chimiothérapie, les traitements par corticostéroïdes à hautes doses, les hémoglobinopathies et la drépanocytose. Avec l'amélioration de la prise en charge de la leucémie lymphoïde aiguë au cours des dernières années, le nombre d'ostéonécroses de la tête fémorale et d'autres articulations reliées à la toxicité des traitements (p. ex. : dexaméthasone et asparaginase) serait en augmentation de 1 à 19 % [9-11].

Lors du diagnostic, les patients atteints d'ONTF présentent habituellement une douleur progressive au niveau de l'aîne pouvant irradier vers le genou ou la fesse et une limitation fonctionnelle de la hanche avec boiterie à la marche [12]. La progression de la maladie mène vers une détérioration structurelle de l'os, l'effondrement de la tête fémorale et un dysfonctionnement de l'articulation de la hanche pouvant nécessiter, ultimement, une prothèse totale de hanche. De nombreuses classifications de l'ONTF ont été décrites dans la littérature afin de déterminer le pronostic et donner une orientation dans le choix du traitement. Les classifications les plus couramment utilisées sont celles de Ficat et Arlet ou de Steinberg, mais la méthode de stratification de l'Association Research Circulation Osseous (ARCO) serait la plus souvent recommandée [13]. Avec cette classification de l'ONTF, la maladie est classée selon quatre stades en s'appuyant sur l'évaluation clinique des symptômes et les résultats des examens de l'articulation effectués en imagerie médicale (p. ex. : imagerie par résonance magnétique (IRM), radiographie standard). Les stades ARCO 1 et 2 sont généralement associés à un stade précoce de la maladie.

Le traitement initial de l'ONTF inclut la prise d'antalgiques, la mise en décharge de l'articulation, des interventions de physiothérapie et l'interruption éventuelle des corticostéroïdes en cas de prise au long cours. Quand le traitement conservateur demeure insuffisant, le recours à une intervention chirurgicale pourrait permettre de diminuer la douleur et améliorer la mobilité. Les traitements chirurgicaux proposés visent à éviter l'effondrement de l'articulation et prévenir l'apparition d'une ostéoarthrose de la hanche (p. ex. : décompression par forage, acétabuloplastie, ostéostomie). La décompression par forage est la procédure la plus largement reconnue pour le traitement des stades précoces [2], notamment en présence d'une zone nécrotique couvrant 15 à 30 % de la tête fémorale [14]. Elle vise à réduire la pression intraosseuse afin de diminuer la congestion veineuse et encourager la revascularisation de l'os [6]. Elle est effectuée par l'insertion de tréphines jusqu'au niveau de la partie atteinte de l'os afin d'en retirer le tissu nécrosé [6]. Toutefois, les résultats ne sont pas toujours satisfaisants. Le succès clinique global lié à cette intervention serait estimé à 63,5 % et le taux de conversion en arthroplastie de la hanche à 33 % [15].

Le maintien d'un support structural dans la zone de décompression pendant le processus de revascularisation pourrait aider à prévenir une altération du cartilage articulaire. L'ajout de greffes osseuses comme traitement adjuvant a été rapporté par plusieurs centres [16]. Différentes méthodes de substitution de l'os nécrosé ont été utilisées après la décompression par forage (greffe osseuse allogénique ou autologue, matériel synthétique). En 2002, Hernigou *et al.* ont été parmi les premiers chercheurs à émettre l'hypothèse que l'injection de cellules souches de la moelle osseuse lors d'interventions de décompression par forage pouvait être bénéfique pour le traitement des patients atteints d'ONTF [17]. Depuis, plusieurs autres équipes de recherche dans le monde ont également évalué cette hypothèse. Les cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse sont définies comme des cellules auto-renouvelables et multipotentes ayant la capacité de se différencier en de multiples types cellulaires notamment en ostéocytes, en chondrocytes, en adipocytes, en hépatocytes, en myocytes, en neurones ou en cardiomyocytes [18, 19]. L'injection de cellules souches dans la zone nécrotique dans le cadre d'une intervention de décompression par forage aurait le potentiel d'améliorer la régénérescence tissulaire de la zone atteinte, de promouvoir l'ostéogenèse et la néovascularisation [20, 21]. Cependant, un des obstacles principaux à l'utilisation des cellules souches de la moelle osseuse est la faible quantité de cellules souches mésenchymateuses progénitrices présentes dans les prélèvements de moelle osseuse [22]. En effet, il a été estimé que la proportion de cellules nucléées dans la moelle osseuse varie de 0,001 % à 0,02 % [22]. Afin de pouvoir potentialiser l'utilisation des cellules souches de la moelle osseuse, plusieurs compagnies ont développé des dispositifs médicaux permettant de concentrer le contenu des prélèvements de moelle osseuse par centrifugation. Ces dispositifs sont composés généralement d'un système de prélèvement de la moelle osseuse et d'un tube de prélèvement spécialisé permettant de séparer les différents constituants de la moelle osseuse une fois le prélèvement centrifugé. Par exemple, le système commercialisé par la compagnie Zimmer Biomet (BioCue® *Blood and Bone Marrow Aspirate concentration system*) permet de concentrer les cellules souches des autres constituants de la moelle osseuse (Figure 1).

Figure 1 : Exemple de dispositif permettant la concentration du contenu d'un prélèvement de la moelle osseuse



Images tirées du prospectus de vente du système BioCUE® *Blood and Bone Marrow Aspirate (BBMA)*
Concentration System de la compagnie Zimmer Biomet

Selon des études réalisées en laboratoire, ces différents dispositifs auraient la capacité d'augmenter la concentration en cellules souches progénitrices de 1,6 à 5 fois [23, 24]. Les caractéristiques techniques et les paramètres de configuration des systèmes existants étant très différents, il peut être difficile de comparer leur capacité de concentration des cellules souches progénitrices de la moelle osseuse mais certains dispositifs pourraient être plus performants que d'autres selon le contexte d'utilisation [24, 25]. Toutefois les types cellulaires concentrés varient d'un dispositif à l'autre [22]. À cet effet, certains systèmes de prélèvement sont meilleurs pour concentrer les fibroblastes pouvant former des colonies (CFU-F) ou les cellules CD34 positives alors que d'autres permettent plus spécifiquement de concentrer des plaquettes ou des globules blancs [22].

Entre le 1^{er} avril 2018 et le 31 mars 2021, 170 adultes et 38 enfants ont été suivis au CHU de Québec-Université Laval (ci-après CHU de Québec) pour une ostéonécrose de la tête fémorale (Tableau 1). Durant cette même période, 143 adultes et 17 enfants ont subi une intervention de réparation de l'articulation de la hanche pouvant inclure, entre autres, une décompression de la tête fémorale (code d'intervention 1.VA.80¹).

Tableau 1 : Volume annuel de patients suivis au CHU de Québec pour une ostéonécrose de la tête fémorale, années financières 2018-2019 à 2020-2021

	n patients (n d'interventions codifiées 1.VA.80 : décompression de la tête fémorale)			
	2018-2019	2019-2020	2020-2021	Total
Enfants¹	9 (2)	13 (6)	16 (9)	38 (17)
Adultes	47 (57)	64 (49)	46 (37)	170 (143)
Total	49 (59)	68 (54)	53 (44)	185 (157)

N : nombre

Source : Med-Echo

¹Inclut les enfants atteints de la maladie de Legg-Calvé-Perthes et d'ostéonécrose idiopathique juvénile

Quatre systèmes BioCUE® de la compagnie Zimmer Biomet (GRM : 32076) ont été achetés en 2020-2021 pour une utilisation en pédiatrie au bloc opératoire du CHUL. Le coût d'achat total s'élevait à environ 5 285 \$ soit 1 321 \$ à l'unité. Le système BioCUE® pour l'injection autologue de cellules souches de la moelle osseuse a été utilisé lors du traitement chirurgical d'une ONTF chez trois enfants au CHUL (Annexe 1). Une description sommaire des trois cas est présentée au tableau 2. Chez les adultes, aucun patient avec une ONTF n'aurait été traité par décompression de la tête fémorale combinée à une thérapie par injection de cellules souches.

Tableau 2 : Description sommaire de trois cas d'injection autologue de cellules souches combinée à une décompression par forage pour le traitement de l'ONTF effectuée chez des enfants au CHUL en 2020-2021

Cas	Sexe	Âge	Diagnostic	Date de la chirurgie	Type de chirurgie
1*	M	10	Legg-Calvé-Perthes droit	Août 2020	- Décompression par forage de la tête fémorale + injection autologue de moelle osseuse avec BioCUE® - Épiphysiodésis du grand trochanter - Ostéotomie de varisation - Allongement du muscle abducteur
2*	M	13	Nécrose idiopathique juvénile tête fémorale droite (Legg-Calvé-Perthes)	Novembre 2020	- Décompression par forage de la tête fémorale + injection autologue de moelle osseuse avec BioCUE® - Allongement du muscle abducteur - Arthrographie de la hanche
3	F	15	ONTF bilatérale secondaire à l'administration de corticostéroïdes pour le traitement d'une leucémie lymphoblastique aiguë	Décembre 2020** Février 2021	- Décompression par forage de la tête fémorale droite + injection autologue de moelle osseuse avec BioCUE® - ROFI du fragment ostéochondral - Ostéochondroplastie du col fémoral - Décompression par forage de la tête fémorale gauche + injection autologue de moelle osseuse (système BioCUE® non utilisé) - Ostéochondroplastie

M : Masculin F : Féminin ; ROFI : Réduction Ouverte avec Fixation Interne

* Représentant de la compagnie Zimmer Biomet présent en salle d'opération

** Au suivi médical effectué à un mois, les douleurs au niveau de la hanche droite étaient complètement résolues.

¹ Le code d'intervention 1.VA.80 inclut l'arthroplastie de la hanche, la capsulorraphie de l'articulation de la hanche, la décompression centrale de la tête fémorale, la greffe osseuse au niveau de la tête fémorale, l'ostéotomie/énarthrose de la hanche, l'ostéotomie de la tête ou col du fémur ou la revascularisation de la tête du fémur.

À l'automne 2020, une demande a été formulée au Comité d'introduction des pratiques innovantes (CIPI) par des orthopédistes pédiatriques visant l'introduction de systèmes de concentration des composantes de la moelle osseuse pour l'injection autologue de cellules souches lors de la réalisation d'une intervention de décompression par forage chez les enfants et adolescents atteints d'une ONTF. Ainsi, afin de soutenir les travaux du CIPI, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec a été sollicitée pour réaliser une revue sommaire de la littérature portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'injection de cellules souches de la moelle osseuse lors de la réalisation d'une intervention de décompression par forage pour le traitement des ostéonécroses de la tête fémorale chez la clientèle pédiatrique.

2. MÉTHODOLOGIE

Une revue sommaire de la littérature a été réalisée dans diverses bases de données indexées (PubMed, Embase) de même que dans plusieurs sites Internet d'associations professionnelles et de sociétés savantes². L'objectif principal de la recherche documentaire était d'identifier, dans un premier temps, des guides de pratique clinique, des revues systématiques et des études originales portant sur l'efficacité, l'innocuité ou les coûts relatifs à l'injection autologue de cellules souches combinée à une intervention de décompression par forage pour le traitement de l'ONTF en pédiatrie. Toutefois, étant donné le très faible nombre de documents disponibles, la recherche documentaire s'est élargie chez la clientèle adulte. Seuls les documents publiés depuis le début des bases de données indexées jusqu'au 15 janvier 2021, en langue française ou anglaise, ont été considérés. L'identification et la sélection des études, l'évaluation de la qualité méthodologique ainsi que l'extraction des données ont été réalisées par un évaluateur (S. L.) et révisées par un évaluateur (A. N.). La qualité méthodologique a été réalisée à l'aide des grilles R-AMSTAR. Les indicateurs d'intérêt retenus pour la recherche documentaire sont le niveau de douleur post-traitement évaluée à l'aide d'échelles visuelles analogues, le niveau de capacité fonctionnelle post-traitement évaluée à l'aide de l'échelle *Harris Hip Score*³ (HSS), le volume de la zone nécrotique post-traitement, le taux d'effondrement de la tête fémorale, la progression de la maladie et le recours à une arthroplastie totale de la hanche.

3. RÉSULTATS

3.1 Recherche sommaire de la littérature

La recherche documentaire dans les bases de données indexées ainsi que dans la littérature grise a permis d'identifier un rapport rapide d'évaluation des technologies de la santé [26] et une série de cas [27] portant spécifiquement sur l'injection de cellules souches de la moelle osseuse lors d'une décompression par forage pour le traitement de l'ONTF chez l'enfant ou l'adolescent. Aucun protocole d'étude en cours concernant l'injection de cellules souches de la moelle osseuse pour le traitement d'ONTF n'a été recensé pour cette clientèle. La recherche documentaire élargie à la clientèle adulte a permis de recenser neuf revues systématiques [19, 28-36]. Après analyse de l'exhaustivité des données et de la qualité méthodologique, trois revues systématiques avec méta-analyse portant sur l'injection de cellules souches de la moelle osseuse en combinaison avec une intervention de décompression par forage pour le traitement de l'ONTF chez l'adulte ont été retenues dans le cadre de cette revue sommaire de la littérature [28-30]. Aucun guide de pratique clinique n'a été recensé.

3.1.1. Résultats sur l'efficacité et l'innocuité de l'injection de cellules souches de la moelle osseuse lors d'une intervention de décompression par forage pour le traitement de l'ONTF chez l'enfant et l'adolescent

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié en 2015 un rapport d'évaluation rapide des technologies de la santé portant sur l'injection de cellules souches avec ou sans décompression par forage chez les enfants (< 16 ans) atteints de la maladie de Legg-Calvé-Perthes [26]. Dans le cadre de ce rapport, une recherche rapide de la littérature a été effectuée afin d'identifier des études ou des guides de pratique clinique publiés en anglais entre 2010

² Les stratégies de recherche de même que la liste des sites Internet d'associations professionnelles et de sociétés savantes consultés sont disponibles sur demande.

³ Interprétation de l'échelle *Harris Hip Score* (0 à 100) évaluant la capacité fonctionnelle du patient : < 70 : mauvaise, 70 à 79 : faible, 80 à 89 : bonne, 90 à 100 : excellente

et 2015 en lien avec l'efficacité et l'efficience de l'injection de cellules souches dans ce contexte ainsi que la présence de lignes directrices. Aucune méta-analyse ni étude clinique n'a été recensée. Un guide de pratique clinique sur la prise en charge conservatrice de la maladie de Legg-Calvé-Perthes du *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* a été retenu. Ce guide mentionne que les enfants dont la condition clinique se détériore malgré les traitements de physiothérapie devraient être référés à un chirurgien orthopédique pour des évaluations et examens additionnels. Le rapport de l'ACMTS rapporte également pour information complémentaire en annexe de son document des résumés de méta-analyses ou de revues narratives portant sur le traitement chirurgical de la maladie de Legg-Calvé-Perthes ou sur l'utilisation de cellules souches pour le traitement de l'ONTF chez l'adulte. Aucune conclusion spécifique n'a été émise par l'ACMTS.

Dans la série de cas de Gao *et al.* 2016, les données cliniques de 51 adolescents ayant subi une décompression par forage combinée à une injection de cellules souches de moelle osseuse et de dibotermine alfa (protéine recombinante ostéo-inductrice, rhBMP-2) pour le traitement d'une ostéonécrose de la tête fémorale suite à une fracture du col du fémur ont été analysées [27]. Les patients étaient âgés entre 11 et 18 ans (moyenne : $16,3 \pm 3,8$ ans) au moment de l'intervention chirurgicale et étaient atteints d'une ONTF de stade I à III selon l'échelle ARCO (3 stade I, 21 stade II et 27 stade III). Après un suivi moyen de 6,8 ans, une amélioration significative de la douleur et de la capacité fonctionnelle a été rapportée par 44 des 51 patients pour un taux de succès global de l'intervention de 86,4 %. La moyenne du score de douleur telle qu'évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogue était de 5,4 en préopératoire et de 1,9 à la fin du suivi (valeur $p < 0,001$). La moyenne du *Harris Hip Score* était de 71,7 en préopératoire et de 85,3 à la fin du suivi (valeur $p < 0,001$). Un début d'effondrement de la tête fémorale ou une progression radiologique de la maladie ont toutefois été rapportés pour neuf des hanches évaluées (17,6 %) et un patient (2 %) a dû également subir une arthroplastie totale de la hanche en raison d'une exacerbation de ses symptômes. Considérant l'ensemble de ces observations, Gao *et al.*, concluent que l'injection de cellules souches de la moelle osseuse et de dibotermine alfa associée à la réalisation d'une intervention de décompression permet de diminuer la douleur et d'améliorer la capacité fonctionnelle des enfants et des adolescents atteints d'un ONTF. Tout en reconnaissant le besoin de recherches supplémentaires, Gao *et al.*, suggèrent que cette intervention pourrait être considérée comme un traitement de choix particulièrement chez les patients atteints d'un stade précoce de l'ONTF.

3.1.2. Résultats sur l'efficacité de l'injection de cellules souches de la moelle osseuse lors d'une intervention de décompression par forage pour le traitement de l'ONTF chez l'adulte

Trois revues systématiques avec méta-analyse publiées en 2020 portant sur l'injection de cellules souches de la moelle osseuse dans le cadre d'une intervention de décompression par forage pour le traitement de l'ONTF chez l'adulte ont été retenues [28-30]. Les principales caractéristiques de ces études sont présentées au tableau 3. Les trois méta-analyses ont considéré les études comparatives portant sur des patients atteints d'un stade précoce d'ONTF [28-30]. La méta-analyse de Mao *et al.* évaluait également l'effet à plus long terme de l'injection de cellules souches de la moelle osseuse lors du traitement de l'ONTF [28]. Au total, 26 études originales publiées entre 2004 et 2019 ont été incluses, équivalant à un nombre de patients variant de 619 à 824 et un nombre de hanches traitées de 855 à 1 051 [1, 37-61] selon la méta-analyse. Ces études provenaient pour la majorité d'une équipe de recherche asiatique ($n = 17$) [1, 37, 42, 46-51, 54-61] ou européenne ($n = 9$) [38-41, 43-45, 52, 53]. Aucune étude réalisée par une équipe de recherche nord-américaine (Canada, États-Unis, Mexique) n'a été recensée. Les patients inclus avaient généralement une ONTF de stade ARCO I ou II. Toutefois, des patients ayant une maladie de stade III ont également été inclus dans 11 études [37, 42, 43, 47, 48, 50, 51, 53, 54, 57, 58] et de stade IV dans 3 études [47, 53, 58]. L'âge moyen des patients variait de 31 à 50 ans. Deux études ont inclus des patients âgés de moins de 18 ans [48, 53]. Dans toutes les études originales, le prélèvement et l'isolement de cellules souches de la moelle osseuse ont été réalisés en période peropératoire. Dans la majorité des études originales, les cellules souches ont été concentrées par centrifugation en utilisant des systèmes de concentration de cellules souches provenant de différentes compagnies. En moyenne, entre $0,09 \times 10^6$ et $3\,000 \times 10^6$ (médiane des moyennes rapportées : 180×10^6) cellules souches autologues étaient injectées chez ces patients. Une purification et une expansion du nombre de cellules *in vitro* avant l'injection chez le patient ont été rapportées dans quatre études [1, 37, 40, 49]. À l'exception d'une étude ayant un suivi de 25 ans, la durée du suivi des patients inclus dans les études originales varie de 1,5 année à 5 ans [29, 30]. L'information concernant les patients inclus dans les études originales au sujet de l'étiologie des ONTF est disponible uniquement dans la méta-analyse de Wang *et al.* [29]. Les principales étiologies étaient l'alcoolisme, la maladie des caissons, la maladie de Cushing, la grossesse, la prise de stéroïdes, le tabagisme, les traumatismes et les origines idiopathiques. Un tableau sommaire des principales caractéristiques des études originales est présenté à l'annexe 2.

Les trois méta-analyses retenues sont globalement de bonne qualité méthodologique. Les objectifs de ces méta-analyses sont explicites et les méthodologies de recherche documentaire utilisées adéquates. L'hétérogénéité des résultats lors des analyses a été évaluée par le biais de méthodes statistiques. Les études incluses étaient bien décrites dans deux des méta-analyses [28, 29]. Une analyse de la qualité méthodologique des études incluses était présente dans les trois revues de synthèse mais aucune analyse de sous-groupe en fonction de la qualité des études originales n'a été réalisée. Seul Mao et al. ont effectué des analyses de sous-groupes et des analyses de sensibilité notamment en fonction de la durée de suivi, de l'âge des patients et du nombre de cellules souches injectées [28].

Tableau 3 : Principales caractéristiques des méta-analyses recensées portant sur l'injection de cellules souches combinée à une intervention de décompression par forage chez l'adulte atteint d'ostéonécrose de la tête fémorale

Auteur, année [réf] Pays	Date de la recherche documentaire (nombre de base de données)	Critères d'inclusion	Nombres d'études incluses (n total patient / n total de hanche)
Mao <i>et al.</i> (2020) [28] Chine	Début des bases de données jusqu'au 5 janvier 2020 (8)	- Stade précoce d'ONTF (ARCO 1 à 3) - Toutes thérapies par cellules souches - ECR - Pas de restriction de langage	13 (619 / 855)
Wang <i>et al.</i> (2020) [29] Chine	Début des bases de données jusqu'au 26 décembre 2019 (5)	- Stade précoce d'ONTF (ARCO 1 à 3) - ECR	15 (NR ¹ / 688)
Zhang <i>et al.</i> (2020) [30] Chine	Début des bases de données jusqu'au 12 novembre 2019 (4)	- Langue anglaise - Ficat < 3, UPENN < 3, ARCO < 3 - Études comparatives (ECR et études observationnelles)	16 ² (824 / 1 051)

ARCO : Association Research Circulation Osseous classification, ECR : essai clinique randomisé, EVA : Échelle visuelle analogue, HSS : Harris Hip Score, NR : non rapporté, ONTF : osteonecrosis of the femoral head

¹ Information non rapportée dans la revue systématique. Certaines des études incluses sont publiées en langue chinoise, leur contenu ne peut être validé.

² incluant 7 ECR

Douleur évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (ÉVA)

Les résultats portant sur l'évaluation de la douleur mesurée avec une échelle visuelle analogique (ÉVA) sont présentés au tableau 4. Les résultats des deux méta-analyses ayant rapporté cet indicateur sont similaires et suggèrent que l'injection de cellules souches combinée à la décompression de la tête fémorale par forage chez les adultes aurait un impact significatif sur la réduction de la douleur comparativement à la décompression seule [29, 30]. Sur l'ensemble des études originales considérées par ces méta-analyses, seulement deux études ont été incluses à la fois dans la méta-analyse de Wang *et al.* et de Zhang *et al.* [50, 57].

Dans la méta-analyse de Wang *et al.* [29], les résultats issus de neuf études originales [39, 40, 43, 46, 50, 52, 56, 57, 61] concernant le niveau de douleur ressentie par les patients au dernier suivi ont été considérés. Dans huit études, les patients du groupe avec injection de cellules souches ont rapporté une diminution de la douleur plus importante comparativement à ceux du groupe avec décompression seule [39, 40, 46, 50, 52, 56, 57, 61], avec une différence significative dans cinq études [39, 46, 56, 57, 61]. Les résultats de la méta-analyse suggèrent une différence significative entre les groupes au moment du dernier suivi du patient (Différence de moyenne standardisée⁴ (DMS) = -0,93 [IC 95 % : -1,59 à -0,28]; $p = 0,005$).

Dans la méta-analyse de Zhang *et al.* [30], les résultats de quatre études originales ont été considérés [45, 50, 57, 59]. À 24 mois suivant l'intervention chirurgicale, une diminution significative de la douleur dans les groupes de patients avec injection

⁴ La différence moyenne standardisée (DMS) est utilisée comme statistique sommaire dans les méta-analyses lorsque les études évaluent le même indicateur mais en utilisant un outil de mesure différent. Cette méthode statistique permet de standardiser les résultats sur une échelle uniforme. La DMS exprime la taille de l'effet de l'intervention par rapport à la variabilité observée dans les études. La DMS peut s'interpréter comme l'ampleur de l'effet de l'intervention comparativement à un groupe témoin.

de cellules souches a été rapportée dans l'ensemble des études comparativement aux groupes avec décompression seule. La différence des scores moyens de douleur évaluée sur une échelle ÉVA (0-100) variait de 3 à 16 points selon l'étude. Les résultats de la méta-analyse suggèrent une différence moyenne statistiquement significative de 10,88 points.

Tableau 4. Résultats de l'évaluation de la douleur issus des méta-analyses sur l'efficacité d'une procédure de décompression de la tête fémorale combinée à l'injection de cellules souche comparativement à la décompression seule

Études	n études	Nombre de hanches I / C	Durée du suivi (mois)	ÉVA Différence de moyenne (IC à 95%)	Hétérogénéité (I ²)	Valeur p
Wang <i>et al.</i> (2020) [29]	9	157 / 153	NR ¹	DMS = - 0,93 [-1,59 à -0,28]	86,2 %	0,005
Zhang <i>et al.</i> (2020) [30]	4	203 / 205	24	DM = -10,88 [-16,84 à -4,92]	99%	<0,001

C : comparateur, I : intervention, IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, DM : différence de moyenne, NR : non rapporté, DMS : différence de moyenne standardisée

¹ douleur évaluée au suivi final du patient

Capacité fonctionnelle

Les résultats portant sur l'évaluation de la capacité fonctionnelle de la hanche avec l'outil HHS (*Harris Hip Score*) sont présentés au tableau 5. Les résultats des deux méta-analyses ayant rapporté cet indicateur sont similaires et suggèrent que l'injection de cellules souches combinée à la décompression de la tête fémorale par forage chez les adultes aurait un impact significatif sur l'amélioration de la capacité fonctionnelle comparativement à la décompression seule [29, 30].

Dans la méta-analyse de Wang *et al.* [29], les résultats issus de sept études originales [1, 46, 50, 52, 55, 56, 60, 61] ont été considérés à 12 et 24 mois suivant l'intervention chirurgicale. Dans l'ensemble des études, les patients inclus dans le groupe avec injection de cellules souches ont rapporté une amélioration de la capacité fonctionnelle plus importante comparativement à ceux du groupe avec décompression seule. La différence était significative dans trois études à 12 mois [46, 50, 60] et quatre études à 24 mois [1, 46, 50, 61]. Les résultats de la méta-analyse suggèrent une différence significative entre les groupes à 12 mois (DMS = 0,53 [IC à 95 % :0,29 à 0,77]) et à 24 mois (DMS = 0,57 [IC à 95 % :0,36 à 0,77]).

Dans la méta-analyse de Zhang *et al.* [30], les résultats de deux études originales [55, 59] suggèrent une amélioration lors du suivi à 24 mois de la capacité fonctionnelle dans les groupes de patients avec décompression combinée à une injection de cellules souches comparativement aux groupes avec décompression seule. Les résultats de la méta-analyse suggèrent une différence moyenne statistiquement significative de 5,59 points.

Tableau 5. Résultats de l'évaluation de la capacité fonctionnelle selon le score HHS issus des méta-analyses sur l'évaluation de l'efficacité d'une procédure de décompression de la tête fémorale combinée à l'injection de cellules souche comparativement à la décompression seule

Études	n études	Nombre de hanches I / C	Durée du suivi (mois)	Score HHS Différence de moyenne (IC à 95%)	Hétérogénéité (I ²)	Valeur p
Wang <i>et al.</i> (2020) [29]	7	245 / 213	12	DSM = 0,53 [0,29 à 0,77]	26,4 %	< 0,001
	7		24	DSM = 0,57 [0,36 à 0,77]	0 %	< 0,001
Zhang <i>et al.</i> (2020) [30]	2	70 / 67	24	DM = 5,59 [1,13 à 10,04]	0 %	0,01

C : comparateur, I : intervention, IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, DM : différence de moyenne, NR : non rapporté, DMS : différence de moyenne standardisée

Volume de la zone nécrotique :

Dans la méta-analyse de Wang *et al.*, six études originales (totalisant 350 hanches) ont été considérées pour évaluer l'impact de la décompression de la tête fémorale combinée à l'injection de cellules souches sur la taille de la zone nécrotique de la tête fémorale chez des adultes [1, 39, 42, 46, 56, 61]. Dans cinq de ces études [1, 39, 42, 46, 56], la réduction de la zone nécrotique après traitement était plus élevée dans le groupe avec injection de cellules souches comparativement au groupe avec décompression seule. Dans trois études, la différence était statistiquement significative [1, 42, 46]. Les résultats de la méta-analyse suggèrent une différence moyenne significative entre les groupes (DMS = - 1,05 [IC à 95 % : -1,73 à -0,38], $I^2=85\%$; $p=0,002$).

Effondrement de la tête fémorale :

Dans la méta-analyse de Mao *et al.* [28], les résultats de onze ECR (totalisant 772 hanches) ont été considérés pour évaluer l'impact de l'ajout de cellules souches à la procédure de décompression sur le risque d'effondrement de la tête fémorale chez des adultes [1, 37, 39, 41, 43-45, 50, 51, 54, 57]. Dans huit de ces études [1, 37, 39, 41, 45, 50, 51, 57], le risque d'effondrement de la tête fémorale au dernier suivi était plus faible dans le groupe décompression avec injection de cellules souches comparativement au groupe décompression seule. Dans cinq études, la différence était statistiquement significative [1, 39, 41, 45, 57]. Selon les résultats de la méta-analyse, le risque d'effondrement de la tête fémorale serait significativement réduit de 46 % avec l'ajout de la thérapie avec des cellules souches (RR = 0,54 [IC à 95 % : 0,33 à 0,89]; $I^2=70\%$; $p=0,02$) avec un résultat agrégé significatif au plan statistique après un suivi de plus de 60 mois. Des analyses de sous-groupes en fonction de la quantité de cellules souches injectées (10^6 vs 10^7 vs 10^8) suggèrent que ce paramètre n'aurait pas d'impact significatif sur le risque d'effondrement de la tête fémorale chez les adultes traités.

Progression du stade la maladie :

Les résultats de douze études originales totalisant 905 hanches chez des adultes atteints d'ONTF ont été agrégés dans la méta-analyse de Zhang *et al.* [30] pour évaluer le risque de progression de la maladie vers un stade plus avancé selon la classification de l'ONTF utilisée par les auteurs (p. ex. : ARCO, Ficat, Steinberg) [1, 38, 40, 45, 47-51, 57-59]. Dans dix de ces études, le risque de progression de l'ONTF était plus faible dans le groupe combinant la décompression à l'injection de cellules souches comparativement au groupe avec décompression seule [1, 40, 45, 47, 49-51, 57-59]. Dans six études, la différence était statistiquement significative [1, 45, 49, 57-59]. Selon les résultats de la méta-analyse, le risque de progression de la maladie serait significativement réduit de 49 % avec l'injection de cellules souches combinée à une procédure de décompression de la tête fémorale (RR = 0,51 [IC à 95 % : 0,38 à 0,69]; $p = 0,001$).

Arthroplastie totale de la hanche

Les taux d'arthroplastie totale de la hanche (ATH) chez des adultes ayant eu une décompression de la tête fémorale par forage suivi d'un traitement par cellules souches de la moelle osseuse sont présentés au tableau 6. Les résultats des trois méta-analyses sont similaires et suggèrent que l'injection de cellules souches combinée à la décompression de la tête fémorale serait associée à une diminution significative du risque de subir une ATH comparativement à la décompression seule [28-30].

Mao *et al.* rapporte les résultats de onze ECR [28] dont neuf suggèrent un taux plus faible de conversion vers une ATH dans le groupe de patients avec décompression et injection de cellules souches comparativement au groupe avec décompression seule [1, 39, 41, 43-45, 50-52, 54, 57]. Une différence statistiquement significative a été rapportée dans trois de ces études [43, 45, 51]. Les résultats de la méta-analyse suggèrent une diminution statistiquement significative du risque d'ATH de 45 % associée à la décompression de la tête fémorale combinée à l'injection de cellules souches avec un résultat agrégé significatif au plan statistique après un suivi de plus de 36 mois. Une sous-analyse selon l'âge, des résultats combinés de six études indique également une différence significative du risque d'ATH avec l'injection de cellules souches chez les patients âgés de moins de 40 ans ((RR= 0,31 [IC à 95 % : 0,23 à 0,42]; $p \leq 0,001$) [1, 45, 50, 51, 54, 57]. Un risque plus faible d'avoir recours à une ATH chez des adultes ayant reçu une injection d'au moins 1×10^8 cellules souches ((RR= 0,34 [IC à 95 % : 0,16 à 0,74]; $p=0,007$) est aussi rapporté à partir des résultats de cinq études originales [39, 50, 51, 54, 57]

dans une sous-analyse sur la quantité de cellules souches injectées (10^6 vs 10^7 vs 10^8). Aucune différence significative n'a été observée pour les patients chez qui une quantité plus faible de cellules souches a été injectée.

Dans la méta-analyse de Wang *et al.*, [29], les résultats de onze ECR ont été considérés [1, 37, 39, 40, 42, 43, 46, 50, 54, 57, 60]. Bien que non significatifs au plan statistique, les résultats des onze études originales indiquent une réduction du risque d'ATH variant de 21 à 86 % avec l'injection de cellules souches combinée à la décompression de la tête fémorale. Les résultats agrégés suggèrent une diminution statistiquement significative de 47% du risque associé à l'injection de cellules souches (RR = 0,53 [IC à 95 % : 0,38 à 0,74]; $p = 0,000$).

Finalement, dans la méta-analyse de Zhang *et al.*, une diminution du risque d'ATH de 13 % à 91 % est rapportée dans douze des treize études originales considérées avec l'injection de cellules souches comparativement à la décompression seule [1, 38, 40, 45, 47-51, 53, 57-59]. La différence était statistiquement significative dans quatre études [45, 47, 51, 58]. Selon les résultats de la méta-analyse, le risque d'ATH serait significativement réduit de 51 % avec l'injection de cellules souches (RR = 0,49 [IC 95 % : 0,34 à 0,71]; $p = 0,001$).

Tableau 6. Résultats de l'évaluation du recours à une arthroplastie totale de la hanche issus des méta-analyses sur l'évaluation de l'efficacité d'une procédure de décompression de la tête fémorale combinée à l'injection de cellules souche comparativement à la décompression seule

Études	n études	Nombre d'ATH I / C	Nombre de hanches incluses I / C	Risque relatif (IC à 95%)	Hétérogénéité (I ²)	Valeur p
Mao <i>et al.</i> (2020) [28]	11	71 / 163	398 / 390	0,55 [0,34 à 0,90]	68%	0,02
Wang <i>et al.</i> (2020) [29]	11	NR / NR	283 / 242	0,53 [0,38 à 0,74]	22,5%	0,000
Zhang <i>et al.</i> (2020) [30]	13	120 / 177	533 / 418	0,49 [0,34 à 0,71]	62%	0,001

C : comparateur, I : intervention, IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %

3.1.3. Résultats sur l'innocuité de l'injection de cellules souches de la moelle osseuse lors d'une intervention de décompression par forage pour le traitement de l'ONTF chez l'adulte

Les résultats issus des méta-analyses de Mao *et al* [28] et de Wang *et al.* [29] sur le risque d'évènements indésirables liés à l'injection de cellules souches chez les adultes sont présentés au tableau 7. Les principaux évènements indésirables rapportés dans les études originales étaient la survenue d'une douleur, de fièvre, de nausées, d'un hématome au niveau de la tête fémorale, d'une infection ou d'un déplacement d'un implant poreux au tantale éventuellement utilisé lors de l'opération [28]. Les résultats des deux méta-analyses ne suggèrent aucune différence significative entre les groupes avec et sans injection de cellules souches lors d'une décompression par forage.

Tableau 7 : Résultats des méta-analyses sur le taux d'évènements indésirables chez les patients traités par injection de cellules souches et décompression de la tête fémorale comparativement à une décompression seule.

Études	n études	Nombre d'évènement indésirable I / C	Nombre de hanches incluses I / C	Risque relatif (IC à 95%)	Hétérogénéité (I ²)	Valeur p
Mao <i>et al.</i> (2020) [28]	12	337 / 238	293 / 277	0,82 [0,39 à 1,73]	0 %	0,60
Wang <i>et al.</i> (2020) [29]	10	NR / NR	223 / 212	1,03 [0,64 à 1,67]	0 %	0,89

C : comparateur, I : intervention, IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, NR : non rapporté

ANALYSES ÉCONOMIQUES

Aucune étude portant sur l'efficacité de l'injection de cellules souches lors de la réalisation d'une intervention de décompression par forage pour le traitement de l'ONTF n'a été recensée.

PRINCIPAUX CONSTATS

- L'ostéonécrose de la tête fémorale est une pathologie invalidante reliée à une détérioration osseuse progressive pouvant évoluer vers un effondrement de la tête fémorale et une perte de la fonction articulaire de la hanche nécessitant l'implantation d'une prothèse totale de hanche;
- Chez les enfants et les adolescents, l'ostéonécrose de la tête fémorale est le plus souvent d'origine idiopathique (p. ex. : maladie de Legg-Calvé-Perthes), traumatique ou secondaire à une thérapie médicamenteuse (p. ex. : corticostéroïdes);
- Certains auteurs estiment qu'après l'âge de 12 ans, l'évolution de l'ostéonécrose de la tête fémorale serait plus similaire à celle de l'adulte que celle du jeune enfant;
- Chez les patients ayant un stade précoce de la maladie (stade ARCO 1 ou 2), une chirurgie visant la préservation de l'articulation ou une intervention de décompression par forage est habituellement recommandée en cas de symptômes persistants ou en présence d'une zone nécrotique couvrant 15 % à 30 % de la tête fémorale;
- L'injection autologue de cellules souches de la moelle osseuse combinée à une intervention de décompression par forage pourrait être bénéfique pour le traitement des patients atteints d'ONTF en favorisant l'ostéogénèse et la néovascularisation de la zone osseuse atteinte selon les hypothèses avancées;
- Chez les enfants, une seule série de cas portant sur 51 adolescents ayant subi une décompression par forage combinée à une injection autologue de cellules souches de moelle osseuse et de dibotermine alfa pour le traitement d'une ONTF secondaire à une fracture du col du fémur a été identifiée. Après un suivi moyen de 7 ans, une amélioration significative de la douleur et de la capacité fonctionnelle a été rapportée par 44 des 51 patients pour un taux de succès global de l'intervention estimé à 86 %;
- Aucun guide de pratique clinique faisant mention de l'utilisation de cellules souches de la moelle osseuse pour le traitement de l'ONTF n'a été recensé tant chez l'enfant que chez l'adulte;
- Chez les adultes avec un diagnostic d'ostéonécrose de la tête fémorale de stade précoce, les résultats de trois méta-analyses révisées dans le cadre de cette revue sommaire suggèrent que l'injection autologue de cellules souches de la moelle osseuse combinée à une procédure de décompression de la tête fémorale comparativement à la décompression seule serait associée à une :
 - ✓ Diminution de la douleur jusqu'à 24 mois après l'intervention;
 - ✓ Amélioration de la capacité fonctionnelle lors de périodes de suivi de 12 et 24 mois après l'intervention;
 - ✓ Diminution du volume de la zone nécrotique;
 - ✓ Diminution du risque de progression de la maladie;
 - ✓ Diminution du risque d'effondrement de la tête fémorale après l'intervention;
 - ✓ Diminution du risque de conversion vers une arthroplastie totale de la hanche;
- Dans la grande majorité des études originales incluses dans les méta-analyses, les cellules souches ont été prélevées et concentrées par centrifugation directement durant l'intervention chirurgicale;
- Aucune étude originale incluses dans les méta-analyses sur l'efficacité de l'injection autologue de cellules souches de la moelle osseuse combinée à une procédure de décompression pour le traitement de l'ONTF chez l'adulte, ni la série

de cas chez les enfants ne portaient spécifiquement sur le système de prélèvement et de concentration de la moelle osseuse BioCUE®;

- Plusieurs limites sont toutefois à considérer dans l'analyse des données sur l'efficacité de l'injection autologue de cellules souches de la moelle osseuse combinée à une procédure de décompression par forage pour le traitement de l'ONTF chez l'adulte :
 - ✓ Les études originales portent sur de petits effectifs de patients;
 - ✓ Il existe une forte hétérogénéité des données au plan clinique et statistique;
 - ✓ Les techniques de prélèvement et de concentration des cellules souches de la moelle osseuse ainsi que la quantité et la qualité des cellules injectées varient selon les études;
 - ✓ La description des indicateurs d'efficacité est souvent peu précise;
 - ✓ Peu de données sur l'efficacité à long terme (> 2 ans) sont disponibles;
 - ✓ L'utilisation des différences de moyenne standardisées dans une des méta-analyses recensées limite l'interprétation clinique des différences mesurées.
- Les données sont insuffisantes pour mener une analyse de sous-groupe selon l'étiologie de l'ostéonécrose;
- Chez l'adulte, l'ajout d'une injection autologue de cellules souches de la moelle osseuse combinée à une intervention de décompression par forage de la tête fémorale ne serait pas associé à une augmentation des événements indésirables comparativement à la réalisation d'une intervention de décompression seule;
- Les données actuellement disponibles au CHU de Québec sur les trois cas réalisés chez des enfants atteints d'une ONTF de décompression par forage combinée à une injection de cellules souches (BioCUE®) ne permettent pas de documenter l'évolution clinique;
- Aucune analyse économique ayant évalué l'efficacité de l'injection de cellules souches de la moelle osseuse lors d'une intervention de décompression pour le traitement d'une ONTF, et ce tant chez l'enfant que chez l'adulte, n'a été recensée.

RÉFÉRENCES

- [1] Zhao D, Cui D, Wang B, Tian F, Guo L, Yang L, et al. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone*. 2012; 50(1): 325-30.
- [2] Zhao D, Zhang F, Wang B, Liu B, Li L, Kim S-Y, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *Journal of Orthopaedic Translation*. 2020; 21: 100-10.
- [3] Norambuena GA, Khoury M, Jorgensen C. Mesenchymal stem cells in osteoarticular pediatric diseases: an update. *Pediatr Res*. 2012; 71(4 Pt 2): 452-8.
- [4] Kim HK. Legg-Calve-Perthes disease: etiology, pathogenesis, and biology. *Journal of pediatric orthopedics*. 2011; 31(2 Suppl): S141-6.
- [5] Joseph B, Mulpuri K, Varghese G. Perthes' disease in the adolescent. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2001; 83(5): 715-20.
- [6] Herrera-Soto JA, Price CT. Core decompression for juvenile osteonecrosis. *The Orthopedic clinics of North America*. 2011; 42(3): 429-36, ix.
- [7] Joseph B. Natural history of early onset and late-onset Legg-Calve-Perthes disease. *Journal of pediatric orthopedics*. 2011; 31(2 Suppl): S152-5.
- [8] Socie G, Cahn JY, Carmelo J, Vernant JP, Jouet JP, Ifrah N, et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of risk factors for 4388 patients by the Societe Francaise de Greffe de Moelle (SFGM). *Br J Haematol*. 1997; 97(4): 865-70.
- [9] Heneghan MB, Rheingold SR, Li Y, Seif AE, Huang YS, McLeod L, et al. Treatment of Osteonecrosis in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; 16(4): 223-9 e2.
- [10] Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, Kaste S, Meacham LR, Mahajan A, et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18): 3038-45.
- [11] te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, de Groot-Kruseman HA, Lequin MH, van der Sluis IM, et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011; 29(31): 4143-50.
- [12] Osteonecrosis of the femoral head.
(https://www.amboss.com/us/knowledge/Osteonecrosis_of_the_femoral_head) (site Internet accédé le 15 mars 2021).
- [13] Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, et al. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. *The Journal of arthroplasty*. 2020; 35(4): 933-40.
- [14] Hernigou P, Trousselier M, Roubineau F, Bouthors C, Chevallier N, Rouard H, et al. Stem Cell Therapy for the Treatment of Hip Osteonecrosis: A 30-Year Review of Progress. *Clinics in orthopedic surgery*. 2016; 8(1): 1-8.
- [15] Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(324): 169-78.
- [16] Wells L, Hosalkar HS, Crawford EA, Agrawal N, Goebel J, Dormans JP. Thorough debridement under endoscopic visualization with bone grafting and stabilization for femoral head osteonecrosis in children. *Journal of pediatric orthopedics*. 2009; 29(4): 319-26.
- [17] Hernigou P, Beaujean F. Treatment of Osteonecrosis With Autologous Bone Marrow Grafting. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2002; 405.
- [18] Gnecci M, Melo LG. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: isolation, expansion, characterization, viral transduction, and production of conditioned medium. *Methods in molecular biology*. 2009; 482: 281-94.
- [19] Xu S, Zhang L, Jin H, Shan L, Zhou L, Xiao L, et al. Autologous Stem Cells Combined Core Decompression for Treatment of Avascular Necrosis of the Femoral Head: A Systematic Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2017; 2017: 6136205.
- [20] Sun Y, Feng Y, Zhang C. The effect of bone marrow mononuclear cells on vascularization and bone regeneration in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *Joint bone spine*. 2009; 76(6): 685-90.
- [21] Hang D, Wang Q, Guo C, Chen Z, Yan Z. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with VEGF165 transgenic bone marrow mesenchymal stem cells in mongrel dogs. *Cells, tissues, organs*. 2012; 195(6): 495-506.
- [22] Dragoo JL, Guzman RA. Evaluation of the Consistency and Composition of Commercially Available Bone Marrow Aspirate Concentrate Systems. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2020; 8(1): 2325967119893634.

- [23] Betsch M, Schnependahl J, Thuns S, Herten M, Sager M, Jungbluth P, et al. Bone marrow aspiration concentrate and platelet rich plasma for osteochondral repair in a porcine osteochondral defect model. *PLoS one*. 2013; 8(8): e71602.
- [24] Hegde V, Shonuga O, Ellis S, Fragomen A, Kennedy J, Kudryashov V, et al. A prospective comparison of 3 approved systems for autologous bone marrow concentration demonstrated nonequivalency in progenitor cell number and concentration. *Journal of orthopaedic trauma*. 2014; 28(10): 591-8.
- [25] Gaul F, Bugbee WD, Hoenecke HR, Jr., D'Lima DD. A Review of Commercially Available Point-of-Care Devices to Concentrate Bone Marrow for the Treatment of Osteoarthritis and Focal Cartilage Lesions. *Cartilage*. 2019; 10(4): 387-94.
- [26] Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Stem Cell Injections with or without Core Decompression for Pediatric Patients with Legg-Calvé-Perthes Disease: Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Réponse rapide. 2015 (<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/oct-2015/RB0918%20Stem%20Cells%20Legg%20Calve%20Perthes%20Final.pdf>).
- [27] Gao F, Sun W, Guo W, Wang B, Cheng L, Li Z. Combined with Bone Marrow-Derived Cells and rhBMP-2 for Osteonecrosis after Femoral Neck Fractures in Children and Adolescents: A case series. *Sci Rep*. 2016; 6: 30730.
- [28] Mao L, Jiang P, Lei X, Ni C, Zhang Y, Zhang B, et al. Efficacy and safety of stem cell therapy for the early-stage osteonecrosis of femoral head: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020; 11(1): 445.
- [29] Wang S-l, Hu Y-b, Chen H, Tao B, Bu G-y, Zhang Y-q, et al. Efficacy of bone marrow stem cells combined with core decompression in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99(25).
- [30] Zhang C, Fang X, Huang Z, Li W, Zhang W, Lee GC. Addition of Bone Marrow Stem Cells Therapy Achieves Better Clinical Outcomes and Lower Rates of Disease Progression Compared With Core Decompression Alone for Early Stage Osteonecrosis of the Femoral Head: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2020; 28(23): 973-9.
- [31] Han J, Gao F, Li Y, Ma J, Sun W, Shi L, et al. The Use of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head: A Systematic Review. *BioMed research international*. 2020; 2020: 2642439.
- [32] Wang Z, Sun QM, Zhang FQ, Zhang QL, Wang LG, Wang WJ. Core decompression combined with autologous bone marrow stem cells versus core decompression alone for patients with osteonecrosis of the femoral head: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2019; 69: 23-31.
- [33] Andrioli L, Merli G, Tobar C, Altamura SA, Kon E, Filardo G. Regenerative therapies increase survivorship of avascular necrosis of the femoral head: a systematic review and meta-analysis. *International Orthopaedics*. 2018; 42(7): 1689-704.
- [34] Piuze NS, Chahla J, Jiandong H, Chughtai M, LaPrade RF, Mont MA, et al. Analysis of Cell Therapies Used in Clinical Trials for the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of arthroplasty*. 2017; 32(8): 2612-8.
- [35] Papakostidis C, Tosounidis TH, Jones E, Giannoudis PV. The role of "cell therapy" in osteonecrosis of the femoral head. *Acta Orthopaedica*. 2016; 87(1): 72-8.
- [36] Lau RL, Perruccio AV, Evans HMK, Mahomed SR, Mahomed NN, Gandhi R. Stem cell therapy for the treatment of early stage avascular necrosis of the femoral head: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*. 2014; 15(1): 156.
- [37] Chang T, Tang K, Tao X, Cao H, Li H, Chen Q, et al. Treatment of early avascular necrosis of femoral head by core decompression combined with autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiu fu chongjian wai ke zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 2010; 24(6): 739-43.
- [38] Cruz-Pardos A, Garcia-Rey E, Ortega-Chamarro JA, Duran-Manrique D, Gomez-Barrena E. Mid-term comparative outcomes of autologous bone-marrow concentration to treat osteonecrosis of the femoral head in standard practice. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy*. 2016; 26(5): 432-7.
- [39] Gangji V, De Maertelaer V, Hauzeur J-P. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone*. 2011; 49(5): 1005-9.

- [40] Gangji V, Hauzeur J-P, Matos C, De Maertelaer V, Tounouz M, Lambermont M. Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head with Implantation of Autologous Bone-Marrow Cells: A Pilot Study. *JBJS*. 2004; 86(6).
- [41] Gangji VTM, Lechanteur C, Beguin Y, Baudoux E, Malaise M, De Maertelaer V, et al. Autologous osteoblastic cells versus concentrated bone marrow implantation in osteonecrosis of the femoral head: a randomized controlled single blind study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68((suppl 10)): 2999.
- [42] Guo X-W, Wu W-X, Hong Y-F. Study of core decompression and transplant of autologous bone marrow stem cells for treatment of avascular necrosis of femoral head. *Journal of Medical Forum*. 2008; 29: 19-21.
- [43] Hauzeur JP, De Maertelaer V, Baudoux E, Malaise M, Beguin Y, Gangji V. Inefficacy of autologous bone marrow concentrate in stage three osteonecrosis: a randomized controlled double-blind trial. *Int Orthop*. 2018; 42(7): 1429-35.
- [44] Hauzeur JP, Lechanteur C, Baudoux E, De Maertelaer V, Pather S, Katz R, et al. Did Osteoblastic Cell Therapy Improve the Prognosis of Pre-fracture Osteonecrosis of the Femoral Head? A Randomized, Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2020; 478(6): 1307-15.
- [45] Hernigou P, Dubory A, Homma Y, Guissou I, Flouzat Lachaniette CH, Chevallier N, et al. Cell therapy versus simultaneous contralateral decompression in symptomatic corticosteroid osteonecrosis: a thirty year follow-up prospective randomized study of one hundred and twenty five adult patients. *Int Orthop*. 2018; 42(7): 1639-49.
- [46] J. L. Core decompression combined with bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treating osteonecrosis of the femoral head. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research* 2019; 23: 4599.
- [47] Kang JS, Suh YJ, Moon KH, Park JS, Roh TH, Park MH, et al. Clinical efficiency of bone marrow mesenchymal stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head: a matched pair control study with simple core decompression. *Stem Cell Research & Therapy*. 2018; 9(1): 274.
- [48] Lim YW, Kim YS, Lee JW, Kwon SY. Stem cell implantation for osteonecrosis of the femoral head. *Experimental and Molecular Medicine*. 2013; 45(11).
- [49] Liu Y, Liu S, Su X. Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxylapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013; 133(1): 125-33.
- [50] Ma Y, Wang T, Liao J, Gu H, Lin X, Jiang Q, et al. Efficacy of autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of femoral head: a prospective, double-blinded, randomized, controlled study. *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5(5): 115.
- [51] Mao Q, Wang W, Xu T, Zhang S, Xiao L, Chen D, et al. Combination treatment of biomechanical support and targeted intra-arterial infusion of peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte-colony stimulating factor for the osteonecrosis of the femoral head: a randomized controlled clinical trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015; 30(4): 647-56.
- [52] Pepke W, Kasten P, Beckmann NA, Janicki P, Egermann M. Core Decompression and Autologous Bone Marrow Concentrate for Treatment of Femoral Head Osteonecrosis: A Randomized Prospective Study. *Orthopedic reviews*. 2016; 8(1): 6162.
- [53] Pilge H, Bittersohl B, Schnependahl J, Hesper T, Zilkens C, Ruppert M, et al. Bone Marrow Aspirate Concentrate in Combination With Intravenous Iloprost Increases Bone Healing in Patients With Avascular Necrosis of the Femoral Head: A Matched Pair Analysis. *Orthopedic reviews*. 2016; 8(4): 6902.
- [54] Rastogi S, Sankineani SR, Nag HL, Mohanty S, Shivanand G, Marimuthu K, et al. Intralesional autologous mesenchymal stem cells in management of osteonecrosis of femur: a preliminary study. *Musculoskeletal surgery*. 2013; 97(3): 223-8.
- [55] Sen RK, Tripathy SK, Aggarwal S, Marwaha N, Sharma RR, Khandelwal N. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study. *The Journal of arthroplasty*. 2012; 27(5): 679-86.
- [56] Sun Y, Zhang W-H, Yao Y-M. Treatment of osteonecrosis of femoral head by combination of center decompression and implantation of autogenous bone and mesenchymal stem cells. . *Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China* 2008; 18: 800-2.
- [57] Tabatabaee RM, Saberi S, Parvizi J, Mortazavi SM, Farzan M. Combining Concentrated Autologous Bone Marrow Stem Cells Injection With Core Decompression Improves Outcome for Patients with Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparative Study. *The Journal of arthroplasty*. 2015; 30(9 Suppl): 11-5.

- [58] Yamasaki T, Yasunaga Y, Ishikawa M, Hamaki T, Ochi M. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2010; 92(3): 337-41.
- [59] Yan D, Chen L, Li Z, Guo W, Sun W. Autologous mesenchymal stem cell implantation in the management of osteonecrosis of the femoral head. *Current Orthopaedic Practice*. 2015; 26(3): 265-8.
- [60] Yang L, Yang Y, L-X. C. Core decompression combined with autologous concentrated bone marrow cell transplantation for treatment of early osteonecrosis of femoral head. . *Chongqing Medicine*. 2015; 44: 343-4.
- [61] Zhao R-G, Liu H-B, Han B. Efficacy of core decompression and transplant of autologous bone marrow stem cells for treatment of early stage avascular necrosis of femoral head. . *Peoples Military Surgeon* 2016; 59: 372-3.

Annexe 1. Description des cas

Cas #1

Garçon âgé de 10 ans atteint de la maladie de Legg-Calvé-Perthes avec ostéonécrose de la tête fémorale droite diagnostiquée en novembre 2019 à la suite de la survenue d'une douleur du membre inférieur droit et d'une boiterie traitées initialement par physiothérapie. Une intervention chirurgicale a été réalisée en août 2020 incluant une décompression par forage de la tête fémorale droite avec injection de cellules souches de la moelle osseuse, une épiphysiodésis du grand trochanter droit, une ostéotomie de varisation de la hanche droite et un allongement du muscle abducteur de la hanche droite. Lors de l'intervention chirurgicale, un prélèvement de 60 ml de moelle osseuse a été effectué au niveau de la crête iliaque à l'aide du système BioCUE® *Concentration system*. L'échantillon de moelle osseuse a été centrifugé et mélangé avec 1 ml d'agent de contraste avant d'être réinjecté au niveau de la zone d'effondrement de la tête fémorale. Une injection de Béta-BSM (substitut osseux de phosphate de calcium) a également été réalisée pour la fermeture de l'orifice. Le représentant de la compagnie Zimmer Biomet était dans la salle d'opération pour faciliter l'utilisation du système de prélèvement des cellules souches. Aucune note de suivi clinique n'était disponible dans le dossier.

Cas #2

Garçon âgé de 13 ans atteint d'une nécrose idiopathique juvénile (maladie de Legg-Calvé-Perthes) avec écrasement de la tête fémorale droite. Une intervention chirurgicale a été réalisée en novembre 2020 incluant une décompression par forage et injection de cellules souches de la moelle osseuse avec le système de prélèvement BioCUE®. L'échantillon de 50 ml de moelle osseuse a d'abord été prélevé au niveau de la crête iliaque à l'aide d'une aiguille Chronos Bio de Zimmer. Le prélèvement a par la suite été centrifugé. Une quantité de 5 ml de moelle osseuse centrifugée a été mélangée avec un agent de contraste puis réinjectée dans la zone nécrotique au niveau de la tête fémorale. Une injection de phosphate de calcium (ETEX) a également été réalisée pour la fermeture de l'orifice. Le représentant de la compagnie Zimmer Biomet était dans la salle d'opération pour faciliter l'utilisation du système de prélèvement des cellules souches. Aucune note de suivi clinique n'était disponible dans le dossier.

Cas #3

Jeune fille âgée de 15 ans atteinte d'une ONTF bilatérale secondaire à l'administration de corticostéroïdes pour le traitement d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) diagnostiquée en 2018. Le traitement initial a consisté en l'arrêt des corticostéroïdes, l'administration de biphosphonates et physiothérapie. Devant la persistance des douleurs inguinales bilatérales limitant la marche et la mobilisation des hanches et les résultats de l'imagerie médicale deux interventions chirurgicales ont été réalisées :

1) Hanche droite en décembre 2020 : décompression par forage de la tête fémorale combinée à une injection de cellules souches, ROFI du fragment ostéochodral et ostéochondroplastie du col fémoral. Au cours de l'intervention, 50 ml de liquide médullaire ont été prélevés au niveau de la crête iliaque droite avec le système BioCUE® *Concentration kit* et centrifugés. Après centrifugation, 5 ml de cellules souches ont été injectées sous guidage fluoroscopique dans la portion antérieure et supérieure du col fémoral pour combler le déficit à cet endroit. Une injection de 2,5 ml de Béta-BSM a également été réalisée pour prévenir l'extravasation des cellules souches subséquentes. Au suivi médical effectué à un mois, les douleurs au niveau de la hanche droite étaient complètement résolues.

2) Hanche gauche en février 2021 : ostéochondroplastie, décompression par forage et injection de moelle osseuse. Une aspiration de 5 ml de moelle osseuse de la crête iliaque a été effectuée avec une aiguille Chronos Bio de Zimmer. Les cellules souches ont ensuite été injectées directement au niveau de la zone de forage. Une injection de Béta-BSM a également été réalisée. Le système BioCUE® n'a pas été utilisé. Aucune note de suivi clinique n'était disponible dans le dossier.

Annexe 2. Description des études originales incluses dans les méta-analyses portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'injection de cellules souches pour le traitement de l'ostéonécrose de la tête fémorale chez l'adulte

Auteurs, années (ref) Provenance	Type d'étude	Nombre patients	Nombre hanches traitées I / C"	Âge moyen (intervention)	Stades de la maladie inclus	Intervention	Cellules souches injectées (n)	Préparation de l'échantillon	Expansion <i>in vitro</i>	Contrôle	Inclusion dans méta-analyse		
											Mao 2020	Wang 2020	Zhang 2020
Chang <i>et al.</i> 2010 [37] Chine	ECR	16	8 / 8	35,7 (19-43)	II-IIIa	CSMO + D	2,00E+06	Centrifugation	✓	D	✓		
Cruz-Pardos <i>et al.</i> 2016 [38] Espagne	rétrospectif	45	41 / 19	42,6 (23 - 70)	I-II	CSMO + D	NR	Centrifugation		D			✓
Gangji <i>et al.</i> 2011 [39] Belgique	ECR	19	13 / 11	42,2 ± 2,6	I-II	CSMO + D	9,30E+08	Centrifugation		D	✓	✓	
Gangji <i>et al.</i> , 2004 [40] Belgique	ECNR	13	10 / 8	40,9 ± 9,8	NR	CSMO + D	9,20E+08	Centrifugation		D		✓	
Gangji <i>et al.</i> , 2016 [41] Belgique	ECR	60	30 / 30	50,8 ± 13,2	I-II	ostéoblaste + D	2,00E+07	Centrifugation	✓	SCMO + D	✓		
Guo <i>et al.</i> , 2008 [42] Chine	NR	NR	12 / 12	NR	III	CSMO + D	5,00E+08	NR	NR	D		✓	
Hauzeur <i>et al.</i> , 2018 [43] Belgique	ECR	38	23 / 23	48 ± 2,8	III	CSMO + D	1,95E+07	Centrifugation		D	✓	✓	
Hauzeur <i>et al.</i> , 2020 [44] Belgique	ECR	53	26 / 27	50 ± 12	I-II	CSMO + D	9,20E+06	Centrifugation		D + saline	✓		
Hernigou <i>et al.</i> , 2018 [45] France	ECR	125	125 / 125	36 (18-54)	I-II	CSMO + D	9,00E+04	Centrifugation		D	✓		✓
Kang <i>et al.</i> , 2018 [47] Corée du Sud	rétrospectif	100	53 / 53	46 (24 - 64)	I-IV	CSMO + D	1,40E+07	Centrifugation		D			✓
Lim <i>et al.</i> , 2013 [48] Corée du Sud	rétrospectif	107	128 / 31	36,5 (15-58)	I-III	CSMO + D	1,69E+07	Centrifugation		D + GOA			✓
Liu <i>et al.</i> , 2013 [49] Chine	rétrospectif	34	26 / 27	38,0 ± 4,9	II	CSMO + <i>bone filler</i> + D	3,14E+07	Centrifugation	✓	<i>bone filler</i> + D			✓
Liu <i>et al.</i> , 2019 [46] Chine	NR	NR	51 / 50	44,9	NR	CSMO + D	1,18E+08	Centrifugation	NR	D		✓	
Ma <i>et al.</i> 2014 [50] Chine	ECR	39	25 / 24	35,6 ± 8,05	I-III	CSMO + GOA + D	3,00E+09	Centrifugation		D + GOA	✓	✓	✓
Mao <i>et al.</i> , 2015 [51] Chine	ECR	55	48 / 41	34,6 (11,5)	I-IIIa	CS intra-artériel + G-CSF 10µg/Kg X 4j + support biomécanique	2,47E+08	Centrifugation		support biomécanique	✓		✓
Pepke <i>et al.</i> 2016 [52] Allemagne	ECR	24	11 / 14	44,3 ± 3,4	II	CSMO + D	NR	Centrifugation		D	✓	✓	✓
Piige <i>et al.</i> 2016 [53] Allemagne	ECNR	20	10 / 10	15-58	II-IV	CSMO + iloprost + D	NR	Centrifugation		D + iloprost			✓
Rastogi <i>et al.</i> 2013 [54] Inde	ECR	40	30 / 30	34,7 ± 7	I-III	CSMO + D	1,10E+08	Centrifugation		D	✓	✓	
Sen <i>et al.</i> 2012 [55]	ECR	40	26 / 25	NR	I-II	CSMO + D	5,00E+08	Centrifugation		D	✓	✓	✓

Inde													
Sun <i>et al.</i> 2008 [56]	NR	NR	17 / 15	NR	I-II	CSMO + D	5,00E+08	Centrifugation	NR	D		√	
Chine													
Tabatabaee <i>et al.</i> 2015 [57]	ECR	27	14 / 14	31 ± 11,4	I-III	CSMO + D	5,00E+08	Centrifugation		D	√	√	√
Iran													
Yamasaki <i>et al.</i> 2010 [58]	rétrospectif	22	27 / 9	41 (18-64)	I-IV	CSMO + CHA + D	1,00E+09	Centrifugation		CHA + D			√
Japon													
Yan <i>et al.</i> 2015 [59]	rétrospectif	86	44 / 42	39,6 ± 11,8	I-II	CSMO + D	4,30E+08	Centrifugation		D			√
Chine													
Yang <i>et al.</i> 2015 [60]	NR	NR	44 / 38	35,3	I-II	CSMO + D	2,90E+06	Centrifugation	NR	D		√	
Chine													
Zhao <i>et al.</i> 2012 [1]	ECR	100	53 / 44	32,7 ± 10,5	I-II	CSMO + D	2,00E+06	NR	√	D	√	√	√
Chine													
Zhao <i>et al.</i> 2016 [61]	NR	NR	18 / 18	NR	NS	CSMO + D	5,00E+08	Centrifugation	NR	D		√	
Chine													

C : comparateur, CHA : *carbonated hydroxyapatite*, CS : cellules souches, CSMO : cellules souche de la moelle osseuse, D : intervention par décompression, ECNR : essai clinique non randomisé, ECR : essai clinique randomisé, G-CSF : *Granulocyte colony-stimulating factor*, GOA : greffe osseuse autologue, I : intervention, j : jour, µg/Kg : microgramme par kilogramme, n : nombre, NR : non rapporté