

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 062

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de chirurgie générale)

par

Sylvain BRIAND
né le 02 février 1981 à Angers

Présentée et soutenue publiquement le 5 septembre 2013

**UTILISATION DE LA MOELLE OSSEUSE CONCENTREE AUTOLOGUE EN
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE : L'EXPERIENCE NANTAISE (2005-2013)**

Président : Monsieur le Professeur Norbert PASSUTI

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur François GOUIN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Philippe ROSSET
Madame le Docteur Sophie DERENNE
Monsieur le Docteur Loïc GEFFROY

Titre de Thèse : Utilisation de la moelle osseuse concentrée autologue en chirurgie orthopédique : l'expérience nantaise (2005-2013).

RESUME

Parmi les mesures d'aide à la régénération tissulaire osseuse, l'injection de moelle osseuse concentrée autologue constitue une alternative intéressante à la greffe cortico-spongieuse. Il s'agit d'une technique réalisable en chirurgie ambulatoire, qui s'accompagne d'une morbidité négligeable et qui conserve un certain nombre des propriétés ostéo-inductrices de la greffe. Nous rapportons les résultats de l'utilisation de la moelle osseuse concentrée autologue au centre hospitalier universitaire de Nantes entre 2005 et 2013. La réalisation de la concentration dans une unité de thérapie cellulaire s'est avérée plus fiable que l'utilisation d'une centrifugeuse portative. Son utilisation dans les retards de consolidation et les pseudarthroses donne des résultats encourageants. Les données actuelles de la littérature ne fournissent pas un niveau de preuve suffisant pour valider son utilisation en préventif.

MOTS-CLES

Consolidation osseuse
Greffe de moelle osseuse
Cellules stromales mésenchymateuses
Ostéonécrose de la tête fémorale
Pseudarthrose
Ostéogénèse par distraction
Procédures chirurgicales en ambulatoire

Thesis title: Use of autologous concentrated bone marrow grafting in the department of orthopedic surgery in Nantes, France (2005-2013).

SUMMARY

Autologous concentrated bone marrow grafting is a meaningful procedure for bone regeneration, as an alternative to the cortico-cancellous graft. It retains a number of properties of the graft and take easily place on an outpatient basis, with a minimal morbidity. We report the results of the use of autologous concentrated bone marrow grafting in the University Hospital of Nantes, between 2005 and 2013. The implementation of the concentration in a cell therapy unit was more reliable than using a portable centrifuge. We achieved positive results on a number of pseudarthrosis or delayed unions. Current data in the literature do not provide a sufficient level of evidence to support its use as a preventive treatment.

KEYWORDS

Bone Regeneration
Bone Marrow Grafting
Mesenchymal Stromal Cells
Osteonecrosis
Pseudarthrosis
Distraction Osteogenesis
Ambulatory Surgical Procedure

Remerciements

A Monsieur le Professeur François GOUIN

Je tiens à vous remercier vivement d'avoir dirigé mon travail de thèse. Le déploiement de l'utilisation de la moelle osseuse concentrée au CHU de Nantes a accompagné mes cinq années d'internat, au long desquelles vous m'avez apporté votre soutien et de précieux conseils. Vos enseignements et votre expertise chirurgicale sont des modèles à bien des égards. Je vous suis profondément reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Norbert PASSUTI

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ma thèse. C'était un réel plaisir d'apprendre à vos côtés durant ces années d'internat. Vous m'avez guidé et encouragé dans la réalisation de mes travaux de recherche avec un dynamisme scientifique qui force le respect. Je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Philippe ROSSET

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. J'ai pu profiter de la qualité de vos enseignements, et de votre expertise dans le domaine de la thérapie cellulaire. Il ne s'agit ici que d'une modeste contribution à vos travaux sur le sujet. Il n'aurait pas vu le jour sans vous. Recevez toute ma gratitude et soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sophie DERENNE

C'est avec un grand plaisir que je vous présente mon travail de thèse. Il constitue une synthèse de la collaboration entre nos services, grâce à laquelle les concentrations de moelle osseuse ont pu être réalisées depuis maintenant plus de quatre ans. Je suis très sensible à la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard. Merci pour votre implication et votre précieux soutien dans ce projet.

A Monsieur le Docteur Loïc Geffroy

Merci d'avoir accepté de juger ma thèse. Mon travail doit beaucoup à l'intérêt que tu portes pour l'utilisation de la moelle osseuse concentrée en chirurgie infantile. Tout au long de mon internat, j'ai pu apprécier tes grandes qualités humaines. Merci pour l'accueil chaleureux que tu as toujours su me réserver. C'est un réel plaisir de travailler avec toi.

A mes parents. Je suis là aujourd'hui grâce à vous. Merci pour vos sacrifices, je vous dois tout.

A mes frères et sœurs. Je réalise de mieux en mieux la chance de vous avoir près de moi.

A mes amis. Pour tous les moments de vie partagés.

A Anouk.

Tes premiers pas ont accompagné la rédaction de ma thèse. Quel bonheur de te voir prendre ton envol mon petit poulet.

A Marion.

C'est avec sérénité que j'envisage l'avenir à tes côtés. Sois assurée de tout mon amour.

Serment médical.....	7
Liste des abréviations.....	8
Introduction.....	10
Matériel et méthodes.....	12
Méthodologie de l'étude.....	12
Technique du prélèvement de moelle osseuse.....	13
Techniques de concentration.....	14
Concentration extemporanée.....	14
Concentration à l'Etablissement Français du Sang.....	15
Recueil de la moelle après concentration.....	17
Techniques d'injection.....	17
Retards de consolidation.....	17
Ostéonécrose de la tête fémorale.....	18
Résultats.....	20
Caractéristiques des patients.....	20
Caractéristiques des greffons.....	21
Résultats des patients.....	25
Moelle osseuse concentrée et ostéonécrose de la tête fémorale.....	25
Moelle osseuse concentrée et retards de consolidation.....	29
Moelle osseuse concentrée et pseudarthroses.....	35
Utilisation préventive de la moelle osseuse concentrée.....	40
Discussion.....	42
Conclusion.....	46
Bibliographie.....	48
Annexes.....	52
Annexe 1 : Feuille de traçabilité du prélèvement de moelle osseuse.....	52
Annexe 2 : Ordonnance pour injection de moelle osseuse pour usage orthopédique.....	53
Annexe 3 : Consentement au prélèvement de moelle osseuse à usage orthopédique.....	54
Annexe 4 : Classifications de l'ONTF.....	55

SERMENT MEDICAL

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

Liste des abréviations.

ACD :	Acid Citrate Dextrose
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARCO :	Association de Recherche sur la Circulation Osseuse ou Association Research Circulation Osseous
BMP :	Bone Morphogenetic Proteins
CD34 :	Cluster of Differentiation n°34
CHU:	Centre Hospitalier Universitaire
CNT:	Cellules Nucléées Totales
EFS:	Etablissement Français du Sang
HTLV :	Human T-Lymphotropic Virus
IMOC:	Injection de Moelle Osseuse Concentrée
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
MSC :	Multipotent Mesenchymal Stromal Cell
ONTF :	Ostéonécrose de la Tête Fémorale
PHRC :	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
TDM :	Tomodensitométrie
UTC :	Unité de Thérapie Cellulaire
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

La régénération tissulaire osseuse s'affirme comme un des plus importants défis auxquels le chirurgien orthopédiste se trouve actuellement confronté. Ses domaines d'applications sont très vastes : retards ou défauts de consolidation, ostéonécroses, remplacement de pertes de substance (traumatologie, chirurgie tumorale, infections ostéo-articulaires, anomalies congénitales). Elle constitue de ce fait un enjeu déterminant de santé publique. La capacité de régénération du tissu osseux dépend de la présence de cellules osseuses, de facteurs de croissance et de molécules constitutives de la matrice osseuse¹. Parmi les cellules osseuses, les ostéoblastes jouent un rôle déterminant dans l'ostéogénèse. Ils ont pour origine des cellules multipotentes appelées cellules stromales mésenchymateuses, ou Multipotent Mesenchymal Stromal Cell (MSC)², contenues dans le stroma médullaire et possédant elles-mêmes leurs propres capacités d'ostéo-induction^{3,4}. Par leur pouvoir d'auto-renouvellement, elles permettent au tissu osseux de conserver sa capacité de régénération tout au long de la vie. Celle-ci peut néanmoins se trouver dépassée dans un certain nombre de situations cliniques, pour lesquelles il faut avoir recours à des méthodes d'aide à la consolidation.

La greffe cortico-spongieuse autologue a longtemps été la seule solution proposée pour ces patients⁵. Nous disposons d'un recul important quant à son utilisation⁶ et ses propriétés ostéo-inductrices sont reconnues. Néanmoins, la morbidité spécifique liée au prélèvement du greffon^{7,8,9,10} (diminution du stock osseux, infection, douleurs, cicatrice) a encouragé la recherche de solutions thérapeutiques plus conservatrices. Le recours à des facteurs de croissance pour stimuler la régénération osseuse est défendu par certains. Les Bone Morphogenetic Proteins (BMP) sont les plus fréquemment utilisées. Elles sont cependant suspectées d'être à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables : œdème, ossifications hétérotopiques, résorption osseuse^{11,12,13,14,15}. Par ailleurs, l'ubiquité de leurs récepteurs au sein des différents tissus de l'organisme soulève la question de leur toxicité potentielle à long terme (cancers induits). Dans de nombreuses situations cliniques (retards simples de consolidation, ostéonécrose débutante, prévention des retards de consolidation), cette iatrogénie n'est pas défendable.

L'injection de moelle osseuse concentrée autologue (IMOC) semble constituer une alternative pertinente. Elle s'accompagne d'une morbidité mineure, tout en conservant un certain nombre des propriétés ostéo-inductrices de la greffe cortico-spongieuse. Sa capacité à induire la formation de tissu osseux lorsqu'elle est implantée en site osseux^{16,17} ou hétérotopique^{18,19,20}, est connue depuis longtemps. Bien qu'elle ait pu être utilisée initialement sous forme non concentrée^{17,21,22,23,24}, il a été montré que ses capacités d'ostéo-induction sont dépendantes du nombre et de la concentration des MSC^{20,25,26}. Il paraissait dès lors intéressant de développer des techniques permettant d'augmenter le nombre des MSC disponibles (concentration de moelle, prolifération in vitro), ou de potentialiser leur action (différentiation in vitro, culture sur matrice ostéoconductive). En confirmant que la concentration de moelle osseuse permettait d'augmenter le taux de progéniteurs, les travaux de Connolly et al.²⁵ sont à l'origine des applications cliniques^{27,28,29,30,31}. Alors que la culture des MSC fait appel à des techniques d'ingénierie cellulaire, qui relèvent actuellement du domaine de la recherche, la

concentration de moelle osseuse fait classiquement appel à une technique de centrifugation par gradient de densité. Elle permet d'isoler la fraction des cellules nucléées — contenant les MSC — et d'éliminer le maximum de plaquettes et de plasma. Elle peut être réalisée en salle d'opération à l'aide d'un automate portable, ou au sein d'une unité de thérapie cellulaire (UTC). Ces deux techniques présentent l'avantage de leur simplicité de réalisation, tout en assurant au patient un niveau élevé de sécurité sanitaire. Elles ont été utilisées successivement dans notre service.

Nous présentons dans ce travail l'étude comparative des deux méthodes de centrifugation et rapportons les résultats cliniques obtenus pour différentes indications.

Méthodologie de l'étude.

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique continue menée au sein des services de chirurgie orthopédique adulte et infantile du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. La première utilisation de moelle osseuse concentrée au CHU de Nantes a eu lieu en 2005. Les premières concentrations de moelle osseuse faisaient appel à un dispositif de centrifugeuse portative, disponible en salle d'intervention. Cette technique extemporanée a ensuite laissé sa place à une collaboration entre les services cliniques du CHU et l'unité de thérapie cellulaire de l'Etablissement Français du Sang (EFS). Depuis août 2009, toutes les procédures de concentration de moelle y ont été réalisées. Tous les patients concernés par l'administration d'un concentré de moelle osseuse autologue réalisée entre 2005 et avril 2013 ont été inclus. Pour les patients pris en charge à l'aide d'un dispositif de centrifugation extemporanée, la recherche de leurs dossiers a été menée par interrogatoire auprès des chirurgiens des deux services et à l'aide du système d'informations hospitalier du CHU de Nantes (Clinicom™, Intersystems™ France, Courbevoie). Pour les concentrations réalisées à l'EFS, les données ont été recueillies de façon prospective en vue de cette étude.

Toutes les indications d'IMOC avaient fait l'objet d'une discussion préalable au cours d'une réunion de service. Dans le cadre des ostéonécroses de la tête fémorale (ONTF), l'IMOC n'était proposée que pour les stades précoces, sans effondrement de la tête, chez des patients de moins de 50 ans. Les allongements de membres réalisés dans le service de chirurgie infantile reposaient sur le principe du callotasis, avec distraction progressive du foyer de corticotomie, stabilisé à l'aide d'un fixateur externe. Une IMOC était proposée au patient en cas de retard de formation du régénérat entre 3 et 6 mois après le début de l'allongement. Nous ne proposons pas d'IMOC en cas de retard de consolidation avec infection du site opératoire, de pseudarthrose septique ou de foyer de fracture non couvert.

Les deux techniques de concentration ont été comparées à partir des données biologiques recueillies sur des échantillons issus des greffons. Le critère de jugement principal retenu pour évaluer l'efficacité de l'IMOC était la probabilité de recours à une intervention supplémentaire, destinée à favoriser la consolidation et qui n'était pas prévue dans la stratégie thérapeutique initiale. Afin de préciser les indications préférentielles de l'IMOC, une revue des données pertinentes de la littérature a été réalisée.

Technique du prélèvement de moelle osseuse.

La ponction trans-osseuse percutanée était classiquement réalisée au dépend des crêtes iliaques postérieures, en décubitus ventral et sous anesthésie générale (**Figure 1**). Lorsque le décubitus ventral n'était pas possible, elle était réalisée dans les crêtes iliaques antérieures.

Afin de limiter l'hémolyse et la dilution par le sang périphérique, un certain nombre de règles devaient être respectées^{32,27,33,34}. Le volume de chaque aspiration était limité à 5mL environ pour les trocars uni-perforés, et jusqu'à 10-15ml maximum pour les trocars multi-perforés. L'orientation du trocart était changée après chaque aspiration, tout en veillant à maintenir une pression d'aspiration la plus faible possible. Le point d'entrée cutané restait le même pour limiter le nombre de cicatrices.

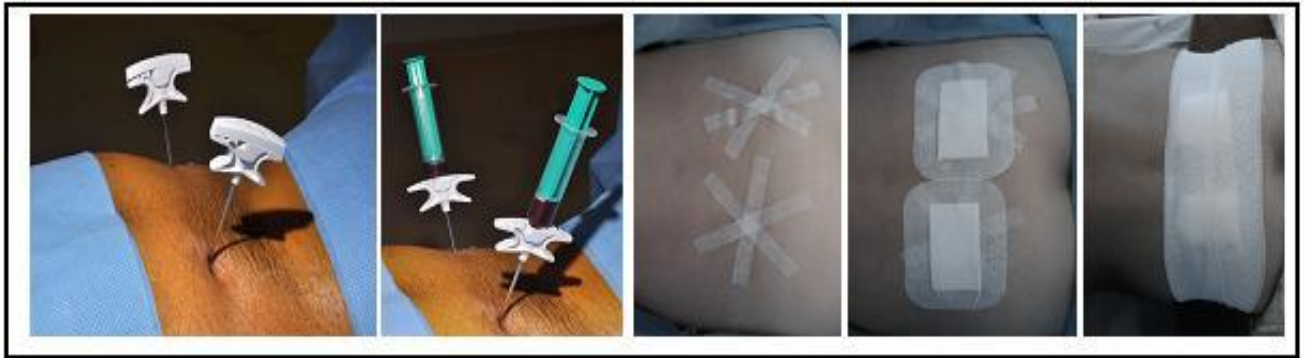


Figure 1 : La ponction de moelle osseuse

Un dispositif d'anti-coagulation était utilisé à toutes les étapes du recueil de la moelle, quel que soit le mode de centrifugation prévu. Dans le cadre de la concentration extemporanée, les seringues de prélèvement utilisées contenaient une solution anticoagulante ACD (Acid Citrate Dextrose, MacoPharma™, Mouvaux, France). Pour la concentration réalisée à l'EFS, deux poches contenant de l'ACD étaient nécessaires (**Figure 2**): l'une était utilisée pour le recueil de la moelle, l'autre pour le rinçage du matériel de prélèvement (seringues, trocars, tubulures), après y avoir ajouté une ampoule d'héparine sodique de 25000UI/5mL.

La connexion d'un robinet 3 voies sur les poches permettaient de limiter le contact avec l'air. Les ponctions étaient répétées jusqu'à obtenir 400 à 600ml de moelle osseuse. La poche de recueil était alors emballée stérilement puis transportée à l'EFS dans une boîte isotherme, accompagnée de la fiche de prélèvement (**Annexe 1**). Le temps de transport était inférieur à 10 minutes pour tous les patients.

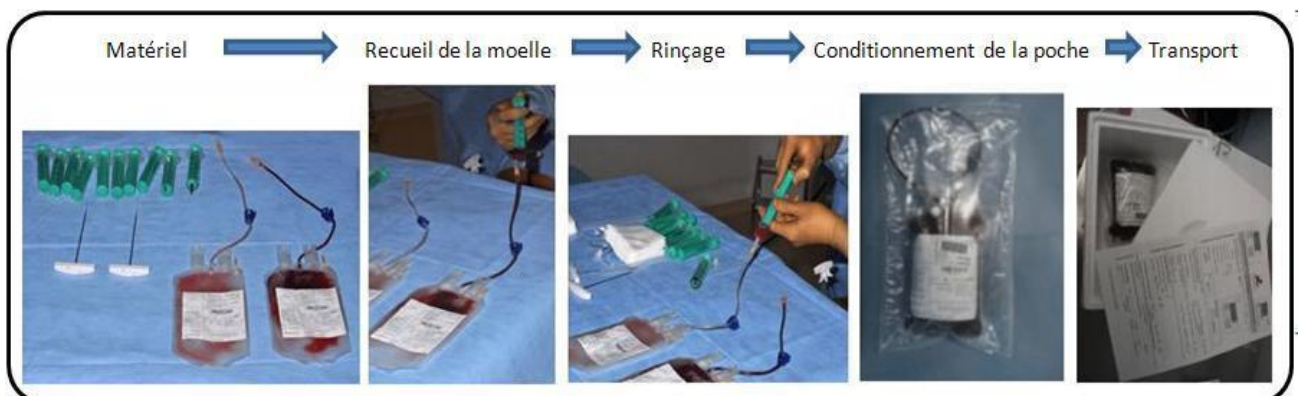


Figure 2 : Le prélèvement de moelle osseuse

Techniques de concentration.

La concentration était réalisée par séparation sur gradient de densité, soit à l'aide d'une centrifugeuse portable, soit d'un séparateur cellulaire à l'EFS.

Concentration extemporanée.

La centrifugeuse portable utilisée était la même pour l'ensemble des patients (Autologous Platelet Separator, Magellan™, Medtronic®, Minneapolis, USA). Elle permettait d'extraire à partir d'une seringue de moelle osseuse totale, un concentré de cellules nucléées et de plaquettes (**Figure 3**).

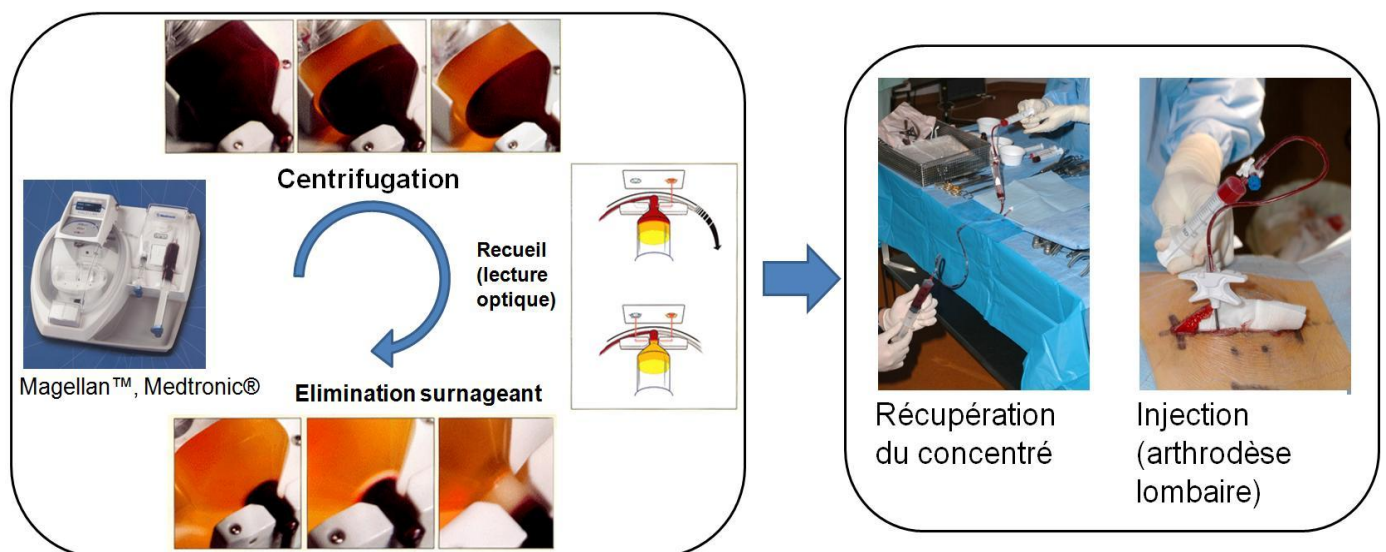


Figure 3 : Technique de la concentration extemporanée.
(à gauche : d'après Arteriocyte Medical Systems©)

Le volume de moelle totale à traiter était limité à 60mL par passage. Après 15 à 20 minutes de concentration, 6 à 8 ml de moelle concentrée étaient obtenus. L'efficacité de la centrifugeuse portable a été vérifiée pour 13 des 25 prélèvements (52%), par la mesure du nombre et de la concentration en cellules nucléées totales avant et après centrifugation.

Concentration à l'Etablissement Français du Sang.

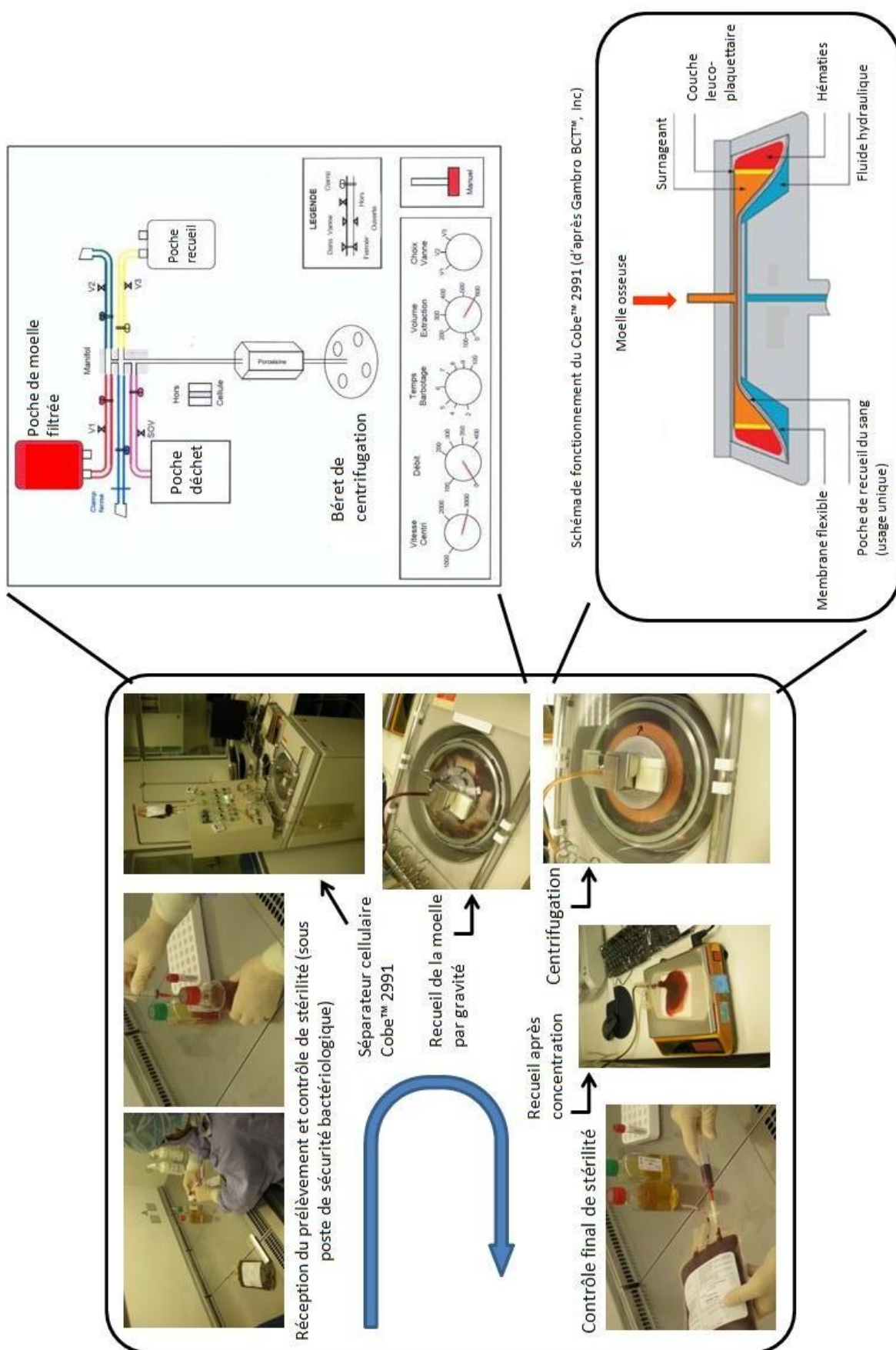
Les prélèvements étaient pris en charge à l'Unité de Thérapie Cellulaire de l'EFS, Site de Nantes.

La concentration de moelle osseuse était soumise à un certain nombre de règles :

- une ordonnance de réinjection de moelle osseuse pour usage orthopédique devait être adressée à l'EFS par le chirurgien lors de la programmation du geste (**Annexe 2**).
- le patient devait signer un consentement au prélèvement et à la réinjection de moelle osseuse à usage orthopédique (**Annexe 3**).
- les résultats des tests sérologiques suivants devaient être communiqués dans les 30 jours précédant l'intervention: hépatites B et C, VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2, syphilis.
- le patient devait également disposer d'une carte de groupe complète.

Lors de la réception du prélèvement à l'EFS, le technicien vérifiait l'intégrité et l'identification de la poche. Après filtration de la moelle par gravité, la poche était pesée, puis la concentration réalisée selon la procédure décrite sur la **Figure 4**. Après 5 à 6 minutes de centrifugation, le surnageant était éliminé dans une poche « déchet » et la suspension cellulaire récupérée dans une poche de recueil (technique du Buffy-coat). Celle-ci correspondait à 30 à 60 ml de cellules nucléées médullaires et contenait en quantité et proportion diverses des globules rouges, des plaquettes, des leucocytes (éléments matures et immatures des lignées érythroblastiques, myéloïde et mégacaryocytaire), des lymphocytes et des progéniteurs. De l'héparine, du plasma autologue et de l'ACD étaient présents à l'état de traces. Les paramètres suivants étaient mesurés de façon systématique avant et après concentration: le volume de moelle, le nombre de cellules nucléées totales (CNT), la numération plaquettaire, la numération des cellules CD34+ (antigène transmembranaire exprimé par les cellules immatures et les progéniteurs en voie de différenciation) et le taux d'hématocrite. Un délai moyen de 3 à 4 heures était nécessaire entre la fin du prélèvement et la délivrance de la moelle au bloc opératoire. Une fois la suspension cellulaire délivrée, elle était conservée à température ambiante avant sa réinjection, tout en respectant un délai maximum de 6 heures.

Figure 4 : Procédure de concentration à l'EFS.



Recueil de la moelle après concentration

L'identification de la poche était systématiquement vérifiée par le chirurgien avant la réinjection. La poche était ensuite emballée dans une protection stérile. Elle était munie d'un embout à percer avec une aiguille permettant de récolter la moelle (**Figure 5**).

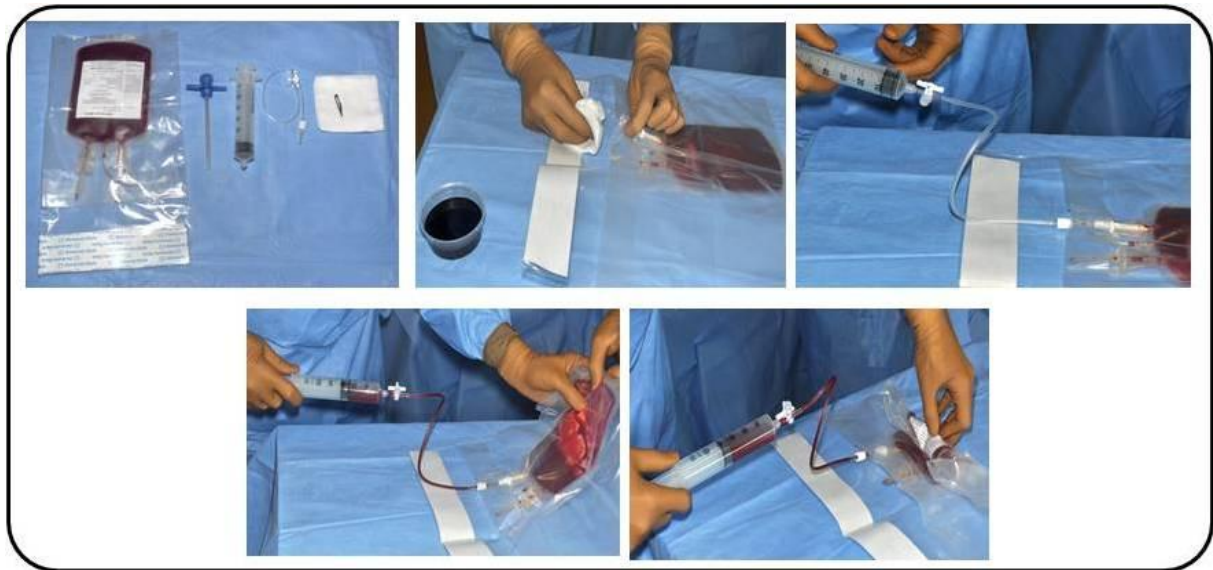


Figure 5 : Recueil de la moelle concentrée.

Techniques d'injection.

Retards de consolidation.

L'injection était réalisée sous anesthésie générale ou locale complétée d'une sédation, en fonction des indications et de l'âge du patient.



Figure 6 : IMOC pour retard de consolidation.

La moelle était injectée de façon percutanée sous contrôle fluoroscopique, en veillant à traverser une zone de peau saine (**Figure 6**). L'aiguille (ou le trocart) était réorientée pour

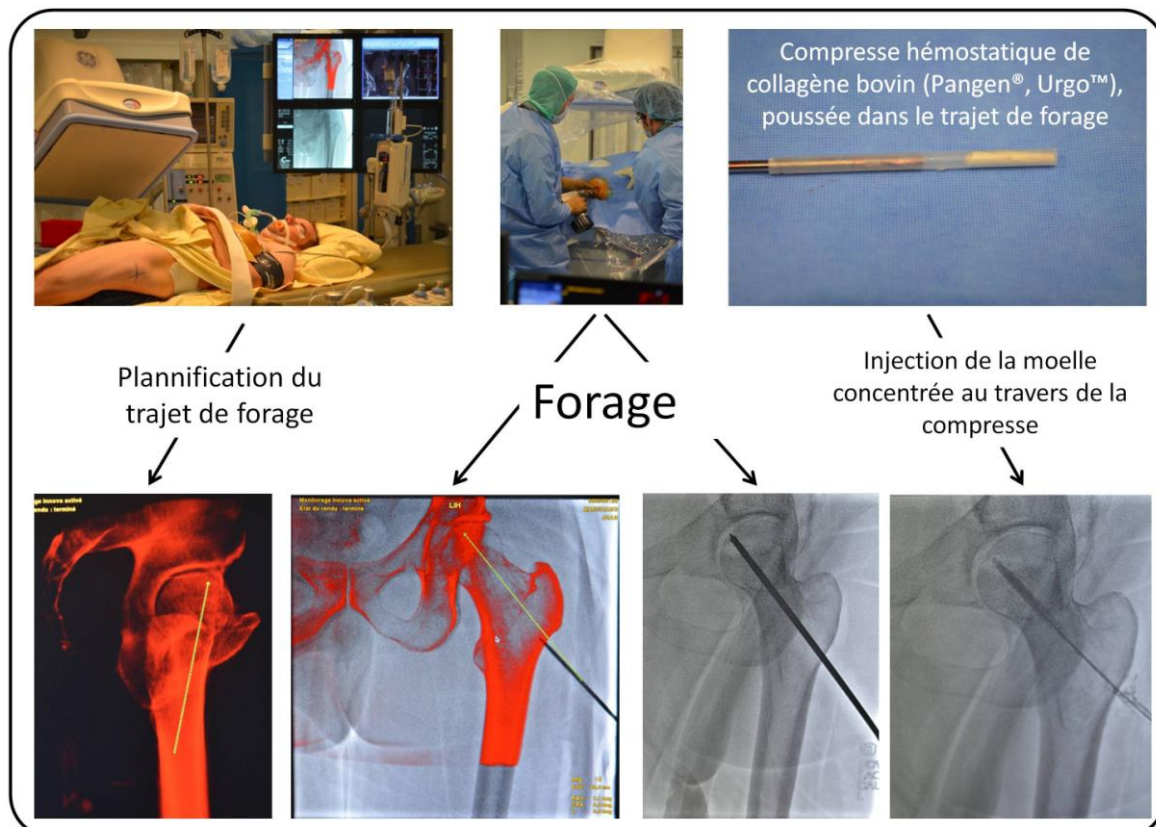
répartir le greffon dans la zone à traiter, tout en veillant à conserver un point d'entrée cutané unique. Dans la mesure du possible, une épaisseur musculaire était interposée entre la zone d'injection et le point de ponction cutané, dans le but de limiter les pertes après le retrait de l'aiguille. L'injection se faisait de façon lente, sans pression excessive, afin de ne pas compromettre la qualité du greffon.

Ostéonécrose de la tête fémorale.



Figure 7 : Forage avec IMOC pour ostéonécrose de la tête fémorale.

Figure 8 : Forage avec IMOC sous contrôle scannographique.



La procédure était le plus souvent réalisée au bloc opératoire, patient sous AG, et sous contrôle fluoroscopique (**Figure 7**). Le forage d'un tunnel de 6,5mm de diamètre était réalisé à l'aide d'un ancillaire adapté (Asnis III®, Stryker Trauma™, Selzach, Suisse). L'injection dans la zone de forage nécessitait l'utilisation d'une aiguille d'une longueur de 150mm. Une des principales difficultés de l'IMOC dans l'ostéonécrose était liée à la grande fluidité du concentré de moelle osseuse, qui imposait le comblement préalable du trajet de forage afin de limiter les pertes et assurer un temps de contact suffisant pour permettre l'adhésion cellulaire (30 minutes à 1 heure).

Pour un patient, le forage avec IMOC a été réalisé en salle de radiologie interventionnelle sous anesthésie générale et sous contrôle scannographique avec reconstruction tridimensionnelle (**Figure 8**).

Analyses statistiques.

Dans notre étude, la comparaison entre les deux méthodes de centrifugation a reposé sur la mesure de la concentration en CNT. Le Nail³⁴ a montré qu'elle était très significativement corrélée avec la concentration en MSC.

Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer la concentration en CNT lors des échecs d'IMOC avec celle des succès, ainsi que le nombre de CNT injectées dans les deux cas. Le même test a été utilisé pour comparer les moyennes des concentrations en CNT — avant et après centrifugation — pour les moelles « extemporanées » et les moelles « EFS ». La recherche d'un lien entre la période de réalisation de l'IMOC et la qualité du greffon prélevé (volume, concentration en CNT, rendement de la centrifugation) a été réalisée à l'aide d'un test de corrélation linéaire de Pearson. Ce même test a été utilisé pour étudier le lien entre l'âge des patients et la date de réalisation de l'IMOC. Le risque de première espèce retenu était de 5% pour l'ensemble des tests.

Caractéristiques des patients.

De juin 2005 à avril 2013, 50 injections de moelle osseuse concentrée ont été réalisées chez 47 patients (**Tableau 1**). Il s'agissait de 21 femmes et 26 hommes. Vingt-cinq injections (23 patients) ont été réalisées par une méthode extemporanée entre juin 2005 et juin 2009. Les 25 autres (24 patients) ont été réalisées entre février 2009 et avril 2013 en collaboration avec l'EFS. Huit IMOC (16%) ont été réalisées en ambulatoire : sept d'entre elles étaient isolées tandis que la dernière était associée à un forage de la tête fémorale.

	Centrifugation extemporanée	EFS
Nombre de patients	23 patients (25 IMOC)	24 patients (25 IMOC)
Age	37,8 ans	33,0 ans
Sex ratio H/F	10/13	16/8
Indications		
ONTF	1	6
Retard de consolidation	3	8
Pseudarthrose	6	3
Arthrodèse rachidienne	15	0
PHRC IMOCA	0	8
Geste associé		
Forage de la tête fémorale	1	6
Dynamisation du foyer	1	1
Ablation de matériel d'ostéosynthèse	0	1
Ostéosynthèse	15	1
Procédures ambulatoires	2	6

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

L'âge moyen à la date de l'IMOC était de $35,4 \pm 17,3$ ans pour l'ensemble des patients. Il a diminué tout au long de l'étude, et ceci de façon significative (**Figure 9**, $p < 0,05$).

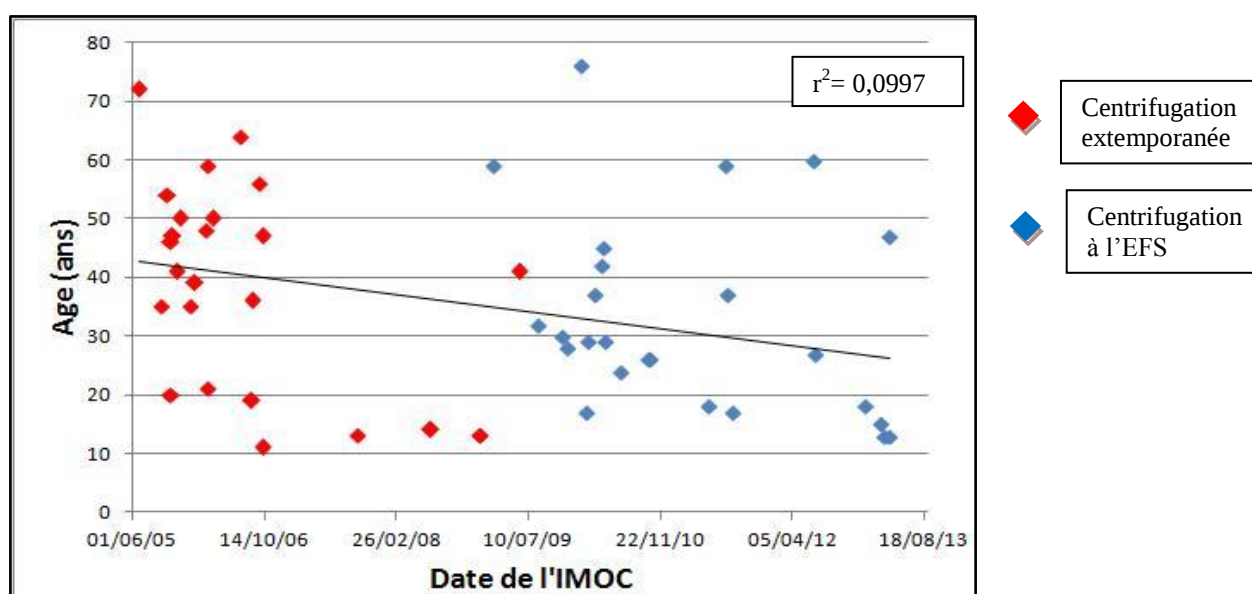


Figure 9 : Corrélation entre l'âge des patients et la date de l'IMOC.

Caractéristiques des greffons.

Le volume moyen de moelle osseuse prélevée pour concentration à l'EFS était de 473 ± 84 ml (min-max = 307-627). Il a diminué de façon statistiquement significative au cours du temps (**Figure 10**). Le volume prélevé pour la concentration extemporanée était toujours voisin de 60ml (volume maximum par centrifugation), à l'exception d'un patient pour lequel un deuxième prélèvement a dû être réalisé en raison de la coagulation du premier avant sa centrifugation.

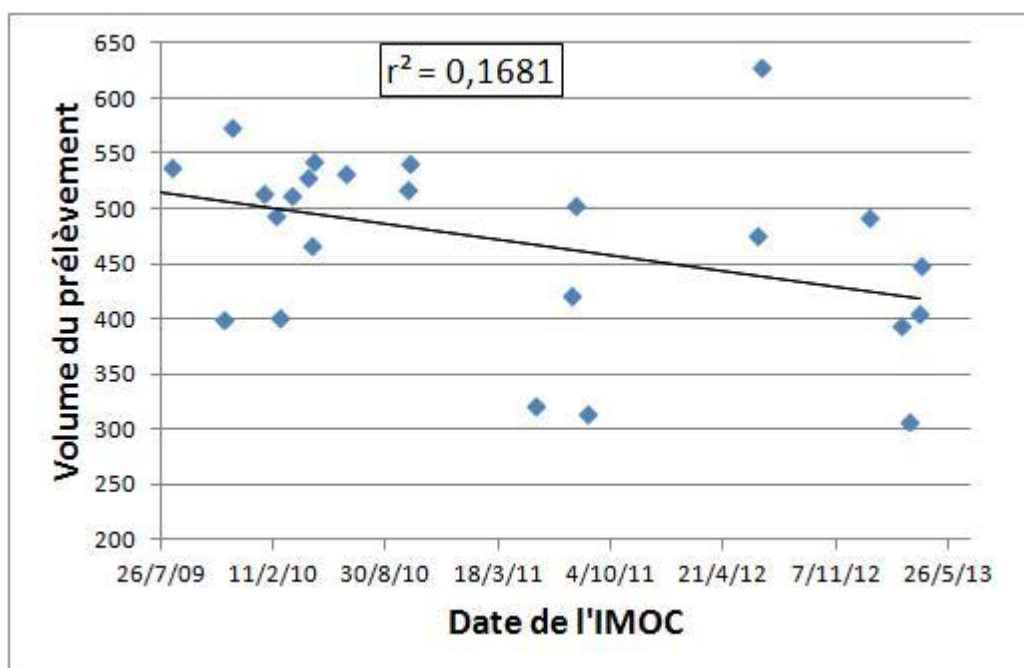


Figure 10 : Corrélation entre le volume de moelle osseuse prélevé pour l'EFS et la date de l'IMOC ($p=0,042$).

La numération des cellules CD34+ avant et après centrifugation à l'EFS était fortement corrélée au nombre de CNT (**Figure 11**, $r^2 > 0.5$ et $p < 0,01$).

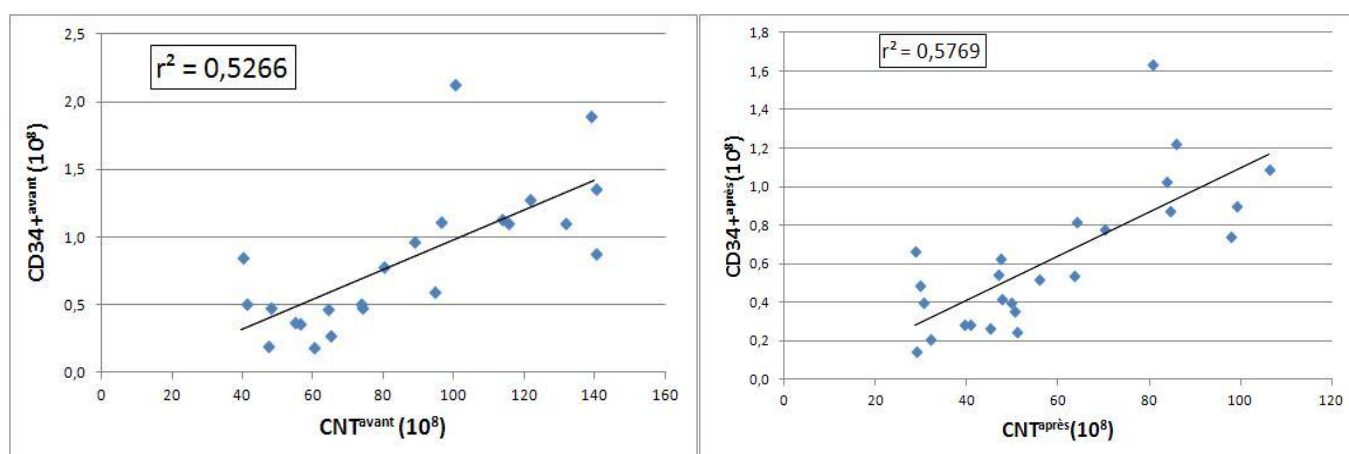


Figure 11 : Corrélation entre la numération des cellules CD34+ et le nombre de CNT, avant (à gauche) et après (à droite) centrifugation à l'EFS.

Ne disposant pas de la numération des cellules CD34+ pour les centrifugations extemporanées, la comparaison des deux méthodes a été réalisée sur la base des concentrations en CNT.

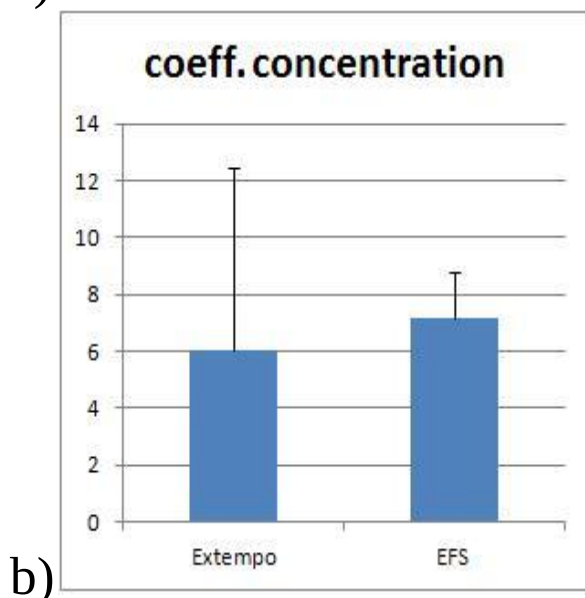
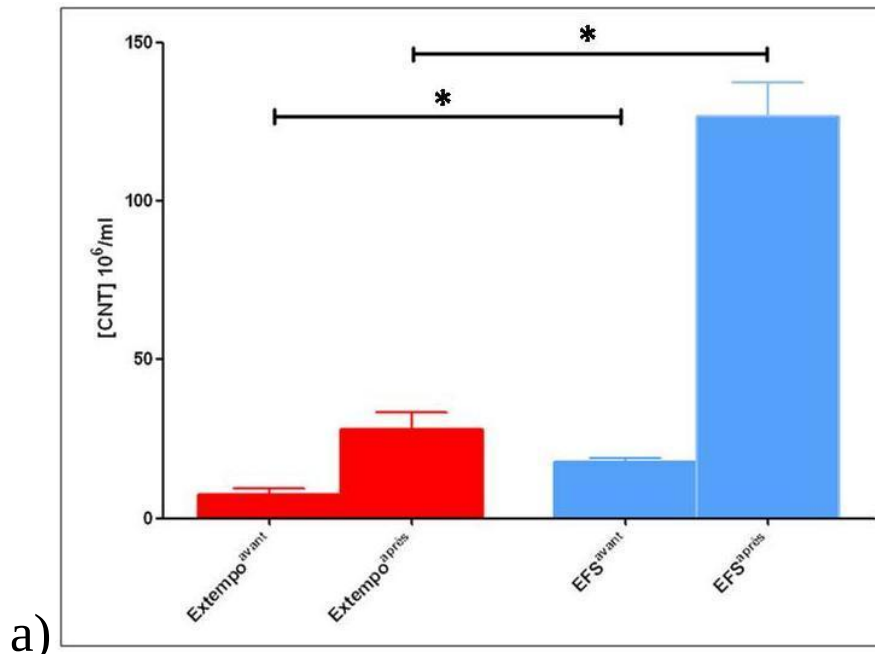
La concentration moyenne en CNT était significativement plus basse avant centrifugation extemporanée qu'avant centrifugation à l'EFS ($7,7 \pm 6,0 \cdot 10^6/\text{ml}$ contre $17,8 \pm 6,3 \cdot 10^6/\text{ml}$, $p < 0.001$, **Figure 12**). Il en était de même après centrifugation ($22,4 \pm 18,0 \cdot 10^6/\text{ml}$ contre $126,6 \pm 53,5 \cdot 10^6/\text{ml}$, $p < 0.001$).

Le coefficient moyen de concentration des CNT était significativement moins élevé après centrifugation extemporanée qu'après centrifugation à l'EFS ($6,0 \pm 6,4$ contre $7,1 \pm 1,6$, $p = 0.035$). Un phénomène de dilution a été observé au cours d'une centrifugation extemporanée (coefficient de concentration de 0,64).

Figure 12 : Comparaison de l'efficacité des techniques extemporanée et EFS.

a) concentration moyenne en CNT avant et après centrifugation pour la méthode extemporanée (en rouge) et EFS (en bleu)

b) coefficient moyen de concentration en CNT des 2 méthodes



La concentration en CNT avant centrifugation a significativement diminué au cours du temps (**Figure 13**), que ce soit pour les centrifugations extemporanées ($p=0,02$) ou pour celles réalisées à l'EFS ($p=0,019$). Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre l'âge, le sexe ou la pathologie des patients et la concentration en CNT avant centrifugation.

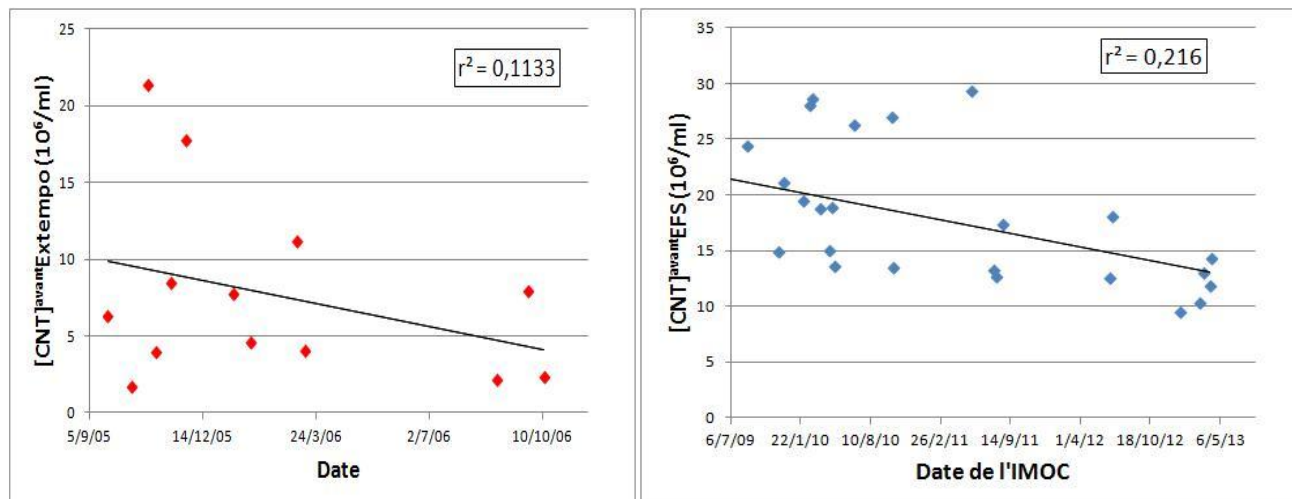


Figure 13 : Corrélation entre la concentration en CNT avant centrifugation et la date de l'IMOC, pour les procédures extemporanées (à gauche) et pour l'EFS (à droite).

La concentration en CNT après centrifugation à l'EFS a significativement diminué au cours du temps ($p<0,01$). Ce n'était pas le cas pour les centrifugations extemporanées (**Figure 14**).

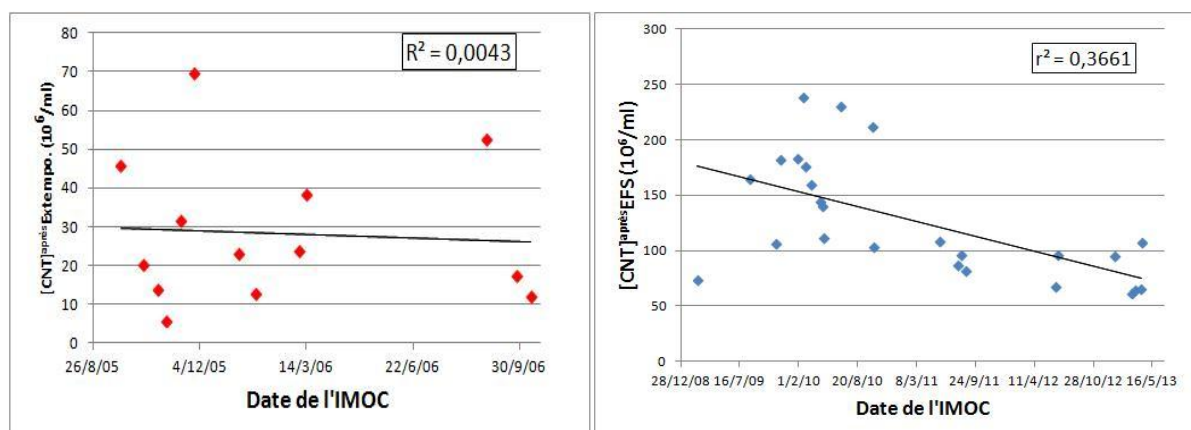


Figure 14 : Corrélation entre la concentration en CNT après centrifugation et la date de l'IMOC, pour les procédures extemporanées (à gauche) et pour l'EFS (à droite).

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre le coefficient de concentration en CNT et la date de l'IMOC, quelque soit la technique de centrifugation utilisée. Le rendement moyen en CNT des concentrations réalisées à l'EFS était de $70 \pm 11,6$ % (min/max = 42%/96%). Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre ce rendement et la date de l'IMOC (tendance à l'amélioration, non significative).

Pour les centrifugations réalisées à l'EFS, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre le résultat de l'IMOC et le nombre moyen de CNT injectées ($4,0 \pm 2,2 \cdot 10^9$ lors des échecs d'IMOC contre $4,2 \pm 2,6 \cdot 10^9$ pour les succès), ou la concentration moyenne en CNT ($148,1 \pm 76,2 \cdot 10^6$ /ml pour les échecs contre $121,2 \pm 47,4 \cdot 10^6$ /ml pour les succès).

Nous avons constaté trois prélèvements bactériologiques positifs réalisés sur les moelles osseuses adressées à l'EFS (12%). Les germes retrouvés étaient un *Staphylococcus Epidermidis* (patient 45, fracture ouverte de jambe consolidée après IMOC préventive), un *Propionibacterium* spp (patient 46, fracture ouverte de jambe consolidée après IMOC préventive) et un *Propionibacterium acnes* (patient 13, retard de consolidation d'une fracture ouverte des deux os de l'avant-bras, consolidée après IMOC). Aucune complication infectieuse n'est à déplorer.

Résultats des patients.

Nous rapportons huit échecs (16%) d'IMOC, pour lesquels une nouvelle intervention a été motivée par l'évolution postopératoire. Ils concernaient 12,0% (3 sur 25) des procédures extemporanées, et 20,0% des concentrations à l'EFS.

Il s'agissait d'une arthroplastie totale de hanche pour un cas d'ostéonécrose de tête fémorale, d'un changement de clou avec alésage pour deux cas de fracture de jambe ouverte, de la dynamisation d'un fixateur externe dans un cas d'allongement huméral, d'une greffe cortico-spongieuse autologue dans trois cas de pseudarthrose, et d'une deuxième IMOC dans un cas de retard d'ostéogénèse d'un cal d'allongement tibial.

Moelle osseuse concentrée et ostéonécrose de la tête fémorale.

De juin 2009 à avril 2013, six patients (sept hanches) ont été pris en charge par forage et injection de moelle osseuse concentrée autologue pour une ONTF (**Figures 7, 15 - 19**). Leurs caractéristiques sont précisées dans le **Tableau 2**.

Patient	Sexe	Côté	Etiologie	Date op.	Age (ans)	Méthode	CN injectées (10 ⁹)	Durée hospit.	Echec*	Recul (mois)
1	M	D	Cortico.	09/06/09	41	Extempo.	ND	4j	Non	36
2	M	G	Cortico.	01/12/09	28	EFS	3,6	3j	Non	36
		D	Cortico.	26/04/10	29	EFS	2,2	3j	Non	31
3	F	D	Cortico.	15/03/10	37	EFS	3,2	2j	Non	35
4	M	D	Cortico.	03/08/11	37	EFS	3,88	3j	Oui	7
5	F	G	Fract. col	18/03/13	13	EFS	0,97	Ambu.	Non	2
6	M	G	Cortico.	08/04/13	47	EFS	3,2	4j	Non	2

Tableau 2 : Caractéristiques des patients pris en charge pour une ostéonécrose de la tête fémorale.

Le nombre de cellules nucléées injectées a été estimé à partir du volume de moelle injectée, connaissant la concentration de la moelle après centrifugation. *Cortico.* : corticothérapie, *Fract. col* : fracture du col fémoral, *Extempo.* : centrifugation extemporanée, *CN* : cellules nucléées, *ND* : non disponible, *Durée hospit.* : durée d'hospitalisation, *Ambu.* : ambulatoire.

*Echec = intervention supplémentaire motivée par l'évolution de l'ostéonécrose.

Il s'agissait de patients jeunes (âge médian = 37 ans, min-max = 13-47), pris en charge pour des ostéonécroses secondaires. Six des sept patients n'ont pas nécessité de nouvelle intervention (85,7%), avec des reculs variant de 2 à 36 mois. Un patient (patient n°4) n'a rapporté aucune amélioration en post-opératoire et l'évolution de la nécrose a nécessité la réalisation d'une arthroplastie totale 7 mois après le forage. Les 5 autres patients (6 hanches) déclarent tous avoir eu une période d'amélioration en post-opératoire. Parmi les 3 patients pour lesquels nous disposons d'un recul d'au moins 30 mois, cette amélioration s'est maintenue à long terme pour 2 d'entre eux. A 3 ans de recul, la symptomatologie de la patiente n°3 est quant à elle retournée à son niveau pré-opératoire. Le forage avec IMOC n'a pas permis de stabiliser la nécrose, et le bilan récent (radiographies standards + IRM) a mis en évidence une perte de sphéricité de la tête fémorale.

Figure 15 : Patient 1.

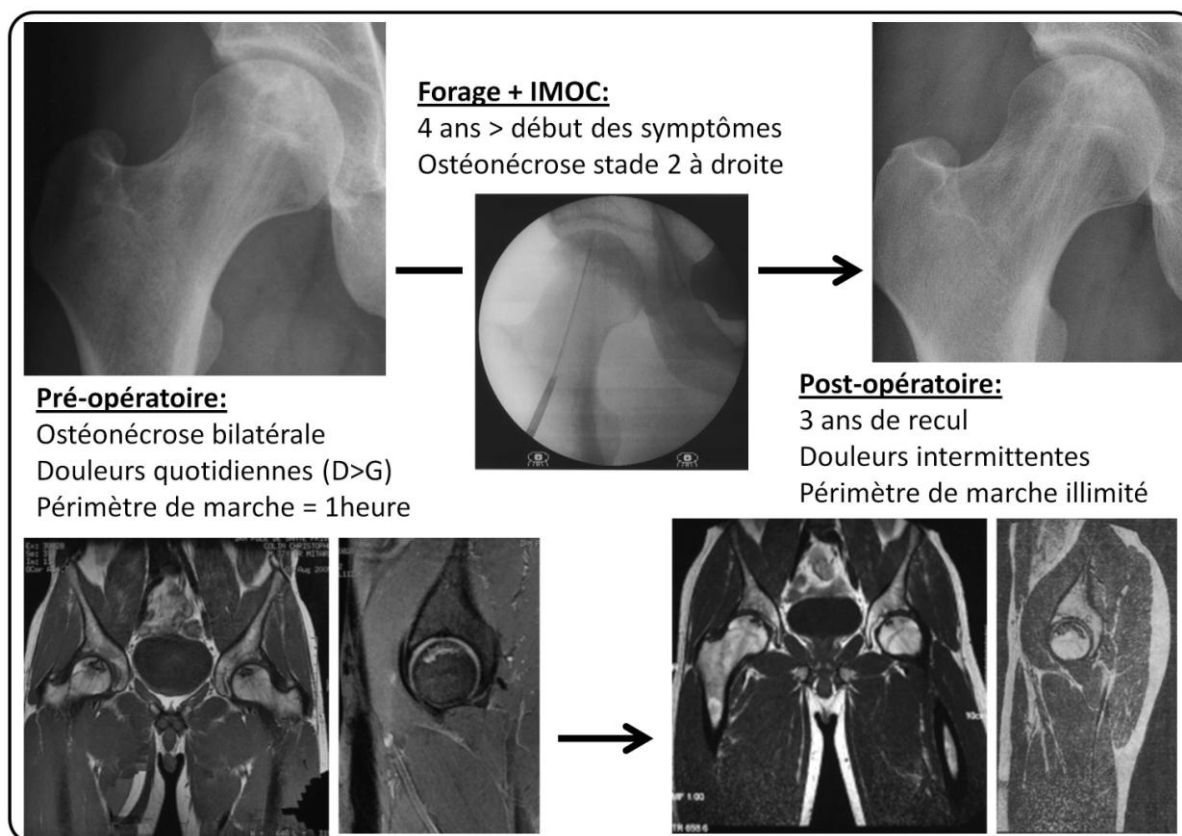


Figure 16 : Patient 2.

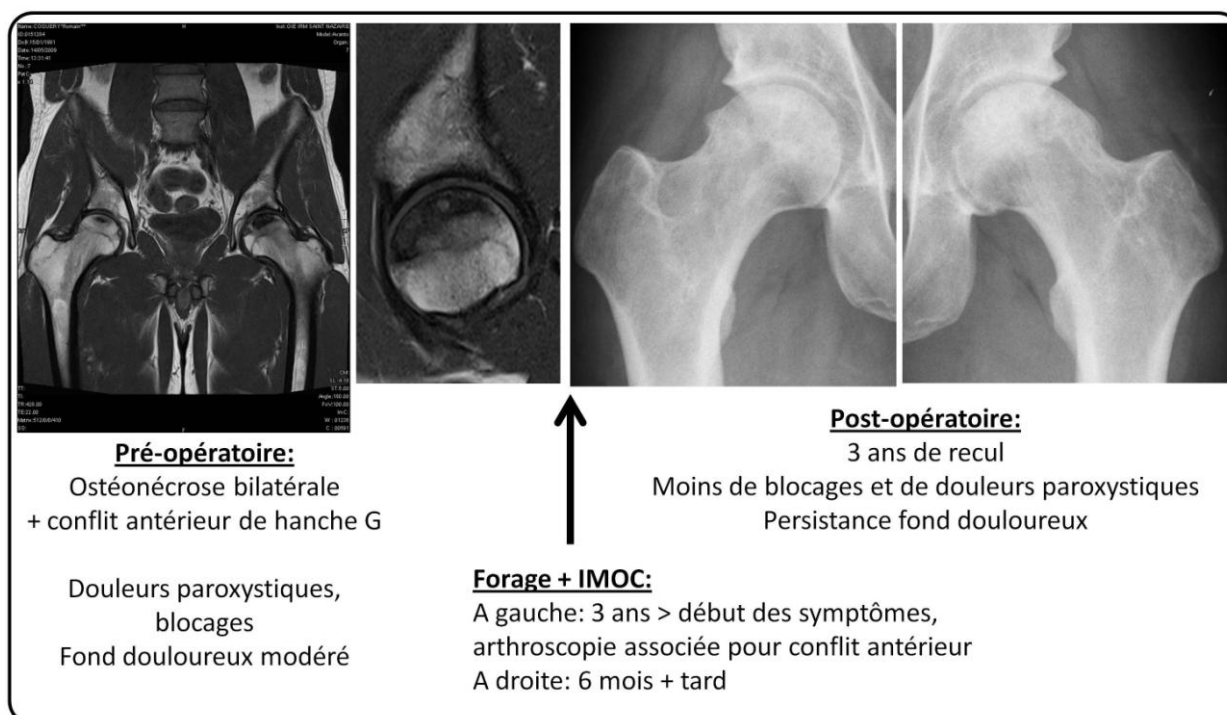


Figure 17 : Patient 3.

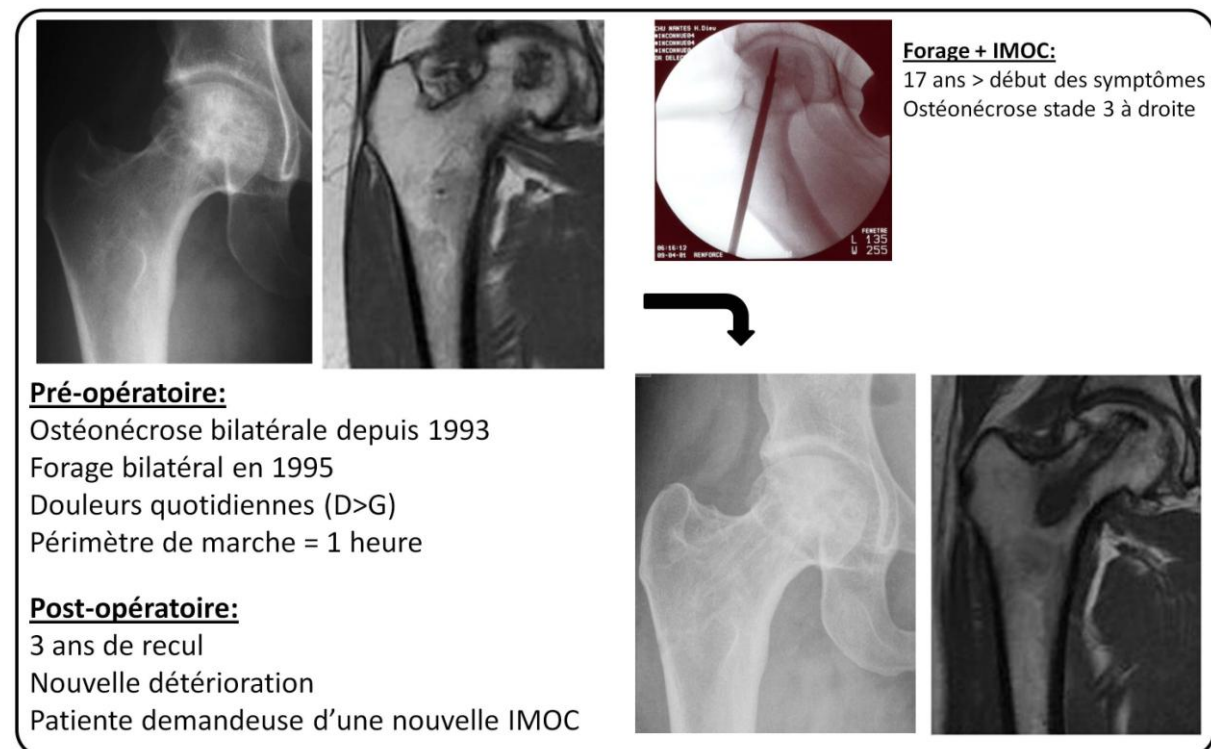


Figure 18 : Patient 4.

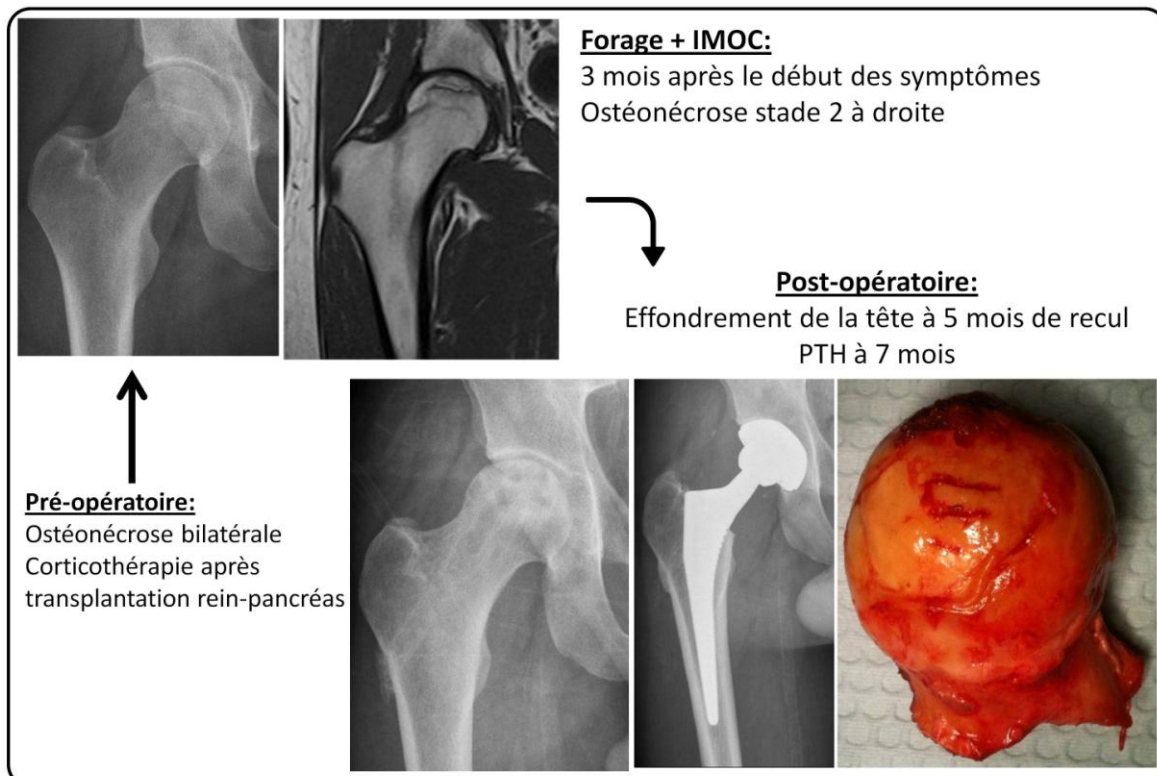
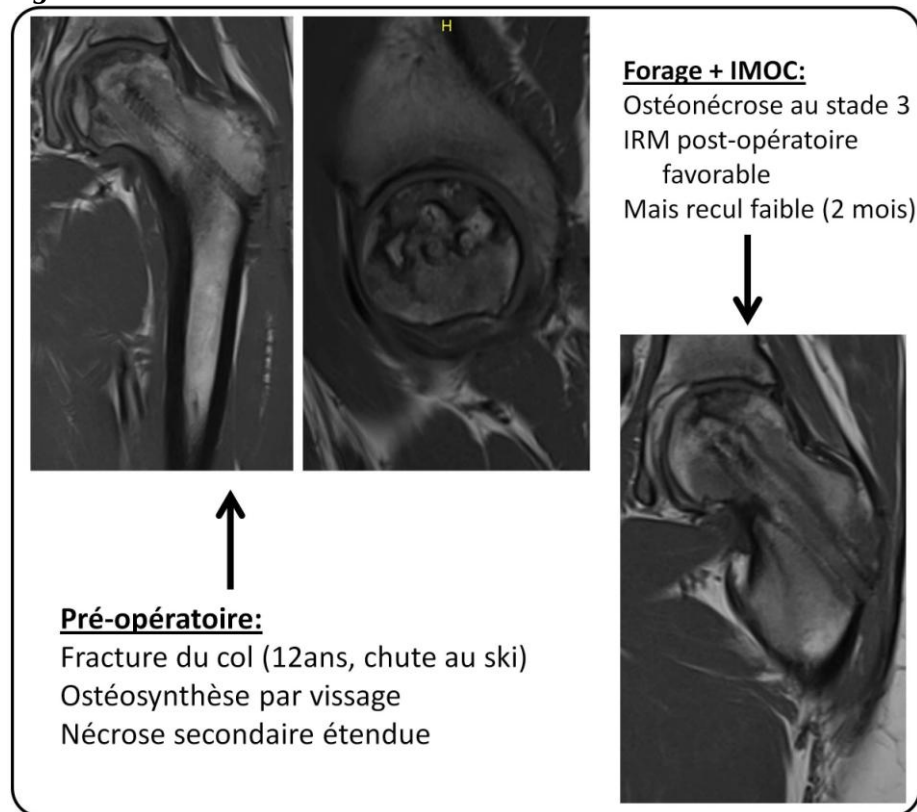


Figure 19 : Patient 5.



Pour le patient n°6, le forage et l'IMOC ont été réalisés sous contrôle scannographique per-opératoire (**Figure 7**).

Moelle osseuse concentrée et retards de consolidation.

Nous avons proposé 11 fois l'IMOC dans ce contexte (**Figures 20 à 29**). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **Tableau 3**. Une centrifugation extemporanée a été utilisée pour deux patients et les deux ont nécessité le recours à une seconde intervention. La première patiente a consolidé dans les suites d'une deuxième IMOC extemporanée réalisée 5 mois plus tard, et l'autre patient a consolidé après dynamisation de son fixateur externe. Pour les huit IMOC réalisées à l'EFS, nous avons constaté 3 échecs (37%), ayant nécessité deux greffes cortico-spongieuses et un changement de clou de jambe.

Patient	Sexe	Contexte	Date op.	Age (ans)	Méthode	CN injectées (10 ⁹)	Durée hospit.	Echec*	Recul (mois)
7	F	Allongement de tibia	26/10/05	20	Extempo.	ND	2j	Oui (2 ^{ème} IMOC)	5
		Allongement tibia	13/03/06	21	Extempo.	ND	2j	Non	86
8	F	Allongement humérus	07/07/08	14	Extempo.	ND	Ambu.	Oui (Dynamisation)	31
9	F	Fract. 2 os avant-bras	20/04/10	35	EFS	6,03 (2 os)	Ambu.	Oui (Grefe)	3
10	M	Fracture ouverte de jambe	15/02/10	17	EFS	7,15	2j	Non	12
11	M	Fracture ouverte de jambe	22/02/10	29	EFS	6,2	3j	Oui (Changement clou + alésage)	4
12	F	Allongement tibia	24/05/11	18	EFS	3,3	Ambu.	Non	23
13	M	Fract 2 os avant-bras	25/07/11	59	EFS	3,5 (2 os)	2j	Non	14
14	F	Allongement métatarsien	22/08/11	17	EFS	1,2	1j	Oui (Grefe)	1
15	M	Correction cal vicieux tibia	07/01/13	18	EFS	2,9	Ambu.	Non	4
16	F	Correction cal vicieux tibia	05/04/13	13	EFS	1,3	Ambu.	Non	2

Tableau 3 : Caractéristiques des patients pris en charge pour un retard de consolidation.

Le nombre de cellules nucléées injectées a été estimé à partir du volume de moelle injectée, connaissant la concentration de la moelle après centrifugation. *Fract.* : fracture, *Date op.* : date opératoire, *Extempo.* : centrifugation extemporanée, *ND* : non disponible, *CN* : cellules nucléées, *Durée hospit.* : durée d'hospitalisation, *Ambu.* : ambulatoire.

*Echec = intervention supplémentaire visant à favoriser la consolidation

Figure 20 : Patient 7.

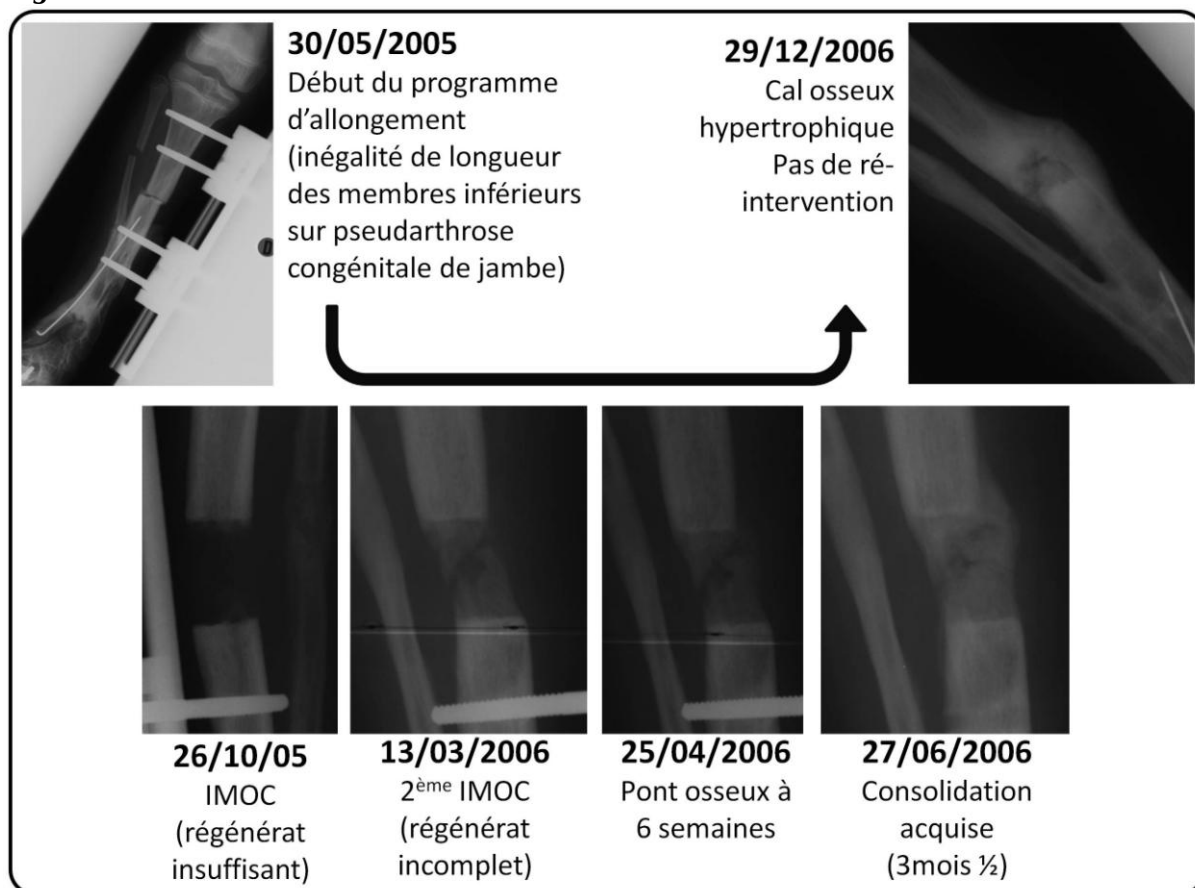


Figure 21 : Patient 8.

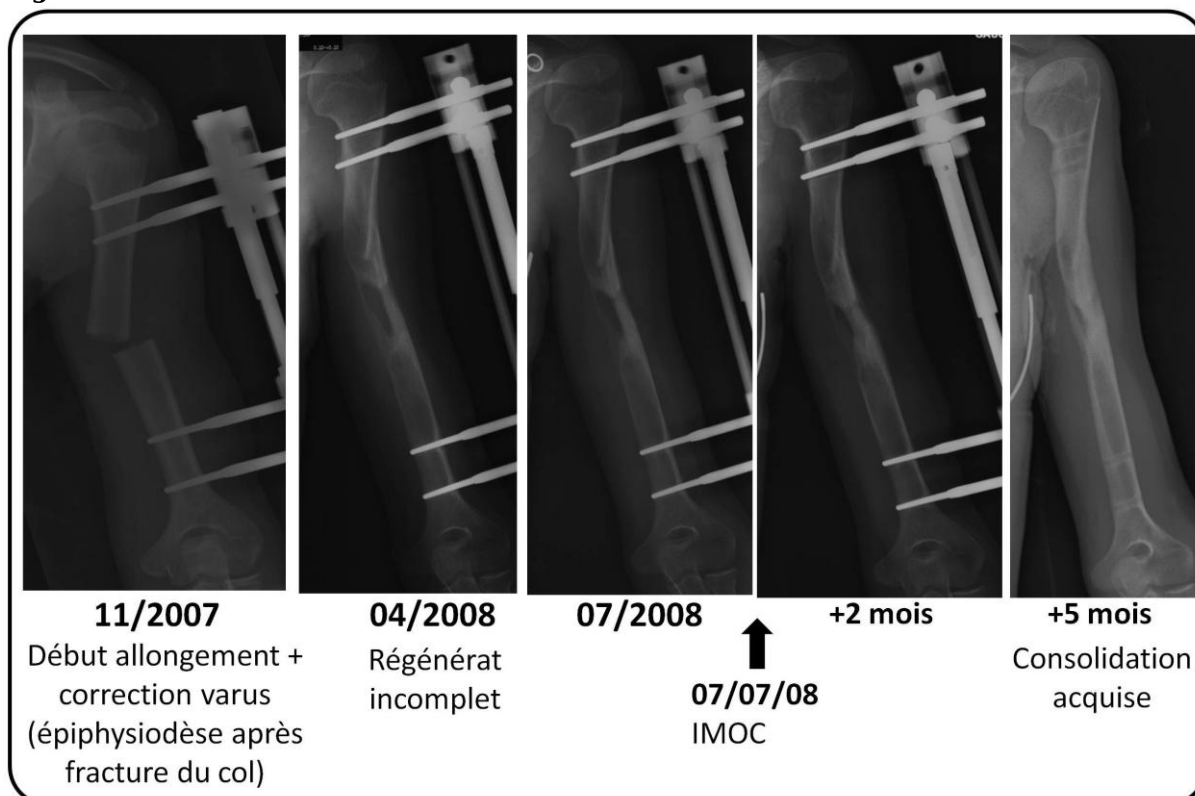


Figure 22 : Patient 9.

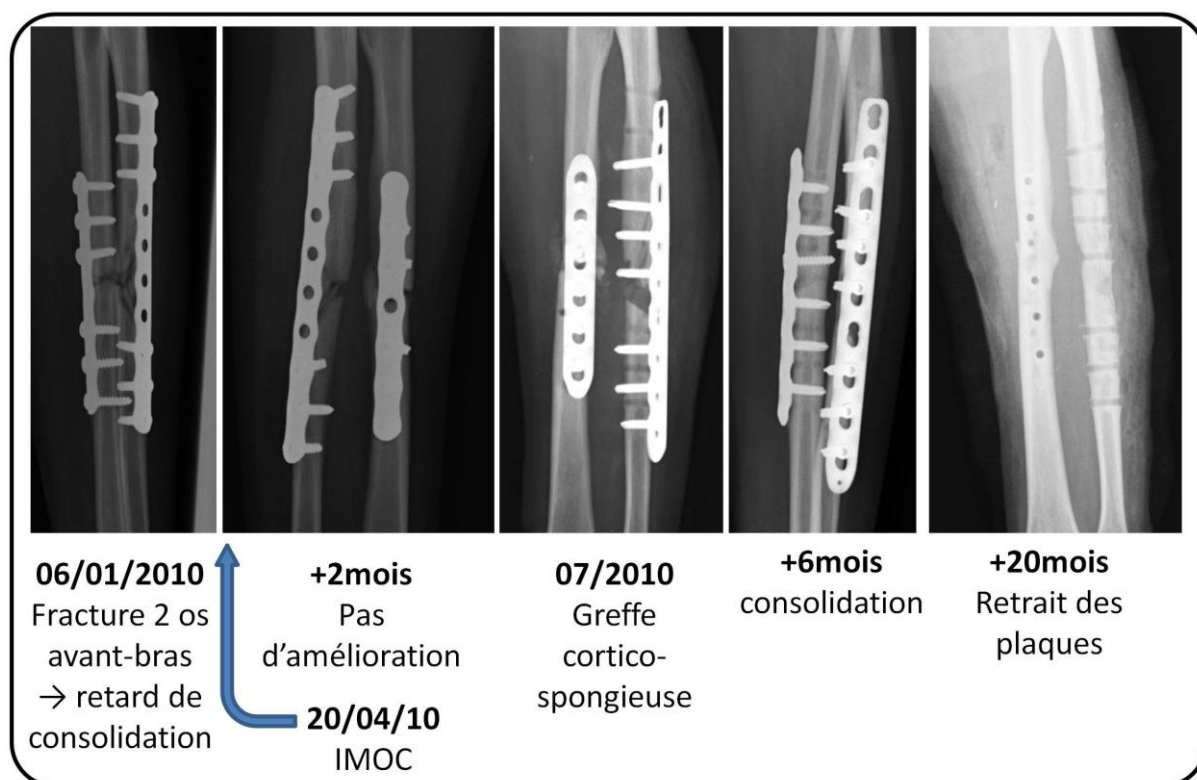


Figure 23: Patient 10.

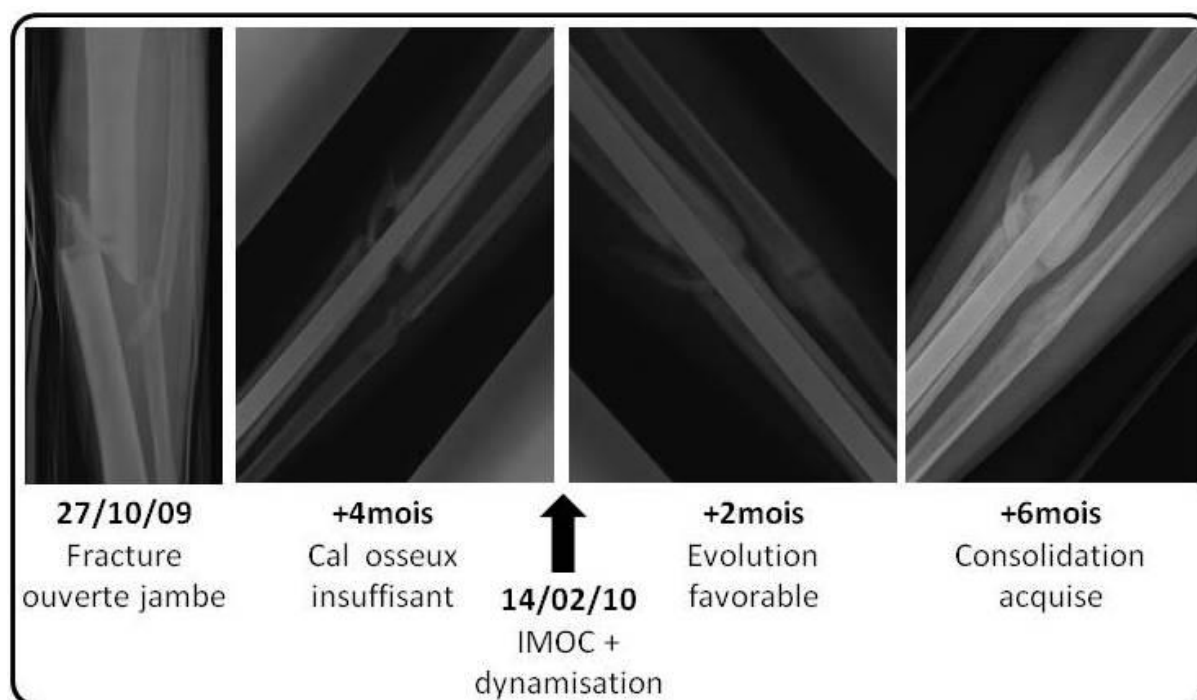


Figure 24 : Patient 11.

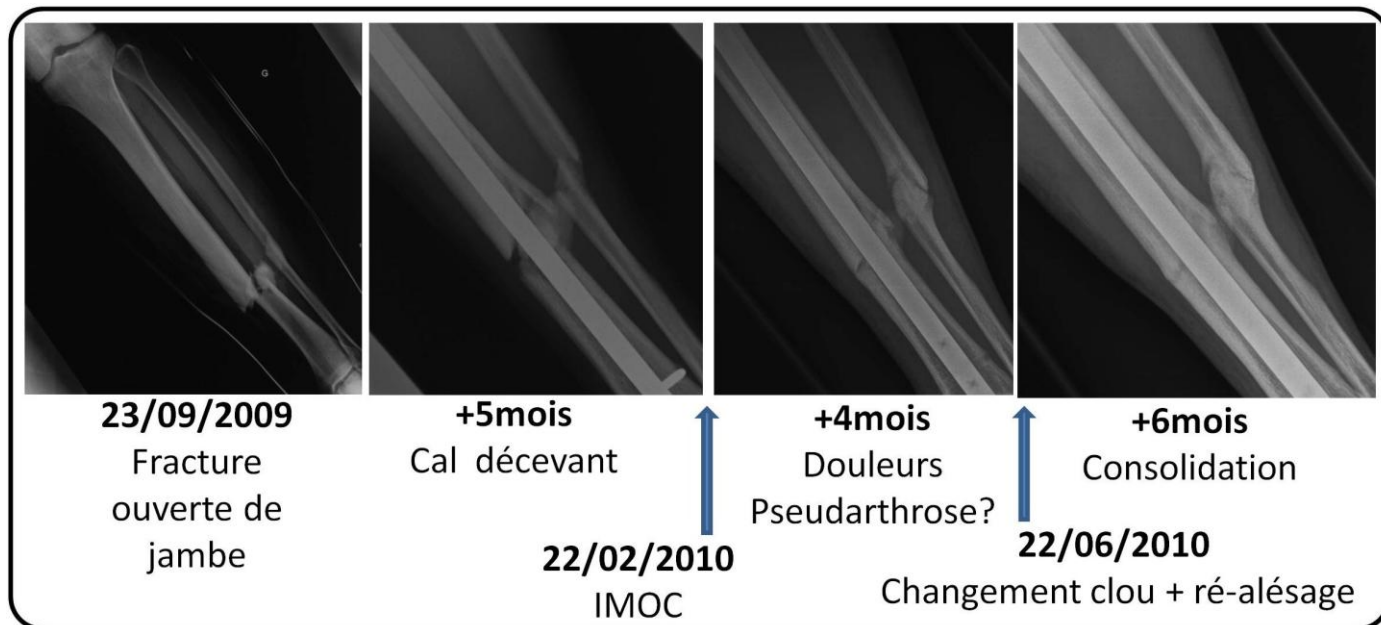


Figure 25 : Patient 12.

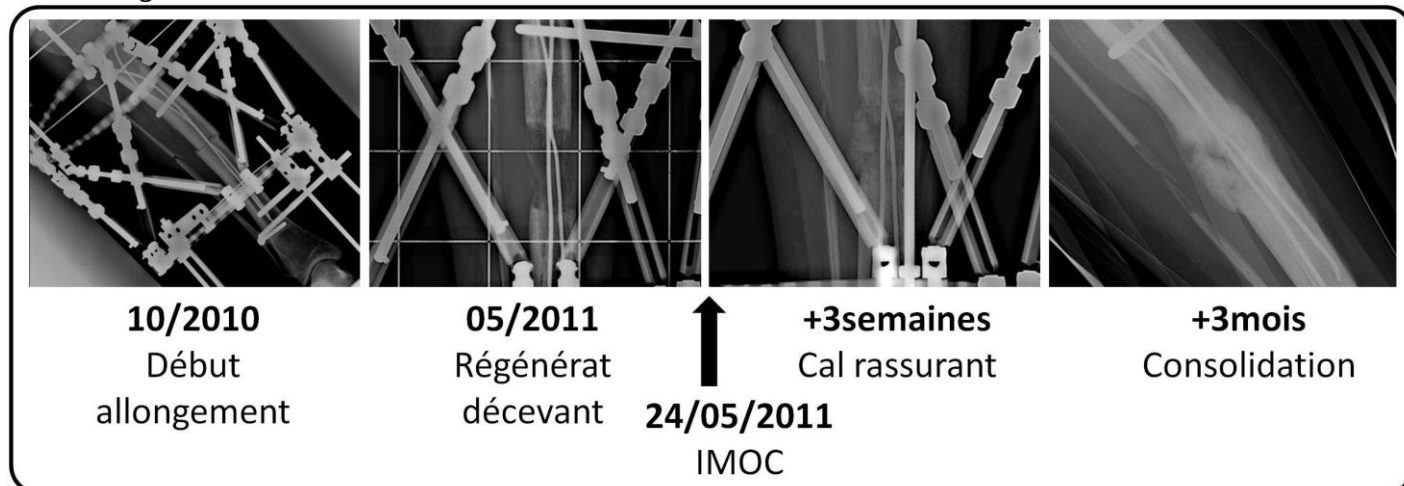


Figure 26 : Patient 13.

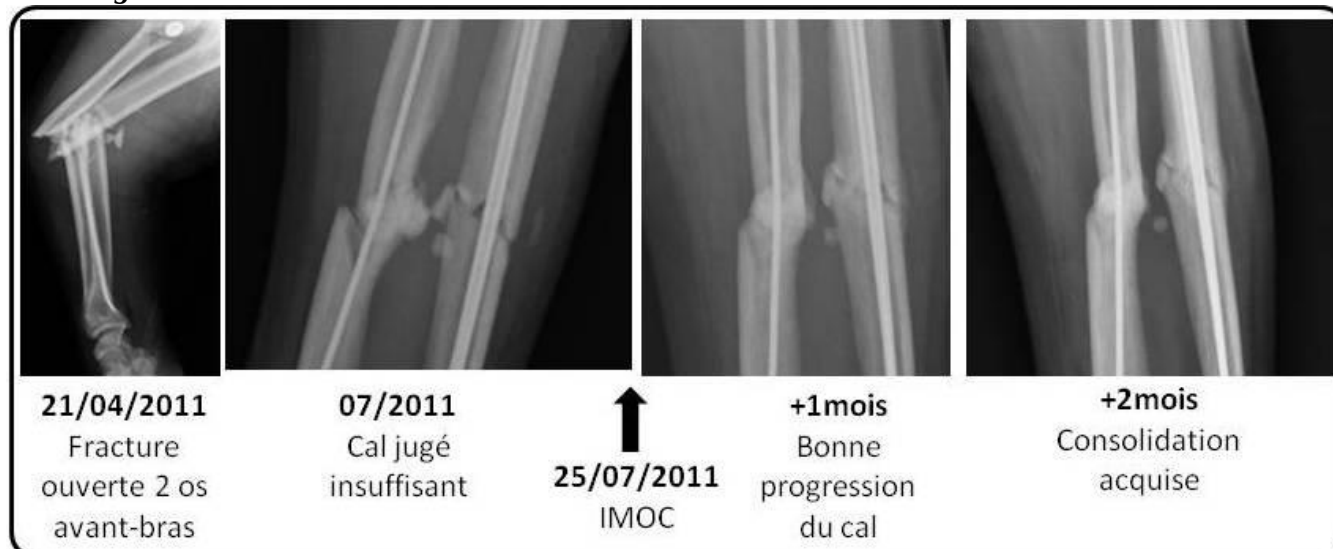


Figure 27 : Patient 14.

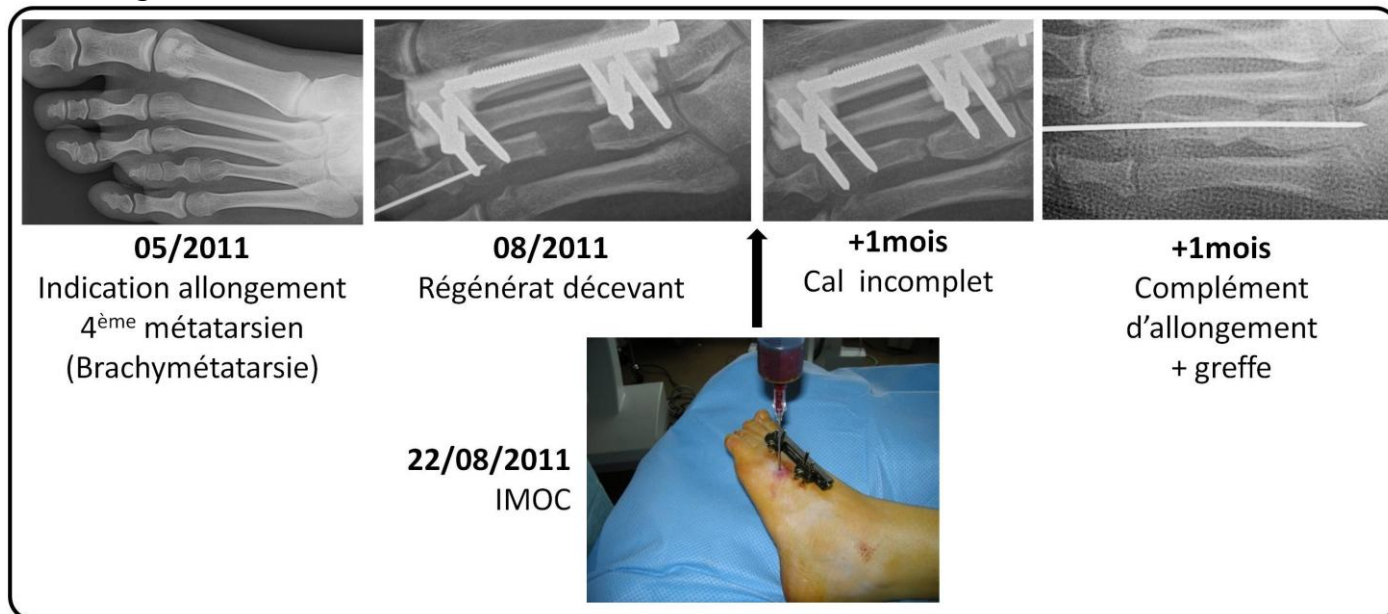
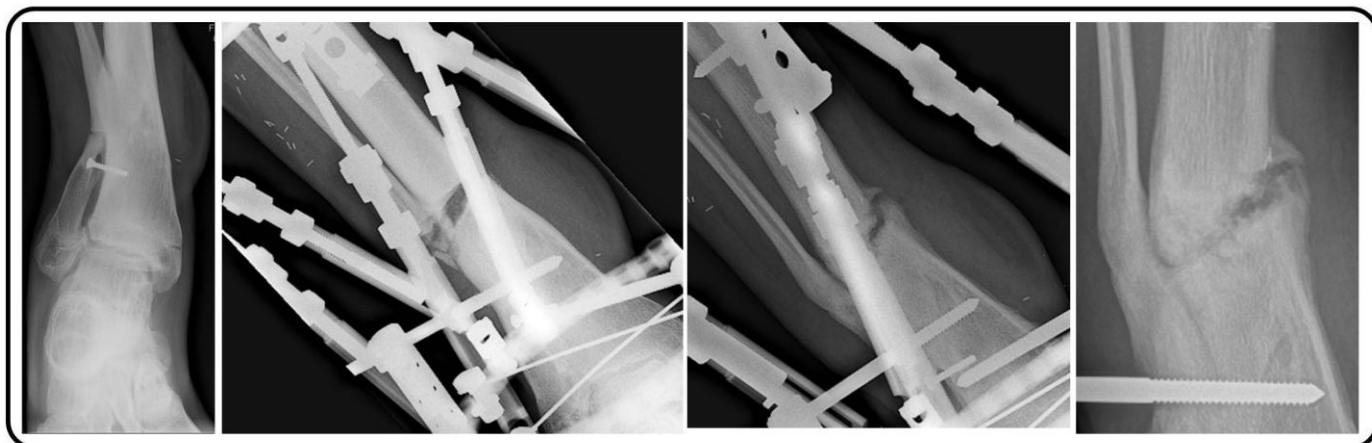


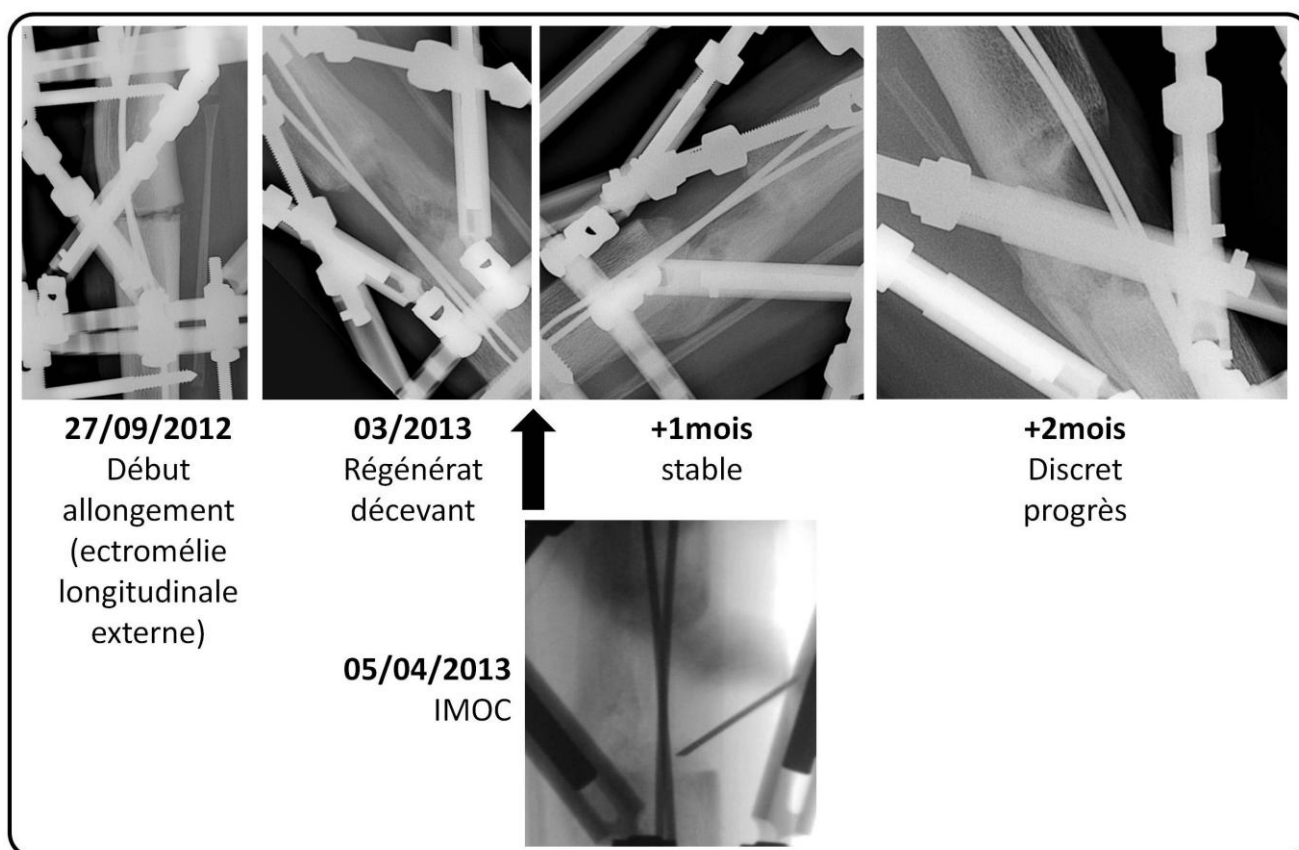
Figure 28 : Patient 15.



Il s'agit d'un patient de 7 ans, victime d'un accident de moto en septembre 2002, responsable d'un traumatisme grave étagé du membre inférieur droit (amputation traumatique de jambe et fracture ouverte du fémur). Deux mois après la ré-implantation de jambe, il est réalisé une arthrodèse tibio-fibulaire distale, associée à une couverture du foyer de fracture par un lambeau libre de grand dentelé. La consolidation sera obtenue en fin d'année 2003, au prix d'une déformation en flectum, valgus et rotation externe du segment jambier.

En mai 2012, une ostéotomie de correction de la déformation est réalisée. La progression du cal est décevante et motive la réalisation d'une IMOC en janvier 2013. Les contrôles radiographiques récents montrent une discrète progression du cal.

Figure 29 : Patient 16.



Moelle osseuse concentrée et pseudarthroses.

Huit patients ont été traités pour une pseudarthrose entre juillet 2006 et mars 2013 (**Figures 30 à 37**). Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau 4**. Un seul patient (13%) a nécessité une nouvelle intervention en raison de l'échec de l'IMOC (patient n°18, **Figure 31**). L'IMOC avait été réalisée par méthode extemporanée.

Patient	Sexe	Côté	Contexte	Date op.	Age (ans)	Méthode	CN injectées (10 ⁹)	Durée hospit.	Echec*	Recul (mois)
17	M	G	Fracture jambe	17/07/06	64	Extempo.	ND	1j	Non	82
18	M	G	Fracture humérus	29/08/06	19	Extempo.	ND	2j	Oui (Cure de pseud.)	12
19	M	G	Fracture jambe	11/10/06	11	Extempo.	ND	1j	Non	25
20	M	G	Allongement tibia	05/10/07	13	Extempo.	ND	1j	Non	27
21	F	Bilat.	Dérotation fémorale	08/01/09	13	Extempo.	ND	Ambu.	Non	14
22	F	G	Ostéotomie de Chiari	11/10/10	26	EFS	4,7	2j	Non	27
23	M	G	Fracture humérus	28/06/12	27	EFS	4,4	Ambu.	Non	9
24	M	G	Pseudarthrose congénitale fibula	04/03/13	15	EFS	1,2	1j	Non	1

Tableau 4 : Caractéristiques des patients pris en charge pour une pseudarthrose.

Le nombre de cellules nucléées injectées a été estimé à partir du volume de moelle injectée, connaissant la concentration de la moelle après centrifugation. *Bilat.* : bilatérale, *Date op.* : date opératoire, *Extempo.* : centrifugation extemporanée, *ND* : non disponible, *CN* : cellules nucléées, *Durée hospit.* : durée d'hospitalisation, *Ambu.* : ambulatoire, *pseud.* : pseudarthrose.

*Echec = intervention supplémentaire visant à favoriser la consolidation

Patient 17.

Patient aux nombreux antécédents (diabète de type 2 déséquilibré, dyslipidémie, hypertension, obésité, insuffisance coronaire), victime d'un accident de la voie publique en octobre 2005, responsable d'une fracture fermée de jambe gauche, traitée par ostéosynthèse endomédullaire à foyer fermé. L'évolution est défavorable et conduit à une pseudarthrose (**Figure 30a**). En juillet 2006, il est décidé de réaliser une IMOC par méthode extemporanée, associée à une dynamisation du clou (ablation de l'ensemble des vis). Deux mois après l'intervention, les radiographies ne montrent pas d'amélioration. Une reprise chirurgicale pour changement de clou et greffe cortico-spongieuse est proposée, mais le patient refuse.



a)

L'évolution sera finalement favorable, avec une amélioration des douleurs et un aspect de pseudarthrose serrée associée à une synostose tibio-fibulaire, sans mobilisation du clou. Au dernier recul (6 ans), la marche reste néanmoins douloureuse et nécessite toujours l'aide d'une canne (**Figure 30b**).

Figure 30 : Patient 17, TDM de cheville confirmant la pseudarthrose (a) et radiographie de cheville de face au dernier recul (b)



Figure 31 : Patient 18.

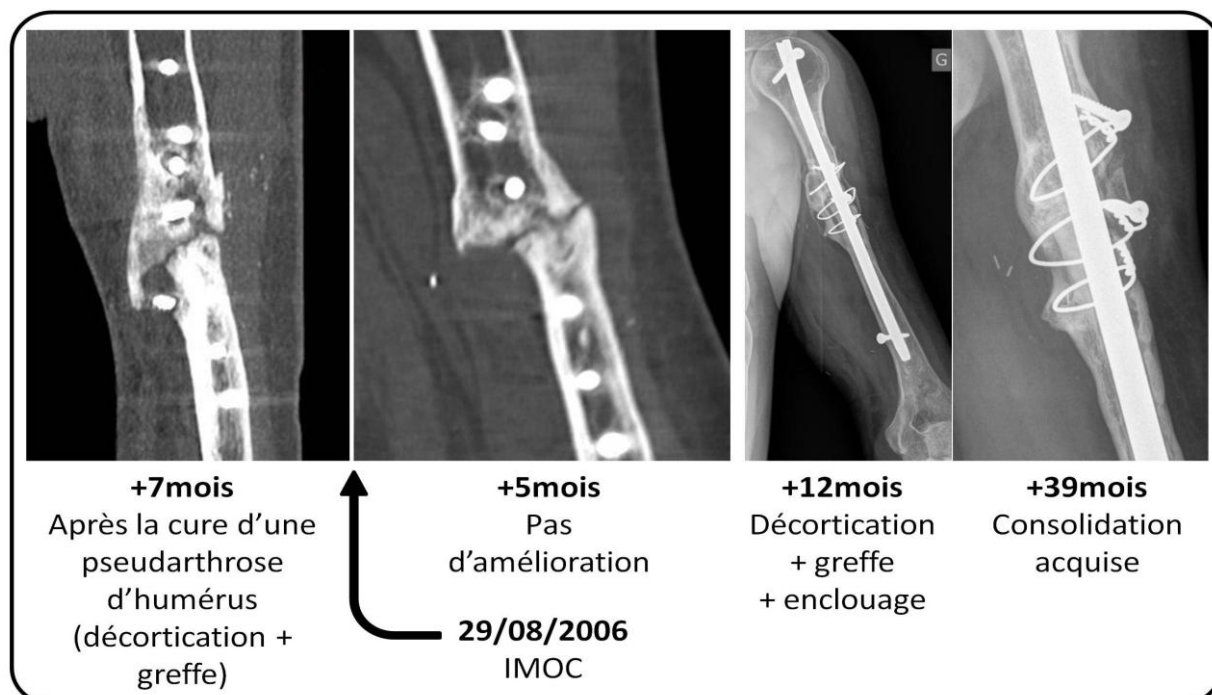
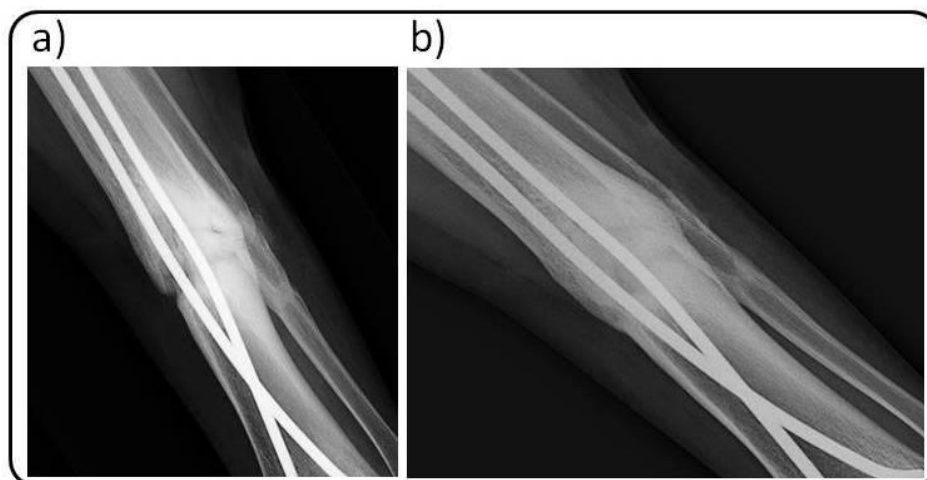
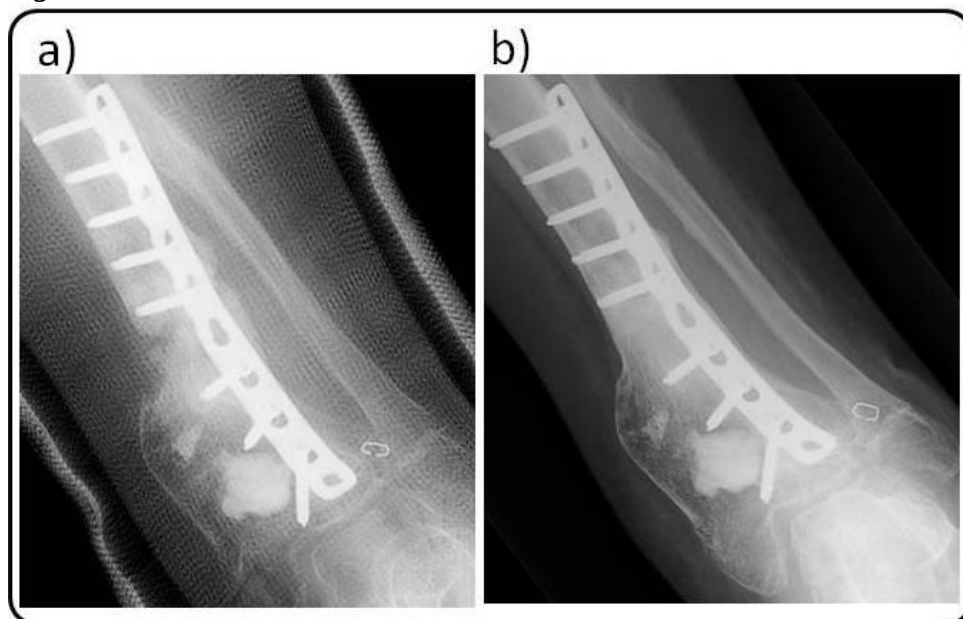


Figure 32: Patient 19.



Jeune patient de 10 ans, victime en mai 2006 de la chute du godet d'un tracteur sur son membre inférieur gauche, responsable d'une fracture ouverte de jambe (Cauchoux 2). L'évolution est défavorable et abouti à la constitution d'une pseudarthrose (**Figure 32a**). Sept mois après la fracture, nous avons réalisé une IMOC par méthode extemporanée. Une amélioration du cal est constatée dans les suites mais la consolidation ne sera effective que 12 mois plus tard (**Figure 32b**).

Figure 33 : Patient 20.



Il s'agit d'un patient victime à l'âge de 5 ans d'une fracture de Mac Farland à gauche (mars 1999). L'évolution est marquée par la survenue d'une épiphysiodèse partielle du tibia distal, aboutissant à une inégalité de longueur des membres inférieurs associée à une déformation en varus du segment jambier. Une ostéotomie de réaxation (associée à un geste de désépiphysiodèse) est réalisée en mars 2000. En raison de la récurrence de la déformation, elle est répétée en novembre 2001, puis une nouvelle fois en juillet 2006 en l'associant à un allongement de tibia. Cette dernière intervention se complique d'une pseudarthrose, responsable d'une déformation en recurvatum. Une cure de pseudarthrose est réalisée en janvier 2007, compliquée d'un sepsis, puis d'une récurrence de la pseudarthrose (**Figure 33a**).

Après traitement du sepsis, une IMOC est réalisée en octobre 2007 par méthode extemporanée. L'évolution du cal est rapidement favorable et la consolidation est acquise en l'espace de 2 mois (**Figure 33b**).

Figure 34 : Patient 21.

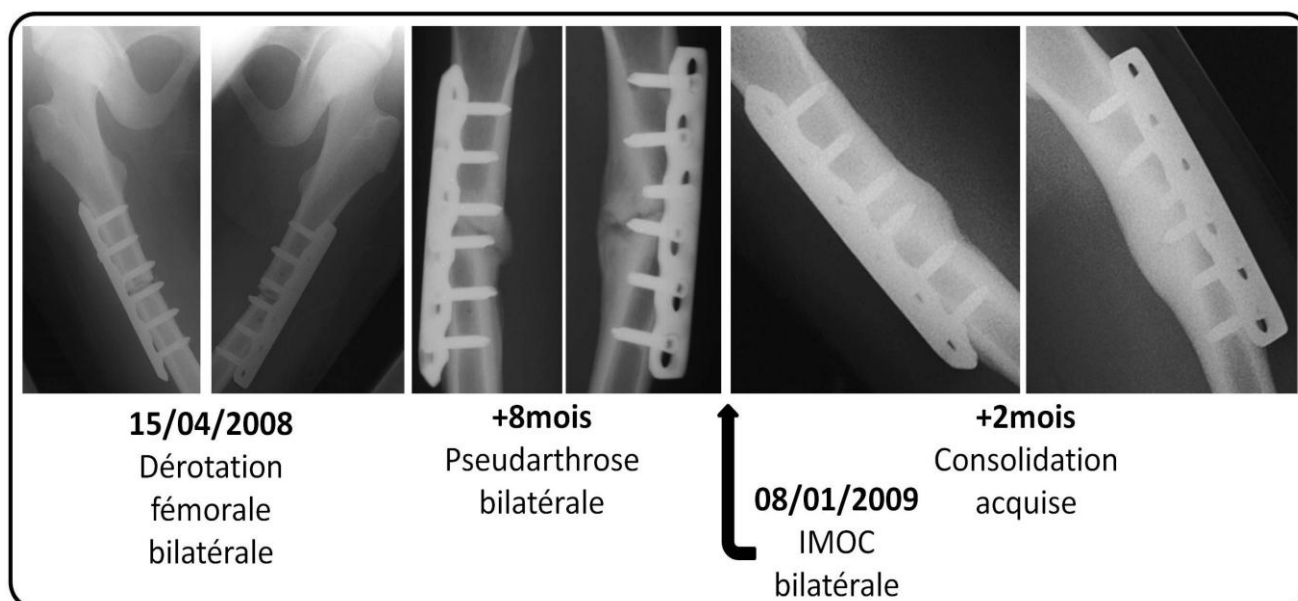


Figure 35 : Patient 22.

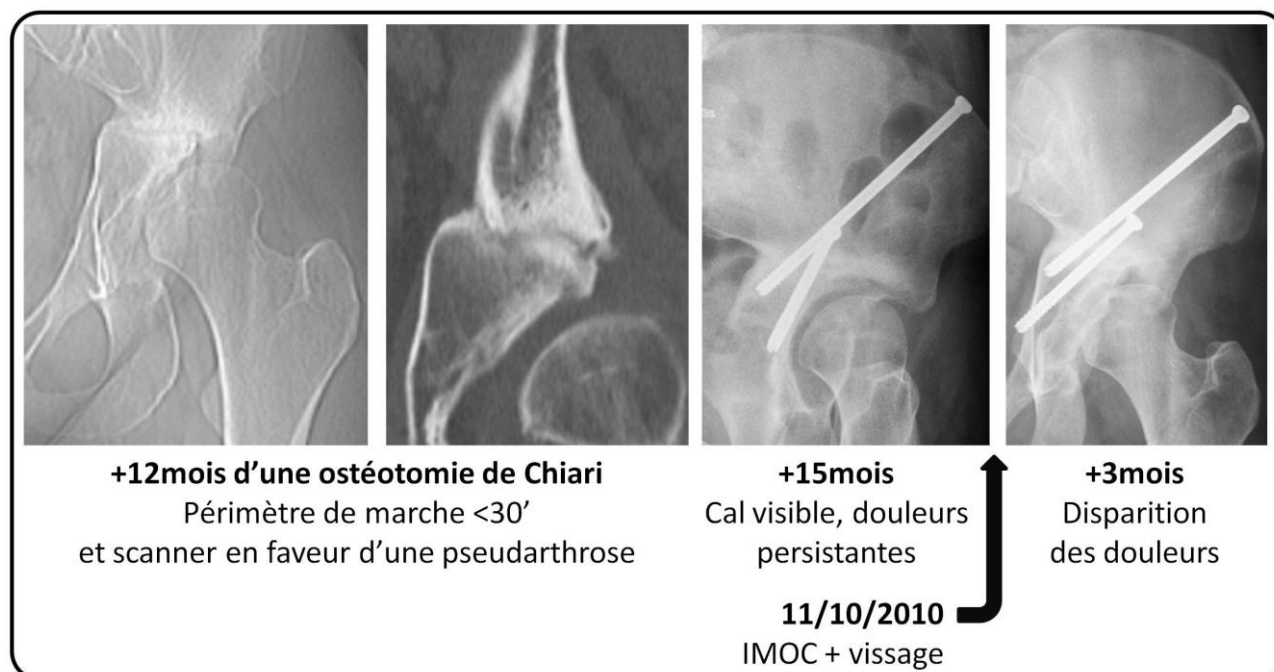


Figure 36 : Patient 23.

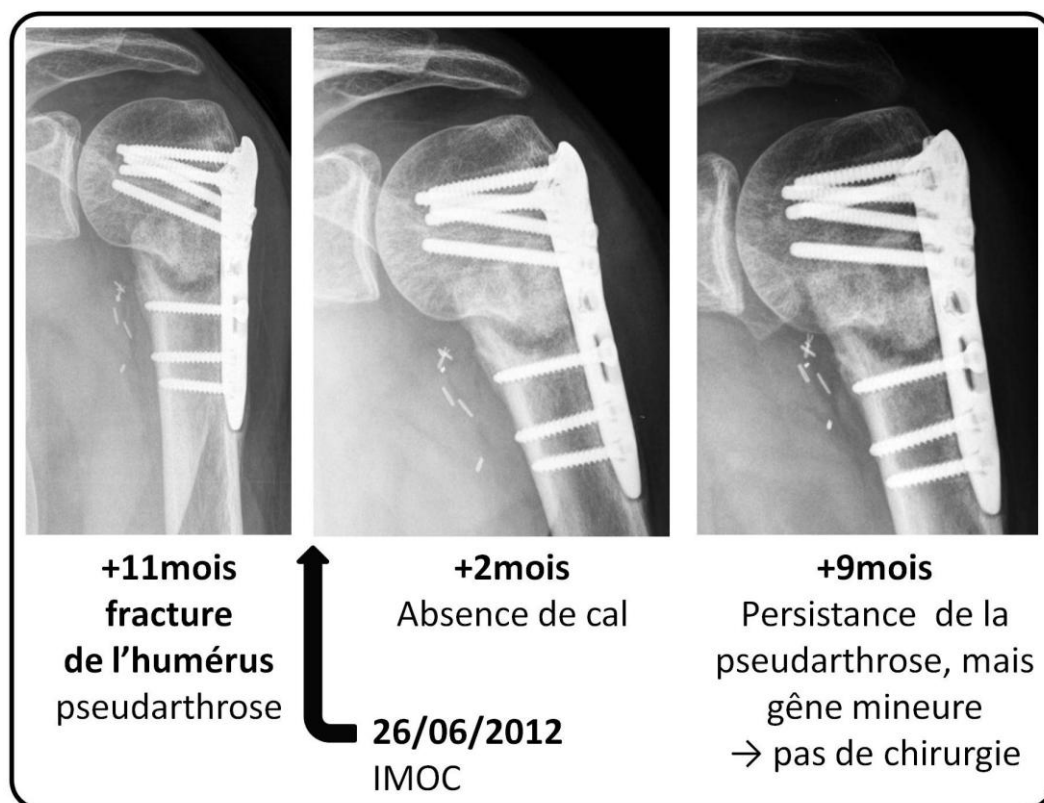


Figure 37 : Patient 24.



Utilisation préventive de la moelle osseuse concentrée.

Arthrodèse lombaire (patients 25 à 39).

L'utilisation de la moelle osseuse concentrée en chirurgie rachidienne a fait l'objet d'une évaluation lors d'un essai clinique prospectif contrôlé, mené de juin 2005 à octobre 2006 dans notre service³⁵. Il s'agissait d'évaluer l'intérêt d'utiliser de la moelle osseuse concentrée, en association à une greffe cortico-spongieuse, lors d'un geste d'arthrodèse lombaire. Quinze patients ont été inclus dans le protocole et ont fait l'objet d'une randomisation per-opératoire afin que chacun constitue son propre témoin. Il s'agissait pour tous les patients d'une arthrodèse lombaire postéro-latérale, instrumentée sur un à deux niveaux, et associée à une greffe cortico-spongieuse. Lors de la chirurgie, un côté recevait en plus une injection de moelle osseuse concentrée autologue, tandis que l'autre recevait de la moelle osseuse non concentrée. La comparaison des deux groupes reposait sur la mesure du volume d'os cortical obtenu à trois mois sur le site de la greffe. La concentration de moelle était réalisée de façon extemporanée selon la technique décrite précédemment. La fusion intervertébrale était obtenue dans tous les cas, sans geste complémentaire, et sans que l'on puisse montrer de différence significative entre les deux groupes.

Fracture ouverte de jambe (patients 40 à 47).

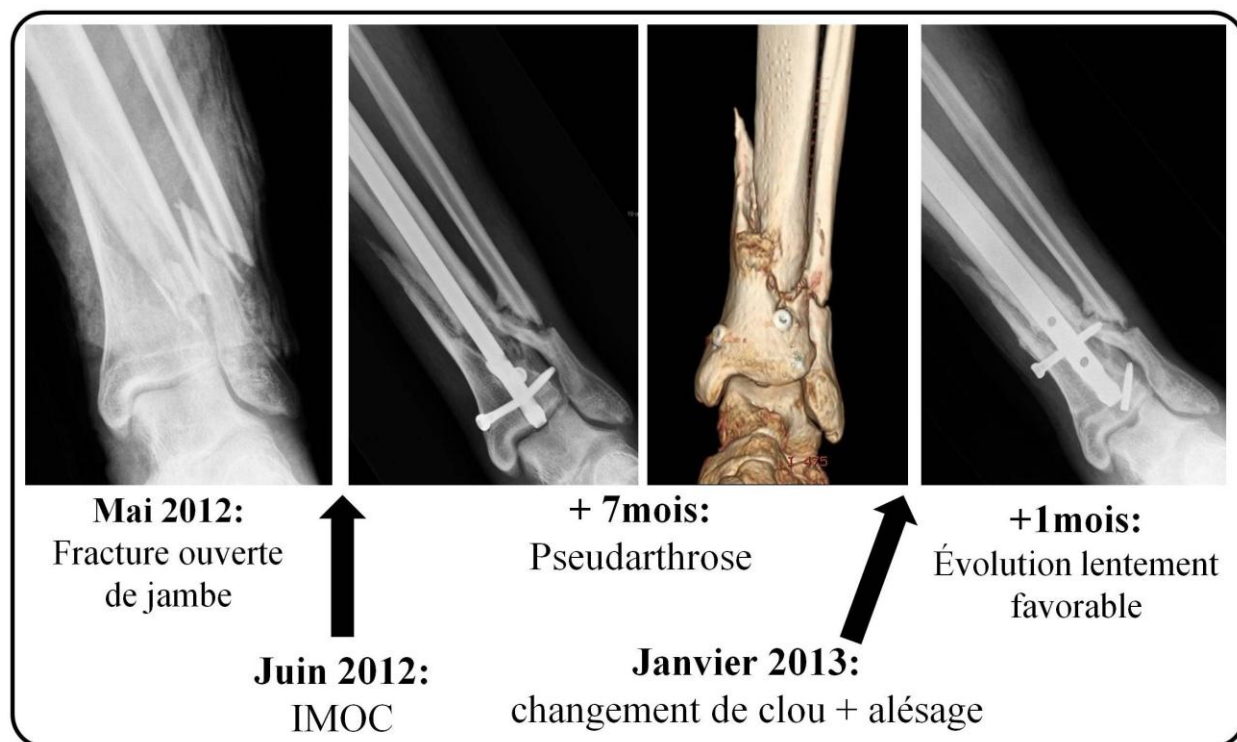
Ces 8 patients (**Tableau 5**) ont été inclus dans le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) national « IMOCA ». Ils ont été randomisés dans le groupe avec IMOC, qu'ils ont tous reçus un mois après la fracture. La centrifugation a eu lieu à l'EFS pour tous les patients. Un patient (13%) de notre série a nécessité le changement du clou avec réalésage en raison d'un retard de consolidation (patient n°47, **Figure 38**). Ces résultats ne pourront pas être interprétés indépendamment des ceux des autres centres participant au PHRC IMOCA.

Patient	Age	Sexe	Date IMOCA	Volume injecté	Bactériologie	CN injectées (10 ⁹)	Durée hospit.	Geste complémentaire
40	59	F	23/02/09	18ml	Négative	1,3	2j	Non
41	32	M	17/08/09	35ml	Négative	5,8	2j	Non
42	30	M	16/11/09	25ml	Négative	2,7	1j	Non
43	76	M	25/01/10	40ml	Négative	7,3	2j	Non
44	42	M	12/04/10	40ml	Négative	5,8	2j	Non
45	24	M	21/06/10	40ml	Positive	9,2	3j	Non
46	26	M	07/10/10	45ml	Négative	9,6	1j	Non
47	61	M	21/06/12	40ml	Négative	2,7	Ambu.	Oui (changement clou + alésage)

Tableau 5 : Caractéristiques des patients pris en charge pour une fracture ouverte de jambe.

Le nombre de cellules nucléées injectées a été estimé à partir du volume de moelle injectée, connaissant la concentration de la moelle après centrifugation. CN : cellules nucléées, Durée hospit. : durée d'hospitalisation, Ambu. : ambulatoire.

Figure 38 : patient 47.



Nous confirmons grâce à ce travail que l'injection de moelle osseuse concentrée autologue est une alternative intéressante à la greffe cortico-spongieuse pour l'aide à la consolidation, tout en permettant de s'affranchir de la morbidité associée à cette dernière. Elle s'accompagne dans notre série d'un taux de succès de 84%, et nous n'avons à déplorer aucune complication imputable au prélèvement ou à l'injection. Malgré trois prélèvements bactériologiques positifs, nous n'avons observé aucune manifestation septique en post-opératoire, et les trois patients ont évolué favorablement. Les données de la littérature vont également dans ce sens. Dans l'étude de Connolly et al.¹⁷, un patient s'est plaint de douleurs neurogènes prolongées (3 mois) et spontanément résolutive, après une injection de moelle osseuse non concentrée à la face postérieure du tibia. Selon les auteurs, l'utilisation d'un trocart de biopsie pour l'injection pourrait être à l'origine d'un traumatisme du nerf tibial. Diligent³⁶ rapporte le cas d'un syndrome de loge de jambe à la suite d'une IMOC dans le cadre d'une pseudarthrose de jambe. Il ne s'agissait toutefois pas d'une complication liée à la nature du produit injecté, mais d'une conséquence mécanique liée au volume injecté trop important.

Malgré la tentation de pouvoir réaliser le prélèvement de moelle osseuse et la centrifugation dans le même temps opératoire, ces résultats nous confortent dans notre décision de faire réaliser les centrifugations par l'EFS plutôt qu'à l'aide d'une centrifugeuse portative. Le coefficient de concentration en CNT obtenu à l'aide d'une centrifugeuse portative semble inférieur à celui obtenu à l'EFS. La technique extemporanée nous paraît également moins reproductible, en raison d'importantes variations de son rendement d'un patient à l'autre. De plus, Odri et al.³⁵ ont montré que la centrifugation extemporanée n'augmentait pas de façon significative le nombre total de précurseurs ostéoblastiques.

Nous avons malheureusement observé une détérioration significative de la qualité de nos prélèvements au cours du temps, en termes de volume prélevé et de concentration en cellules nucléées, tandis que l'on notait parallèlement une tendance — non significative — à l'amélioration du rendement de la centrifugation. Ceci doit nous inciter à veiller au bon respect des recommandations concernant la technique de prélèvement. D'autres équipes³⁴ ont également observé ce phénomène, en évoquant le potentiel rôle péjoratif d'un phénomène de « learning curve » lié à l'augmentation du nombre d'opérateurs au fil du temps. Il est probable que lors de notre étude, le volume prélevé à chaque aspiration ait été trop important (jusqu'à 10-15ml pour un trocart multi-perforé), entraînant un phénomène de dilution. En effet, Muschler et al.³² recommande de le limiter à 2mL pour un trocart uni-perforé.

La possibilité de réaliser les injections de moelle concentrée en chirurgie ambulatoire présente un intérêt socio-économique évident. Nous confirmons sa faisabilité: elle a concerné huit patients dans notre série, soit un patient sur deux lorsque l'IMOC était le seul geste chirurgical réalisé. Sa réalisation en ambulatoire serait toutefois plus facile avec une méthode extemporanée dans les cas où la ré-injection nécessite une anesthésie générale (ostéonécrose de tête fémorale, chirurgie infantile). Notre étude ne permet toutefois pas de préciser l'impact économique de l'utilisation de la moelle osseuse concentrée en prévention ou comme alternative à la greffe cortico-spongieuse.

Les indications d'injection de moelle osseuse concentrée ont été très variées au cours de notre étude. Celle-ci se prête mal à une interprétation globale des résultats cliniques.

Dans l'ostéonécrose de la tête fémorale, l'intérêt de l'IMOC associée au forage a été confirmé par plusieurs études cliniques (**Tableau 6**). Elle semble être en mesure de retarder le recours à l'arthroplastie, avec des taux de survie supérieurs à 80% pour des reculs allant de 2 à 13 ans. A partir d'une étude contrôlée et randomisée, comparant les résultats d'un forage seul à ceux d'un forage associé à une IMOC, Gangji et al.³⁷ ont ainsi mis en évidence que les patients ayant reçu une IMOC évoluaient de façon significativement plus favorable d'un point de vue de la symptomatologie douloureuse et fonctionnelle, du volume de la nécrose ainsi que de la progression radiologique des lésions. Ces résultats méritent toutefois d'être relativisés en raison de la faiblesse de l'effectif (18 patients).

Etude	Année	Nombre hanches	Stades*	Taux survie (sans arthroplastie)	Recul
Gangji ³⁷	2004	10 IMOC 8 Contrôles	ARCO ³⁸ 1+2	100% (10/10) 75% (6/8)	24mois (tous)
Hernigou ^{39,40}	2002	189	ARCO 1+2	82,0% (155/189)	7 ans (5-11)
	puis 2008	534	ARCO 1+2	82,4% (440/534)	13 ans (8-18)
Yan ⁴¹	2006	44	Steinberg 1 à 4	100%	≥ 2 ans
Wang ⁴²	2010	59	ARCO 1 à 3	88,1% (52/59)	27,6mois (12-40)
Yoshioka ⁴³	2011	9	ARCO 1 à 3	88,9% (8/9)	41mois (37-53)
Chotivichit ⁴⁴	2012	13	ARCO 1 à 3	84,6% (11/13)	3,6 ans (1-7)
Notre série	2013	7	Arlet et Ficat 1+2	85,7% (6/7)	21,3 mois (2-36)
Total				84,5% (571/676)	

Tableau 6 : Taux de survie après forage + IMOC dans les ONTF.

*Stades : voir **Annexe 4** (comparatif des classifications de l'ONTF).

En raison d'un effectif restreint, de situations cliniques variées, de reculs souvent trop faibles vis-à-vis du critère de jugement retenu (recours ou non à une arthroplastie), et en l'absence de groupe contrôle, l'interprétation statistique de nos résultats est illusoire. Le taux de survie est toutefois conforme aux résultats rapportés dans la littérature.

La réalisation de l'IMOC sous contrôle tridimensionnel per-opératoire (scanner en salle de radiologie interventionnelle) semble pouvoir nous apporter une aide intéressante pour le forage des nécroses de faible volume et pourrait également limiter les risques de passage intra-articulaire. Cette technique nécessite d'être confirmée sur un plus large effectif.

L'interprétation des résultats de l'IMOC dans les retards de consolidation ou les pseudarthroses est également rendue difficile par la faiblesse de notre effectif, et la variété des situations cliniques. Malgré son taux de succès globalement faible (55%), inférieur aux taux rapportés dans la littérature (**Tableau 7**), son utilisation nous a semblé intéressante du fait de sa très faible iatrogénie et de sa simplicité de réalisation. Elle n'altère pas le stock osseux et ne compromet pas la réalisation ultérieure d'une greffe. Bien qu'elle ait été le plus souvent envisagée en raison d'un retard de consolidation, dans le but d'éviter le recours à une greffe, nous l'avons également proposée dans des situations cliniques intermédiaires comme les retards d'ostéogénèse dans les allongements de membres afin de permettre l'ablation plus précoce du fixateur externe. Nous ne disposons pas de donnée validée en faveur de

l'utilisation de l'IMOC dans cette indication, et le très faible nombre de patients concernés rend délicate son évaluation au cours d'un essai clinique. Sur les huit patients ayant reçu une IMOC pour une pseudarthrose, un seul a nécessité la réalisation d'une greffe cortico-spongieuse. Toutefois, ce chiffre ne reflète pas fidèlement la réalité de nos résultats. Pour une patiente (n°22) une IMOC (associée à un vissage percutané) a été réalisée en raison de la persistance de douleurs un an après une ostéotomie de Chiari, malgré une consolidation semblant finalement évoluer favorablement sur les derniers contrôles radiologiques. Il n'est pas possible d'attribuer la disparition des douleurs à la seule action ostéogénique de l'IMOC. Pour trois autres patients (17, 23 et 24), les contrôles radiologiques récents sont en faveur de la persistance de la pseudarthrose, sans qu'il ait été néanmoins nécessaire de ré-intervenir.

Etude	Année	Nombre de patients	Localisations	Indication	Taux de consolidation
Connolly ²⁸	1995	20	Divers	RC	90% (18/20)
Hernigou ⁴⁵	1997	36	Genou	RC après arthrodèse	75% (3/4)
			Divers	Pseudarthrose post-traumatique	80,8% (21/26)
			Divers	Retard de régénérat d'Ilizarov	100% (4/4)
			Fémur + ND	Pseudarthrose congénitale	50% (1/2)
Hernigou ³⁰	2005	60	Tibia	Pseudarthrose post-traumatique	88,3% (53/60)
Diligent ³⁶	2007	45	Tibia	Pseudarthroses	62,2% (28/45)
Le Nail ³⁴	2010	67	Divers	Prévention, RC ou pseudarthrose	55,2% (37/67)
Gessmann ⁴⁶	2012	8	Tibia	Aide consolidation défauts osseux (technique de l'ascenseur)	100% (8/8)
Notre série	2013	19	Divers	RC	54,5% (6/11)
			Divers	Pseudarthroses	87,5% (7/8)
Total					72,9% (186/255)

Tableau 7 : Taux de succès de l'IMOC dans les pseudarthroses et retards de consolidation.
RC : retard de consolidation. ND : non disponible.

L'intérêt de l'utilisation de l'IMOC en prévention d'un défaut de consolidation n'est pas établi. Dans le cadre d'une étude contrôlée randomisée sur les fractures fermées de jambe, Khanal et al.⁴⁷ sont parvenus à constater une réduction significative du délai de consolidation après injection intra-focale préventive de moelle osseuse non concentrée par rapport au groupe contrôle. Cette étude confirme le pouvoir ostéogénique de la moelle osseuse, et bien que son utilisation systématique dans le cadre des fractures fermées ne soit pas réaliste d'un point de vue économique, nous pourrions imaginer qu'elle soit proposée aux fractures « à risque ». Ces résultats méritent d'être confirmés avec l'injection de moelle osseuse sous forme concentrée.

Nous ne sommes pas parvenus dans notre étude à mettre en évidence un intérêt particulier à l'utilisation de l'IMOC en association à la greffe cortico-spongieuse dans l'arthrodèse rachidienne. Dans le cas des fractures ouvertes de jambes, et en attendant les résultats du PHRC « IMOCA », nous ne disposons pas de suffisamment de données pour recommander son utilisation à titre préventif.

Dans son rapport de 2011, le département des produits biologiques de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), devenue Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), rappelait que la centrifugation de moelle osseuse au sein d'une UTC, dans le but de sa réinjection dans un site osseux différent du site de ponction, s'apparentait à une technique de thérapie cellulaire. Son statut était alors séparé de celui des médicaments de thérapie innovante. La centrifugation de moelle osseuse en péri-opératoire

sans intervention d'une UTC n'était alors pas considérée comme de la thérapie cellulaire, et n'était de ce fait pas encadrée par l'AFSSAPS. Son utilisation ne nécessitait alors pas d'accord préalable, à la différence de la centrifugation en UTC.

En 2012, la Commission de Thérapie Cellulaire de l'AFSSAPS a précisé qu'il n'existait pas de consensus clair pour une indication validée de l'injection de moelle osseuse concentrée autologue en chirurgie orthopédique. Elle reconnaissait toutefois l'intérêt de certaines utilisations au regard de leur historique d'utilisation, et convenait du fait que l'alternative chirurgicale proposée (la greffe cortico-spongieuse) était plus à risque pour le patient qu'une injection de moelle osseuse concentrée.

Ces exigences réglementaires nous rappellent notre devoir de sécurité vis-à-vis du patient. Nous devons à l'avenir nous efforcer de valider les différentes indications thérapeutiques proposées par la réalisation d'essais cliniques.

Conclusion

L'injection de moelle osseuse concentrée est associée dans notre étude à un taux de succès de 84%. Nous confirmons qu'elle est responsable d'une morbidité minime et qu'elle ne compromet pas la réalisation d'une autre intervention chirurgicale en cas d'échec. Elle présente l'avantage d'être une technique simple, réalisable en ambulatoire, tout en assurant un haut niveau de sécurité pour le patient. Sa réalisation en 2 temps opératoires avec centrifugation à l'EFS nous semble plus fiable que la technique extemporanée du point de vue de la qualité de la concentration. Bien que notre expérience ne nous permette pas de conclure à une quelconque supériorité de l'IMOC vis-à-vis des autres techniques d'aide à la consolidation, elle constitue à nos yeux une alternative intéressante dans les situations cliniques où la morbidité liée à la greffe cortico-spongieuse ne se justifie pas. Nous considérons actuellement comme des indications prometteuses les retards simples de consolidation ou les pseudarthroses (associés à un taux de succès voisin de 73%) et l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale chez les patients jeunes. En l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons pas recommander son utilisation préventive en routine.

1. Beresford JN. Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(240):270–280.
2. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315–317. doi:10.1080/14653240600855905.
3. Paley D, Young MC, Wiley AM, Fornasier VL, Jackson RW. Percutaneous bone marrow grafting of fractures and bony defects. An experimental study in rabbits. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(208):300–312.
4. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med.* 2001;344(5):385–386. doi:10.1056/NEJM200102013440516.
5. Burwell R. History of Bone Grafting and bone Substitutes With Special Reference to Osteogenic Induction. In: *Bone Grafts, Derivatives, and Substitutes.* UristM, O'Connor B, Burwell RG. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994:3–102.
6. Phemister DB. Treatment of ununited fractures by onlay bone grafts without screw or tie fixation and without breaking down of the fibrous union. *J Bone Joint Surg Am.* 1947;29(4):946–960.
7. Laurie SW, Kaban LB, Mulliken JB, Murray JE. Donor-site morbidity after harvesting rib and iliac bone. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73(6):933–938.
8. Robertson PA, Wray AC. Natural history of posterior iliac crest bone graft donation for spinal surgery: a prospective analysis of morbidity. *Spine.* 2001;26(13):1473–1476.
9. Sen MK, Miclau T. Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? *Injury.* 2007;38 Suppl 1:S75–80. doi:10.1016/j.injury.2007.02.012.
10. Kim DH, Rhim R, Li L, et al. Prospective study of iliac crest bone graft harvest site pain and morbidity. *Spine J.* 2009;9(11):886–892. doi:10.1016/j.spinee.2009.05.006.
11. Neovius E, Lemberger M, Docherty Skogh AC, Hilborn J, Engstrand T. Alveolar bone healing accompanied by severe swelling in cleft children treated with bone morphogenetic protein-2 delivered by hydrogel. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(1):37–42. doi:10.1016/j.bjps.2012.08.015.
12. Yang Z, Liu F, Yang Y, Yang X, Zhu G. Expression of bone-morphogenetic protein 2 and tumor necrosis factor α correlates with bone metastases in bladder urothelial carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17(1):51–53. doi:10.1016/j.anndiagpath.2012.05.008.

13. Hyzy SL, Olivares-Navarrete R, Schwartz Z, Boyan BD. BMP2 induces osteoblast apoptosis in a maturation state and noggin-dependent manner. *J Cell Biochem.* 2012;113(10):3236–3245. doi:10.1002/jcb.24201.
14. Aspenberg P. Under-reported complications related to BMP use in spine surgery. *Acta Orthop.* 2011;82(5):511–512. doi:10.3109/17453674.2011.623576.
15. Jeppsson C, Boström M, Aspenberg P. Intraosseous BMP implants in rabbits. Inhibitory effect on bone formation. *Acta Orthop Scand.* 1999;70(1):77–83.
16. Goujon E. Recherches experimentales sur les proprietes physiologiques de la moelle des os. *Journal de L'Anat et de La Physiol.* 1869;(6):399–412.
17. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial nonunions. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(266):259–270.
18. Danis A. [Study of ossification in bone marrow grafts]. *Acta Chir Belg.* 1957;56(Suppl 3):1–120.
19. Burwell RG. Studies in the transplantation of bone. VII. The fresh composite homograft-autograft of cancellous bone; an analysis of factors leading to osteogenesis in marrow transplants and in marrow-containing bone grafts. *J Bone Joint Surg Br.* 1964;46:110–140.
20. Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *Journal of embryology and experimental morphology.* 1966;16(3):381–390.
21. Sim R, Liang TS, Tay BK. Autologous marrow injection in the treatment of delayed and non-union in long bones. *Singapore Med J.* 1993;34(5):412–417.
22. Garg NK, Gaur S, Sharma S. Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. *Acta Orthop Scand.* 1993;64(6):671–672.
23. Siwach RC, Sangwan SS, Singh R, Goel A. Role of percutaneous bone marrow grafting in delayed unions, non-unions and poor regenerates. *Indian J Med Sci.* 2001;55(6):326–336.
24. Goel A, Sangwan SS, Siwach RC, Ali AM. Percutaneous bone marrow grafting for the treatment of tibial non-union. *Injury.* 2005;36(1):203–206. doi:10.1016/j.injury.2004.01.009.
25. Connolly J, Guse R, Lippiello L, Dehne R. Development of an osteogenic bone-marrow preparation. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71(5):684–691.
26. Hernigou P, Beaujean F. [Bone marrow in patients with pseudarthrosis. A study of progenitor cells by in vitro cloning]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1997;83(1):33–40.
27. Hernigou P, Mathieu G, Poignard A, Manicom O, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 1 Pt 2:322–327. doi:10.2106/JBJS.F.00203.

28. Connolly JF. Injectable bone marrow preparations to stimulate osteogenic repair. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;(313):8–18.
29. Connolly JF. Clinical use of marrow osteoprogenitor cells to stimulate osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(355 Suppl):S257–266.
30. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(7):1430–1437. doi:10.2106/JBJS.D.02215.
31. Hernigou P, Poignard A, Manicom O, Mathieu G, Rouard H. The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(7):896–902. doi:10.1302/0301-620X.87B7.16289.
32. Muschler GF, Boehm C, Easley K. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79(11):1699–1709.
33. Wallon M. Aide à la consolidation des fractures ouvertes de jambes par injection percutanée de moelle osseuse autologue concentrée. 2005.
34. Le Nail L-R. Aide à la consolidation osseuse par injection de moelle osseuse concentrée autologue. 2010.
35. Odri GA, Hami A, Pomero V, et al. Development of a per-operative procedure for concentrated bone marrow adjunction in postero-lateral lumbar fusion: radiological, biological and clinical assessment. *Eur Spine J.* 2012;21(12):2665–2672. doi:10.1007/s00586-012-2375-z.
36. Diligent J. Traitement des pseudarthroses des os longs par greffe percutanée de moelle osseuse autologue concentrée. Etude rétrospective de 45 cas. 2007.
37. 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. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A(6):1153–1160.
38. ARCO (Association Research Circulation Osseous). Committee on terminology and classification. *ARCO News.* 1992;4:41–6.
39. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(405):14–23.
40. Hernigou P, Poignard A, Zilber S, Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian J Orthop.* 2009;43(1):40–45. doi:10.4103/0019-5413.45322.
41. Yan Z, Chen Y, Li W, et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion. *Chin J Traumatol.* 2006;9(1):3–7.
42. Wang B-L, Sun W, Shi Z-C, et al. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous

- bone marrow containing mononuclear cells. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(7):859–865. doi:10.1007/s00402-009-0939-0.
43. Yoshioka T, Mishima H, Akaogi H, Sakai S, Li M, Ochiai N. Concentrated autologous bone marrow aspirate transplantation treatment for corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus. *Int Orthop*. 2011;35(6):823–829. doi:10.1007/s00264-010-1048-y.
 44. Chotivichit A, Korwutthikulrangsri E, Auewarakul C, Sarirasririd S. Core decompression and concentrated autologous bone marrow injection for treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Med Assoc Thai*. 2012;95 Suppl 9:S14–20.
 45. Hernigou P, Beaujean F. [Pseudarthrosis treated by percutaneous autologous bone marrow graft]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1997;83(6):495–504.
 46. Gessmann J, Köller M, Godry H, Schildhauer TA, Seybold D. Regenerate augmentation with bone marrow concentrate after traumatic bone loss. *Orthopedic Reviews*. 2012;4(1). doi:10.4081/or.2012.e14.
 47. Khanal GP, Garg M, Singh GK. A prospective randomized trial of percutaneous marrow injection in a series of closed fresh tibial fractures. *International Orthopaedics*. 2004;28(3):167–170. doi:10.1007/s00264-004-0547-0.

Annexe 1 : Feuille de traçabilité du prélèvement de moelle osseuse.

Nom : Prénom : ETIQUETTE PATIENT (donneur) DDN :	 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES	ETIQUETTE UF						
PRESCRIPTION et TRACABILITE DU PRELEVEMENT DE CELLULES SOUCHES MEDULLAIRES - Pôle de Cancérologie -								
A remplir par médecin hématologue	Date de prélèvement : / / Lieu de prélèvement : Nom du responsable du prélèvement : (Hématologue senior)							
	☐ Auto ☐ Allo							
	Poids du donneur : Kg Groupe Donneur : Poids du Receveur : Kg Groupe Receveur : Nombre de cellules souhaité :							
	Etiquette IPP Receveur (Nom, Prénom, date de naissance) <i>sauf si prélèvement pour fichier</i>							
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Date et heure :</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-weight: bold;">PRESCRIPTEUR</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="width: 35%;">Nom :</td> <td style="width: 35%;">Signature :</td> </tr> </table>		Date et heure :	PRESCRIPTEUR			Nom :	Signature :
	Date et heure :	PRESCRIPTEUR						
	Nom :	Signature :						
Heure de début de prélèvement : h								
A remplir lors du prélèvement	Données sur les produits utilisés :							
	✓ Poche(s) de recueil (50 ml ACD inclus) Fabricant : MacoPharma N° Lot : Péremption : N° Lot : Péremption : Volume total ACD utilisé (ml) :							
	✓ Héparine sodique (flacon de 5 ml – 25 000 UI) Fabricant : N° Lot : Péremption :							
	✓ Trocard Fabricant : N° Lot : Péremption :							
	Résultats du prélèvement :							
	Heure de fin de prélèvement : h Nombre de poches prélevé : Commentaires :							
Nom et signature du médecin préleveur :								
Date : / /								
A transmettre à l'EFS lors de la remise du prélèvement – en conserver un exemplaire pour le dossier donneur								
A remplir par l'EFS PL	Date de réception : / / Heure de réception : h							
	Identité de la personne réceptionnant le prélèvement : Signature :							
	Contrôle qualité : Date : / / Volume : ml							
	Nombre de CMN : 10 ⁸ /kg receveur QS CD34+ : 10 ⁶ /kg receveur Nom : Signature :							
7120-IM-OPC-DPA-006 V1 du 18/08/2005								

Annexe 2 : Ordonnance pour injection de moelle osseuse pour usage orthopédique.

EFS Pays de la Loire
Unité d'Ingénierie Cellulaire

UIC-E-045/B
Maj. : 16/09/09

REINJECTION DE MOELLE OSSEUSE AUTOLOGUE POUR USAGE ORTHOPEDIQUE : ORDONNANCE

- **Objet** : ordonnance de prescription de concentration de moelle osseuse autologue, en vue de greffe autologue pour usage orthopédique, à compléter par le chirurgien Orthopédiste prescripteur.

• **Identité Patient** : NOM, Prénom :
 NOM de jeune fille :
 Date de naissance :
 Adresse :

 Tél :

- **Dans les 30 jours avant la greffe, prise de sang pour un bilan sérologique** (prescription par l'orthopédiste, ou l'anesthésiste, ou le médecin du Centre de Santé de l'EFS) : sérologies de l'Hépatite B, Hépatite C, HIV 1 et 2, HTLV I et II, TPHA et VDRL. Le résultat sera à faxer au responsable du laboratoire d'Ingénierie cellulaire (cf. n° fax ci-dessous).

- **Vérifier que le patient a une carte de groupe sanguin ABO complète** (elle devra accompagner la moelle osseuse adressée au laboratoire d'Ingénierie Cellulaire, le jour du don).
 Sinon, prescrire un groupe sanguin complet (par l'orthopédiste ou l'anesthésiste, ou le médecin du centre de santé de l'EFS)

- **Prélèvement et réinjection de moelle osseuse autologue** :

- Date:
 - Lieu de l'intervention (bloc) :
 - Prélèvement de moelle osseuse : heure de début d'intervention (à prévoir en début de matinée) :
 - Concentration de moelle osseuse au laboratoire d'Ingénierie Cellulaire de l'EFS (temps nécessaire : 1 H 30)
 - Réinjection du greffon de moelle osseuse : heure souhaitée :
 - Diagnostic de la pathologie nécessitant la greffe de moelle osseuse :

- **Courrier** : Duplicata des courriers pré et post greffe, à adresser **systématiquement** au responsable du laboratoire d'Ingénierie Cellulaire de l'EFS (voir coordonnées ci-dessous).

• **Prescripteur** : Dr
 Date : Signature :

FAXER A L'AVANCE CETTE ORDONNANCE :

Pour **ANGERS** :

- **Nicole PIARD**, responsable du laboratoire d'Ingénierie Cellulaire, à l'EFS Pays de la Loire, site d'ANGERS
 . Fax : **02 41 72 44 16**
 . Téléphone secrétariat : 24 4458 (ou 02 41 72 44 58)

Pour **NANTES** :

- **Frédéric DEHAUT** ou **Sophie DERENNE**, responsables du laboratoire d'Ingénierie Cellulaire, à l'EFS Pays de la Loire, site de NANTES.
 . Fax : **02 40 12 33 92**
 . Téléphone techniciens : 02 40 12 33 51

- **L'ORIGINAL DE CETTE ORDONNANCE DEVRA ACCOMPAGNER L'ENVOI DE MOELLE OSSEUSE DU BLOC VERS L'EFS**

Annexe 3 : Consentement au prélèvement de moelle osseuse à usage orthopédique.



CONSENTEMENT AU PRÉLÈVEMENT ET A LA REINJECTION DE MOELLE OSSEUSE A USAGE ORTHOPEDIQUE

Je soussigné(e) Mme, Mlle, M. (nom, prénom)

.....

Né(e) le, certifie avoir eu une information claire, précise et détaillée concernant le prélèvement et la réinjection de moelle osseuse à usage orthopédique.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Docteur
..... médecin en charge du prélèvement.

Je certifie avoir été informé(e) sur :

- le déroulement de l'opération
- les alternatives thérapeutiques existantes,
- les risques encourus,
- les contraintes et les bénéfices susceptibles d'être apportés par le produit.

J'accepte que les données enregistrées à cette occasion, comportant des données de santé, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par l'EFS ou pour son compte.

J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'exerce à tout moment auprès du Directeur de l'ETS Pays de la Loire.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement le traitement par moelle osseuse autologue à usage orthopédique, qui m'est proposé.

Fait à : Date : (____ / ____ / ____)

Signature précédée de la mention
« Lu et approuvé » :

Signature du médecin ayant réalisé
l'information :

Si enfant mineur :

Signature du ou des parents,
précédée de la mention « Lu et approuvé »

Annexe 4 : Classifications de l'ONTF.

FICAT		STEINBERG		ARCO	
Stade	Critères	Stade	Critères	Stade	Critères
		0	Radiographies, TDM et IRM normales		
I	Radiographies normales	I	Radiographies normales TDM et/ou IRM anormales A : atteinte <15% de la tête B : atteinte modérée de 15 à 30% de la tête C : atteinte étendue >30% de la tête	I	Radiographies et TDM normales Scintigraphie ou IRM anormales Localisation de la lésion médiale centrale latérale Zone de nécrose A : minime <15% B : modérée de 15 à 30% C : étendue >30%
II	Anomalies de la trame osseuse avec contours céphaliques intacts : déminéralisation localisée ou diffuse, sclérose linéaire ou focale (mélange de déminéralisation et de condensation)	II	Anomalies de la trame osseuse (déminéralisation et condensation) A : atteinte <15% de la tête B : atteinte modérée de 15 à 30% de la tête C : atteinte étendue >30% de la tête	II	Radiographies, TDM, scintigraphie, IRM anormales Anomalies de la trame osseuse (déminéralisation et condensation) Localisation de la lésion médiale centrale latérale Zone de nécrose A : minime <15% B : modérée de 15 à 30% C : étendue >30%
III	Signe de « la coquille d'œuf » et perte du contour de la tête (décrochage ou enfoncement)	III	Dissection sous-chondrale sans collapsus (signe de la coquille d'œuf) A : atteinte < 15% de la tête B : atteinte modérée de 15 à 30% de la tête C : atteinte étendue >30% de la tête	III	Dissection sous-chondrale et/ou perte des contours de la tête fémorale (radiographies et TDM) Longueur de la dissection A : <15% B : 15 à 30% C : >30%
		IV	Perte des contours de la tête fémorale (décrochage ou enfoncement) A : atteinte < 15% et enfoncement < 2mm B : atteinte modérée de 15 à 30% et enfoncement de 2 à 4mm C : atteinte sévère >30% et enfoncement > 4mm		Surface du collapsus et du méplat céphalique A : <15% et <2mm B : 15 à 30% et 2 à 4mm C : >30% et > 4mm
IV	Remaniements arthrosiques coxo-fémoraux (cartilage, cotyle)	V	Pincement de l'interligne avec ou sans atteinte du cotyle A : minime B : modérée C : sévère	IV	Remaniements arthrosiques coxo-fémoraux (interligne, cartilage, cotyle)
		VI	Arthrose avancée		

Titre de Thèse : Utilisation de la moelle osseuse concentrée autologue en chirurgie orthopédique : l'expérience nantaise (2005-2013).

RESUME

Parmi les mesures d'aide à la régénération tissulaire osseuse, l'injection de moelle osseuse concentrée autologue constitue une alternative intéressante à la greffe cortico-spongieuse. Il s'agit d'une technique réalisable en chirurgie ambulatoire, qui s'accompagne d'une morbidité négligeable et qui conserve un certain nombre des propriétés ostéo-inductrices de la greffe. Nous rapportons les résultats de l'utilisation de la moelle osseuse concentrée autologue au centre hospitalier universitaire de Nantes entre 2005 et 2013. La réalisation de la concentration dans une unité de thérapie cellulaire s'est avérée plus fiable que l'utilisation d'une centrifugeuse portative. Son utilisation dans les retards de consolidation et les pseudarthroses donne des résultats encourageants. Les données actuelles de la littérature ne fournissent pas un niveau de preuve suffisant pour valider son utilisation en préventif.

MOTS-CLES

Consolidation osseuse
Greffe de moelle osseuse
Cellules stromales mésenchymateuses
Ostéonécrose de la tête fémorale
Pseudarthrose
Ostéogénèse par distraction
Procédures chirurgicales en ambulatoire