

ACTUALITÉS DANS LE TRAITEMENT DES PSEUDARTHROSES ASEPTIQUES

H. VAN CAUWENBERGE (1), J.P. HAUZEUR (2), PH. GILLET (3)

RÉSUMÉ : La pseudarthrose demeure une complication majeure du traitement des fractures. De nombreuses techniques ont été proposées pour la traiter. Selon le type et la localisation de la pseudarthrose, nous décrivons les options thérapeutiques actuelles incluant les différentes possibilités d'ostéosynthèse, les greffes osseuses isolées ou vascularisées, les stimulateurs physiques et les nouveaux développements utilisant des inducteurs biologiques d'ossification.

MOTS-CLÉS : *Pseudarthrose – Ilizarov – BMP*

INTRODUCTION

La pseudarthrose compte parmi les complications les plus difficiles à traiter pour le chirurgien orthopédiste, en particulier, si elle se complique de perte de substance ou d'infection. Le choix de la thérapeutique devra être guidé par la localisation, le type de lésion et l'importance de la perte osseuse.

Nous rappellerons d'abord les mécanismes de survenue des pseudarthroses avant de développer les techniques classiques qui semblent les plus efficaces et les innovations permettant d'aboutir à une guérison de ces lésions dans les meilleures conditions.

DÉFINITION

La pseudarthrose d'une fracture peut se définir par l'arrêt de tout processus de consolidation sans union osseuse véritable (d'où, la dénomination de «non-union» dans la littérature anglophone). En dehors d'une perte osseuse importante, on ne parle pas de pseudarthrose avant un délai de 6 à 8 mois après la fracture initiale. Cet état était, avant l'avènement de la radiologie, estimé cliniquement par la persistance de douleurs, mais surtout par l'appréciation d'une mobilité résiduelle dans le foyer de fracture par le chirurgien. Un praticien bien entraîné pouvait, semble-t-il, détecter une mobilité de trois degrés (1). De nos jours, la pseudarthrose est définie par l'absence de tout cal osseux radiologiquement significatif. Ceci est la conséquence de la création d'un tissu fibreux faiblement vascularisé et pauvre en cellules à potentiel de différenciation osseuse.

UPDATE IN NON-UNION TREATMENT

SUMMARY : Non-union of long bones is still a dreadful complication. Depending on the type and location of the non-union, we describe current treatment options including various types of bone fixation, isolated or vascularised bone grafts, biophysical enhancement and newer developments with biological bone inducers (BMP).

Keywords : *Non-union – Ilizarov – BMP*

Il existe trois principaux types de pseudarthroses : l'hypertrophique, l'atrophique et la synoviale.

- La pseudarthrose hypertrophique est caractérisée par l'aspect en patte d'éléphant des extrémités proximale et distale, accompagné par une diminution de la formation de cal et de néovascularisation locale. La cause essentielle en est une instabilité du foyer de fracture (Fig. 1).

- La pseudarthrose atrophique est définie par une ébauche de cal entourant un tissu fibreux qui emplit le foyer de fracture ; elle est provoquée par une insuffisance de vascularisation ou d'ostéogenèse (Fig. 2).

- Enfin, la pseudarthrose synoviale est la conséquence d'une fracture articulaire et correspond à une cavité tapissée de synoviale et remplie de liquide, séparant les berges osseuses du trait de fracture.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PSEUDARTHROSE

La consolidation normale nécessite quatre types de tissus :

- l'os cortical et spongieux,
- le périoste,
- la moelle osseuse,
- le tissu mésenchymateux issu des modifications du caillot sanguin englobant la fracture.

Dans le cas particulier d'une synthèse par plaque rigide, la consolidation se produit essentiellement par un remaniement osseux mettant en jeu le couple ostéoblaste/ostéoclaste. La participation de la moelle, du périoste et des tissus périfracturaires est minimale. En revanche, dans le cas de l'utilisation de fixateurs externes ou de clous centromédullaires, la consolidation est de type enchondrale et fait intervenir de façon privilégiée le périoste et les tissus mésenchymateux. Selon les travaux réalisés par Einhorn (2) sur des modèles murins, la séquence de conso-

(1) Résident Spécialiste, (3) Chargé de Cours, Service de Chirurgie de l'Appareil Locomoteur et Traumatologie, CHU Sart-Tilman, Liège

(2) Chef de Clinique Agrégé, Service de Rhumatologie, CHU Sart-Tilman, Liège



Figure 1 : Pseudarthrose hypertrophique. Aspect typique « en patte d'éléphant » des berges osseuses et valgus interfragmentaire. Conséquence d'une fracture insuffisamment stabilisée.



Figure 2 : Pseudarthrose atrophique. L'examen de cette radiographie d'avant-bras montre un défaut majeur accompagné d'une sclérose des 4 berges osseuses.

lisation normale comporte 4 étapes principales successives :

- Au cours des 7 à 10 premiers jours, apparaît une chondrogenèse au niveau du foyer de fracture et la formation d'os issu de pré-ostéoblastes périostés. Parallèlement, une réaction inflammatoire locale induit la migration de polynucléaires, de macrophages et de lymphocytes qui vont sécréter des cytokines.

- Au 14^{ème} jour, la quantité d'os sous-périosté augmente et le cartilage débute sa calcification. La production mitochondriale de calcium s'amplifie et les chondrocytes produisent deux types d'enzymes : des phosphatases destinées à calcifier le cartilage et des protéases qui vont dégrader les protéoglycans inhibiteurs de cette calcification.

- Au 21^{ème} jour, la fracture est engluée. Le cal est constitué de cartilage calcifié. Les chondroclastes entrent alors en action. Ils assurent, d'une part, la résorption du cartilage et stimulent, d'autre part, l'angiogenèse. Celle-ci est accompagnée d'une arrivée de cellules souches qui vont se différencier en pré-ostéoblastes.

- Du 28^{ème} au 35^{ème} jours, la transformation finale du cartilage en os se produit, répondant à une cascade précise d'événements induits par la libération de PDGF (Platelet-derived Growth Factor), TGF- β (Transforming Growth Fac-

tor), FGF-2 (Fibroblast Growth Factor) et aux réactions en chaîne commandées par les BMPs (Bone Morphogenetic Proteins).

Une perturbation de cette cascade et de la destruction des chondrocytes serait en grande partie responsable de l'apparition des pseudarthroses.

En pratique, une mauvaise vascularisation et/ou une instabilité interfragmentaire sont les deux facteurs essentiels menant vers la pseudarthrose. L'insuffisance de vascularisation peut être le résultat d'un choc à haute énergie entraînant une perte osseuse, un déficit périosté important, des lésions vasculaires et des tissus mous. Le problème mécanique trouve son origine soit dans une rigidité insuffisante de la technique d'ostéosynthèse par voie interne ou par fixation externe, soit dans une réduction imparfaite entraînant un diastasis interfragmentaire. Enfin, des facteurs généraux comme l'âge avancé, une mauvaise hygiène de vie incluant le tabagisme, un régime alimentaire déficient, la présence de maladies systémiques et la prise de corticoïdes sont autant de facteurs favorisant l'apparition des pseudarthroses (3, 4).

TRAITEMENT

Il existe une multitude de techniques décrites dans la littérature orthopédique. De façon un

peu schématique, on peut dire que le choix de la technique dépend du caractère hypertrophique ou atrophique de la pseudarthrose et de la qualité de l'alignement des fragments.

Avant d'examiner plus en détail les différentes possibilités thérapeutiques, il convient d'insister sur le fait que la prise en charge doit tenir compte, de manière réaliste, des chances d'un résultat final satisfaisant. Il vaut mieux, dans certains cas exceptionnels où le pronostic est très mauvais, proposer au patient une amputation plutôt qu'un traitement excessivement long comportant des interventions multiples, un risque de dépendance médicamenteuse, et une mauvaise fonction finale du membre concerné.

TRAITEMENT CONSERVATEUR

La place du traitement conservateur dans les pseudarthroses est très limitée. Néanmoins, le plâtre ou la mise en charge favorisent l'apparition d'un cal périosté. Ils seront donc principalement utilisés chez des personnes âgées ou présentant des pseudarthroses serrées du tibia. Une pseudarthrose hypertrophique de l'humérus, pour autant que la fonction réponde au désir du patient et qu'il n'y ait pas de douleur invalidante, peut être simplement laissée en l'état ou équipée d'une attelle.

GREFFE OSSEUSE ET DÉCORTICATION

C'est certainement la plus ancienne des thérapeutiques. Elle consiste, après curetage et avivement du foyer de fracture, à déposer au sein de ce dernier des greffons autologues prélevés à différents endroits. Des baguettes corticales prélevées au dépend du tibia ont eu longtemps la faveur des chirurgiens. Les techniques se sont ensuite orientées vers des greffes cortico-spongieuses de crête iliaque, nettement moins invasives pour le site donneur. Cette technique, si elle permettait d'obtenir certains résultats favorables, était grevée d'un taux d'échec non négligeable et nécessitait une immobilisation prolongée (5). Isolée, elle est à l'heure actuelle abandonnée, excepté dans quelques cas de pseudarthrose hypertrophique serrée.

L'autre technique classique consiste en la décortication. Il s'agit, *via* une voie d'abord longue et la plus directe possible, de réaliser un décollement ostéopériosté sous forme de copeaux sur les deux tiers de la longueur de l'os et sur la plus grande partie de sa circonférence. Comme pour les greffes osseuses, la décortication est actuellement associée à une ostéosynthèse.

OSTÉOSYNTHÈSE PAR FIXATION INTERNE

Les choix sont multiples : ostéosynthèse par vis, par plaque ou par clou centromédullaire (le plus souvent verrouillé). La décision sera fonction du type de pseudarthrose et de sa localisation.

L'utilisation de vis isolées n'a, à l'heure actuelle, quasi plus d'application en dehors de la fracture du scaphoïde où elle est associée à une greffe osseuse.

Les plaques en compression inhibent la formation du cal périosté et privilégient la formation endostéale. Les contraintes induites par ce matériel au niveau du foyer peuvent être suffisantes pour induire la consolidation en cas de pseudarthrose hypertrophique.

Toutefois, en cas de berges sclérotiques ou de déficit important, les plaques sont quasi systématiquement associées à des greffes osseuses de type cortico-spongieux ou spongieux. La majorité des indications concerne les deux os de l'avant bras, où les greffes seront alors cortico-spongieuses, et l'humérus ou le fémur proximal où on utilisera préférentiellement des greffons spongieux.

L'utilisation de clous trouvera sa place dans les pseudarthroses hypertrophiques sans trouble d'alignement significatif. L'enclouage permet la stabilisation du foyer sans déperiostage (6). L'apport de produits d'alésage, équivalents à une greffe *in situ*, favorise la formation du cal périosté. Dans les cas où le foyer doit être abordé, une greffe spongieuse sera fréquemment réalisée. Les clous verrouillables actuels permettent l'utilisation de vis transfixiantes, métaphysaires ou épiphysaires, qui participent à l'immobilisation adéquate et réduisent le risque de raccourcissement et l'apparition de troubles d'axe ou de vice de rotation secondaire du membre. Le risque majeur de ces traitements est la contamination de l'ensemble de l'os en cas de pseudarthrose infectée ou lors de la mise en place d'un clou après un fixateur externe (7).

OSTÉOSYNTHÈSE PAR FIXATION EXTERNE

Il existe essentiellement trois types de fixateurs externes : Hofmann, monoaxial et Ilizarov (Fig. 3). Véritables mécanos tridimensionnels modulables, ils permettent tous une stabilisation et une correction des troubles d'axes. Le fixateur de Hofmann est constitué d'un cadre rigide, connecté à l'os par des broches filetéées. Il est impératif de mettre en place trois broches de chaque côté de la fracture et de les placer aussi près du foyer de fracture que les lésions

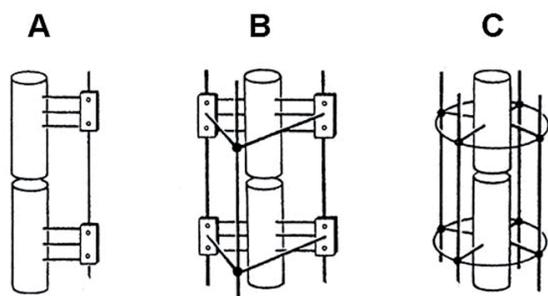


Figure 3 : Les différents types de fixateur externe. En A, fixateur de type monoaxial. En B, fixateur en cadre de type Hoffmann. En C, fixateur périphérique de type Ilizarov.

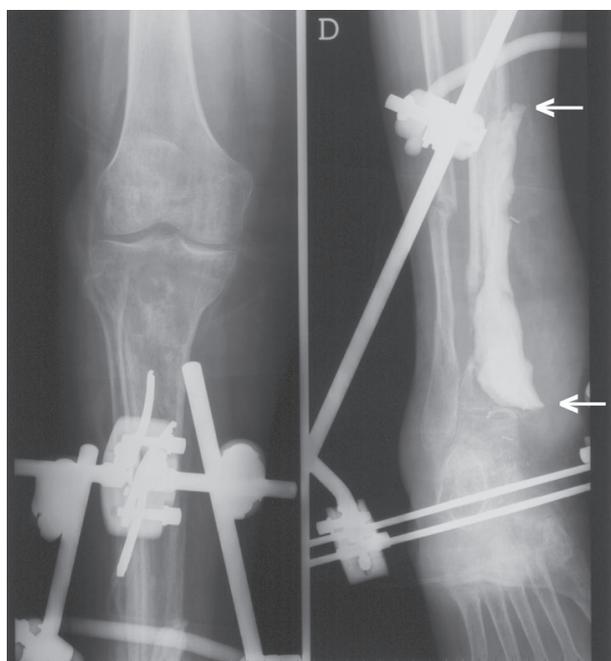


Figure 4A Evolution clinique favorable d'une pseudarthrose de tibia infectée chez une patiente de 53 ans traitée par BMP. Cliché préopératoire avec entre les flèches un «spacer» de ciment à la gentamicine dans le lit du foyer de pseudarthrose curaté.

locales le permettent, afin d'assurer la stabilité nécessaire. Le fixateur monoaxial utilise des broches filetées de plus gros diamètre que pour le fixateur de Hoffmann; placées selon le même principe, elles sont reliées à un tuteur externe unilatéral très robuste. Enfin, le fixateur d'Ilizarov, composé d'anneaux métalliques reliés entre eux par des tiges filetées, présente l'avantage de permettre, par sa stabilité tridimensionnelle immédiate, une mise en charge plus précoce. L'utilisation de broches fines trans-osseuses sous tension joue un rôle extrêmement favorable dans

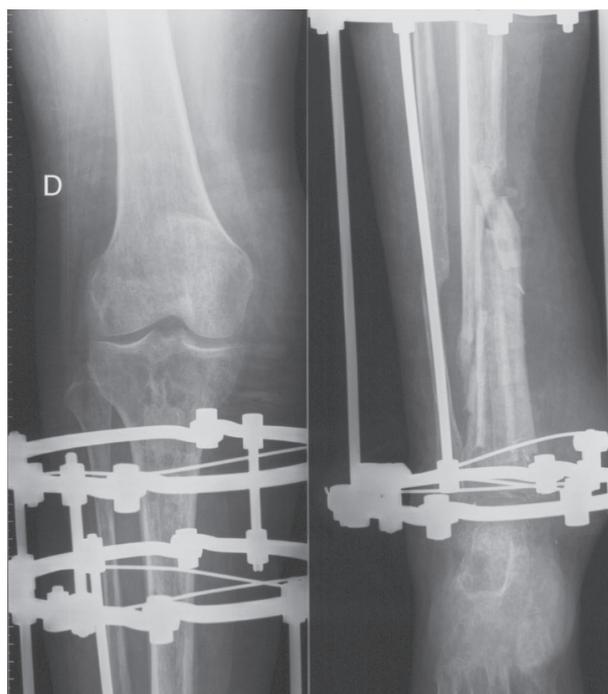


Figure 4B : Clichés post-opératoire avec greffe osseuse et BMP en place.

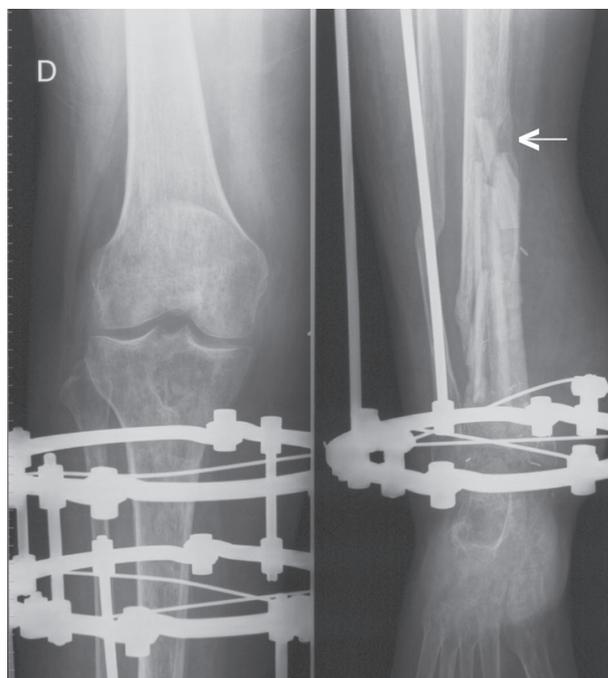


Figure 4C : Evolution favorable à 5 mois, juste avant l'ablation du fixateur ; la flèche montre la consolidation acquise



Figure 5A : Evolution clinique favorable d'une pseudarthrose des deux os de l'avant-bras chez un patient de 42 ans dont la fracture initiale était traitée par Metaizeau, puis reprise à 1 an par ostéosynthèse par plaque, greffe de banque et BMP. Cliché montrant la pseudarthrose juste avant la reprise.



Figure 5B : Cliché postopératoire immédiat.



Figure 5C : Evolution favorable à 3 mois avec consolidation acquise.

la stimulation du cal et diminue le risque d'infection. Les fines broches sous tension donnent un effet de ressort axial extrêmement favorable à la stimulation du cal par la mise en contrainte en compression/distraction de la fracture lors de la mise en charge du membre, alors que le cadre

externe circulaire évite toute angulation frontale, sagittale ou en torsion. Le petit diamètre des orifices cutanés qui résulte de l'utilisation de broches fines diminue les risques de contamination et d'infection. Toutefois, par son aspect esthétique et son encombrement, ce fixateur est souvent mal accepté par le patient (8, 9). Certains fixateurs monoaxiaux et les fixateurs d'Ilizarov permettent des corrections supplémentaires dans le cas des défauts importants ou de différence de longueur. On utilise alors la technique dite du transfert osseux. Après résection en zone saine de la pseudarthrose, on réalise une ostéotomie proximale ou distale par rapport à la lésion (en fonction de la localisation). Le transfert osseux consiste ensuite à refermer progressivement la perte de substance créée en translatant le segment diaphysaire mobile à raison de $4 \times \frac{1}{4}$ de mm par jour. Il s'opère au niveau du foyer d'ostéotomie un allongement susceptible de consolider spontanément alors que le foyer de résection sera refermé. Un apport local de greffe osseuse est parfois nécessaire au niveau de ce site pour favoriser sa consolidation (en particulier dans des zones moins bien vascularisées telles le fémur distal et le tibia distal).

Il est utile de souligner que la combinaison d'une fixation externe et interne est possible. Cette méthode, qui peut s'appliquer pour le tibia et le fémur en cas de nécessité d'allongement et de correction d'axes, associe un clou et un fixateur externe. Elle permet l'association des possibilités de corrections du fixateur externe

avec ceux de l'enclouage et limite les risques de perte d'axe secondaire. Il est également possible de retirer le fixateur plus précocement en utilisant un clou verrouillé. Cette technique n'est toutefois pas aisée en raison des difficultés pratiques de mise en place (il faut éviter tout contact entre les broches et le clou centromédullaire) et elle présente des risques infectieux non négligeables.

GREFFES OSSEUSES VASCULARISÉES

Elles ont d'abord été d'origine costale, le péroné vascularisé gagnant ensuite les faveurs des chirurgiens. Les progrès de la microchirurgie ont permis de développer ces techniques qui requièrent le plus souvent une collaboration entre les chirurgiens orthopédistes et les plasticiens.

La vascularisation de ces greffons représente un avantage dans les pertes de substances importantes, puisqu'elle favorise évidemment l'intégration et le remodelage osseux. Le maintien de la vascularisation est également intéressant dans les cas de lésions infectées et permet d'assurer à la greffe une meilleure défense contre tout réveil infectieux. Enfin, par l'emploi de lambeaux ostéo-cutanés ou musculo-cutanés, ces techniques microchirurgicales permettent la synthèse et la couverture osseuse dans le même temps. Néanmoins, ces procédures sont lourdes et les risques de séquelles douloureuses ou fonctionnelles au site de prélèvement sont réels et parfois invalidants pour le patient. Il faudra donc toujours évaluer correctement ces conséquences locales et en avertir clairement le patient (10).

STIMULATEURS PHYSIQUES

Les systèmes électromagnétiques ont été préconisés par quelques auteurs à la suite de l'observation de la présence de champs électriques au niveau des os en charge qui seraient impliqués dans le remodelage et la réparation des fractures. Il a été suggéré *in vitro* que ces ondes électromagnétiques induisent une stimulation de la production de facteurs de croissance par les cellules constituant la pseudarthrose (11). Cette technique est réservée aux pseudarthroses hypertrophiques, car l'os dévitalisé des pseudarthroses atrophiques ne répond pas à la stimulation électrique. Dans une étude de pseudarthroses du tibia, 89 % des patients traités par stimulation physique ont évolué vers la consolidation vs 50 % dans le groupe témoin (12). Il faut néanmoins faire remarquer que les deux groupes de cette étude avaient comme traitement complémentaire un fixateur externe.

TABEAU I : LES PRINCIPALES BMPs (BONE MORPHOGENETIC PROTEIN) ET LEURS FONCTIONS

BMP	Fonctions connues
BMP1	Métalloprotéase active sur les pro-collagènes I, II et III et impliquée dans le développement cartilagineux
BMP2	Joue un rôle majeur dans la différenciation des ostéoblastes
BMP3	Induit la formation osseuse
BMP4	A un rôle dans le développement des dents et des membres, de même que dans la réparation des fractures
BMP5	Influence le développement cartilagineux
BMP6	Aurait un rôle dans la protection des articulations de l'adulte
BMP7	Joue un rôle important dans la différenciation des ostéoblastes

D'autres formes de stimulation comme les ultrasons et les ondes de choc reposent sur des principes similaires et trouvent des indications comparables (13).

STIMULATEURS BIOLOGIQUES

L'injection percutanée de moelle osseuse autologue prélevée dans la crête iliaque est une technique relativement récente qui permet, après centrifugation, d'introduire au niveau du foyer de pseudarthrose des cellules souches à potentiel de différenciation osseuse et vasculaire élevé (14).

Suite aux travaux de Hernigou et coll (15, 16) et de Gangji et coll (17), Hauzeur a développé un protocole original d'injection percutanée de pré-ostéoblastes obtenus par culture cellulaire. Cette procédure peu invasive, mise au point en collaboration avec le Centre de Thérapie Cellulaire de l'Université de Liège, semble offrir la possibilité d'obtenir la consolidation de pseudarthroses si elles ne sont pas associées à un déficit osseux important.

Plusieurs molécules ont montré des propriétés ostéoinductrices. En 1965 déjà, Urist et Strates (18) démontraient le rôle des BMPs, protéines issues de la famille des TGF- β . Depuis lors, de nombreuses molécules ont été individualisées (Tableau I). De nombreux essais expérimentaux ont été menés montrant l'efficacité de ces protéines, tant sur les pseudarthroses serrées que sur les déficits importants du cubitus chez le chien ou le rat (19, 20). Leur efficacité a été démontrée chez l'homme dans le cadre des pseudarthroses du tibia (21). Un remboursement de ces molé-

cules est prévu par l'INAMI uniquement pour les patients ayant été victimes d'une fracture ouverte de tibia et n'ayant pas consolidé malgré une intervention de reprise par une thérapeutique conventionnelle. Suite à des démarches répétées, et moyennant un dossier bien documenté, il a été également possible d'obtenir l'accord de certaines assurances du travail ou dans le cadre d'accidents de la circulation.

Notre service a débuté, en octobre 2005, une série d'applications cliniques chez des patients présentant des pertes de substance osseuse significatives suite à un traumatisme à haute énergie, des pseudarthroses atrophiques sur ancienne synthèse ou des nécroses sur traitement chirurgical répétitif. Quinze patients ont été ainsi pris en charge par cette nouvelle technique; 50 % des pseudarthroses touchaient le tibia, 40 % les deux os de l'avant bras, les 10 % restants étaient répartis entre le fémur et les os de la main scaphoïde et métacarpien. La taille minimum du défaut devait être de 5 cm³ excepté pour le scaphoïde et le métatarsien où il s'agissait d'une nécrose complète. La technique que nous avons mise en place pour l'ensemble des cas comprend le débridement, le curetage et l'avivement de la pseudarthrose; le comblement du défaut est assuré par l'utilisation de greffes spongieuses lyophilisées, de baguettes corticales ou d'un mélange des deux provenant d'une banque d'os. Les BMPs sont alors incorporées. Nous avons, dans tous les cas, utilisé des BMP-2 (Inductos® de Medtronic). Le produit est conditionné sous forme d'une solution dont on imprègne une éponge de collagène. Ceci assure une plus grande sécurité quant au positionnement et au maintien en place des BMPs par rapport à d'autres conditionnements (sous forme de gel particulièrement fluide) et permet également différentes combinaisons avec les greffons osseux complémentaires : sandwich, enrobement («cannelloni») et capot afin de fermer une cavité remplie de greffons. Les résultats préliminaires sont encourageants et nous ont permis d'obtenir des reconstructions ou des consolidations osseuses chez les 15 patients étudiés dans des délais que nous qualifierons de rapides (3 à 6 mois en fonction de la taille du déficit) (Fig. 4 A, B, C, 5 A, B, C).

CONCLUSIONS

La pseudarthrose demeure une complication redoutable et un défi thérapeutique pour le chirurgien à l'aube du XXI^{ème} siècle. Les techniques classiques permettent régulièrement de guérir ou de soulager un patient lourdement

invalidé. Les nouvelles thérapeutiques nous ouvrent des perspectives encourageantes pour les patients présentant des pseudarthroses particulièrement difficiles ou rebelles aux traitements conventionnels. L'avenir nous permettra probablement de proposer aux traumatisés des solutions à la fois moins invasives et offrant une évolution plus rapide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Matthews LS, Kaufer H, Sonstegard DA.— Manual sensing of fracture stability : a biomechanical. *Acta Orthop Scand*, 1974, **45**, 373-381.
2. Einhorn TA.— The science of fracture healing. *J Orthop Trauma*, 2005, **19**, S4-S10.
3. Lemaire R.— Management of nonunions: an overview, in Duparc J (ed). *Surgical Techniques in Orthopaedics and Traumatology*. Elsevier, Paris, 2000.
4. Panagiotis M.— Classification of non-union. *Injury*, 2005, **36**, S30-S37.
5. Younger EM, Chapman MW.— Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma*, 1989, **3**, 192-195.
6. Lemaire R, Gillet Ph, Rondia J.— Noninterlocked nailing after reaming in the treatment of tibial diaphyseal nonunions : A retrospective study of 102 cases. American academy of orthopedic surgery, 59th meeting, Washington, 1992, 108.
7. Maurer DJ, Merkow RL, Gustilo RB.— Infections after intramedullary nailing of severe open tibial fractures initially treated with external fixation. *J Bone Joint Surg Am*, 1989, **71**, 835-838.
8. Ilizarov GA.— Pseudarthroses and defects of long tubular bones : treatment of marked defects, in Ilizarov GA (ed). *Transosseous osteosynthesis*. Springer-Verlag, Berlin, 1992, 478-479.
9. Gillet Ph, Magotteaux J, Lemaire R.— La méthode d'Ilizarov, une révolution en orthopédie-traumatologie ? *Rev Med Liege*, 1987, **42**, 417-424.
10. LeGré R, Samson P, Tomei F, et al.— Traitement des pertes de substance du squelette jambier en traumatologie par transfert osseux libre vascularisé de crête iliaque. A propos de 13 cas. *Rev Chir Orthop*, 1998, **84**, 264-271.
11. Aaron RK, Boyan BD, Ciombor D, et al.— Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop*, 2004, **419**, 30-37.
12. Simonis RB, Parnell EJ, Ray PS, et al.— Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial. *Injury*, 2003, **34**, 357-362.
13. Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J, et al.— Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low intensity ultrasound. *J Bone Joint Surg Am*, 1997, **79**, 961-973.
14. Garg NK, Gaur S, Sharma S.— Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 29 cases of ununited fracture. *Acta Orthop Scand*, 1993, **64**, 671-672.
15. Hernigou P, Poignard A, Manicom O.— The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *J Bone Joint Surg*, 2005, **87**-B, 896-902.

16. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F.— Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg*, 2005, **87-A**, 1430-1437.
17. Gangji V, Toungouz M, Hauzeur JP.— Stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head. *Expert Opin Biol Ther*, 2005, **5**, 437-42.
18. Urist MR, Strates BS.— Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*, 1971, **50**, 1392-1406.
19. Paatsama S, Lindholm S, Oksanen J, et al.— The use of bone morphogenetic proteins in delayed fracture healing, pseudoarthrosis and in ulna osteotomy carried out because of elbow joint diseases. *Tierarztl Prax*, 1996, **24**, 164-168.
20. Chen X, Kidder LS, Lew WD.— Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental in the rat femur. *J Orthop Res*, 2002, **20**, 142-150.
21. Jones AL, Bucholz RW, Bosse MJ, et al.— Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defect. *J Bone Joint Surg*, 2006, **88-A**, 1431-1441.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr H. Van Cauwenberge, Service de Chirurgie de l'Appareil Locomoteur, CHU, Sart-Tilman, Liège, Belgique.