



Thèse

2019

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Ostéonécrose de la tête du fémur : physiopathologie et revue des thérapies actuelles

Petek, Daniel Antonino

How to cite

PETEK, Daniel Antonino. Ostéonécrose de la tête du fémur : physiopathologie et revue des thérapies actuelles. Doctoral Thesis, 2019. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:114826

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:114826>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:114826](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:114826)

Section de Médecine Clinique
Département de Chirurgie
Service de Chirurgie orthopédique et
traumatologie de l'appareil locomoteur

Thèse préparée sous la direction du PD Domizio Suva

Ostéonécrose de la tête du fémur : Physiopathologie et revue des thérapies actuelles

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Daniel PETEK

de

Préverenges /VD

Thèse n° 10925

Genève

2018



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Daniel PETEK

originaire de Prévèrges (VD), Suisse

Intitulée :

Ostéonécrose de la tête du fémur : Physiopathologie et revue des thérapies actuelles

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 janvier 2019

Thèse n° **10925**

Henri Bounameaux
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Table des matières

1. Résumé en français
2. Introduction en français
3. Discussion en français
4. Introduction in english
5. Pathophysiology
6. Imaging and evaluation
7. Classification
8. Treatment
 - 8.1 Pharmacological agents
 - 8.2 Surgical procedures
 - 8.3 Novel strategies
9. Conclusion
10. Bibliography

Résumé en français

L'ostéonécrose de la tête fémorale est une pathologie invalidante touchant une population jeune et qui mène invariablement à une perte de la fonction articulaire et à l'implantation d'une prothèse totale de la hanche si elle n'est pas diagnostiquée à temps.

La physiopathologie est liée à une altération de la vascularisation des fins vaisseaux sanguins irriguant la partie antérieure et supérieure de la tête fémorale. Cette zone de nécrose est la source de la perte de congruence articulaire qui mène à l'usure prématurée de la hanche.

Les traitements médicamenteux ont pour buts de préserver et restaurer la perfusion de la tête du fémur dès l'apparition du processus d'ischémie. Il n'y a pas encore de consensus concernant une substance pharmacologique particulière.

Les traitements chirurgicaux ont pour but de conserver l'articulation dans la mesure où le diagnostic a pu être posé avant l'apparition d'une zone de nécrose et de la perte de congruence articulaire. Ils consistent en des décompressions de moelle osseuse, des ostéotomies au pourtour de la hanche et des greffes osseuses vascularisées ou non.

La recherche médicale sur les thérapies d'avenir se concentre sur l'utilisation de molécules biologiquement actives associées à des implants orthopédiques qui pourront restaurer et soutenir la zone nécrotique incriminée.

Introduction en français

L'ostéonécrose (ON), également définie comme une nécrose avasculaire ou une nécrose aseptique, est caractérisée par la mort de cellules osseuses faisant suite à une altération du flux sanguin vers l'os d'origine traumatique ou non traumatique [1]. L'ON se produit le plus souvent dans l'articulation de la hanche (tête fémorale) mais peut également intervenir dans d'autres localisations anatomiques telles que l'extrémité supérieure de l'humérus, les condyles fémoraux ou le talus. L'incidence de l'ON observée dans une population étudiée au Royaume-Uni entre 1989 et 2003 variait de 1,4 à 3,0/100 000. L'articulation de la hanche était principalement impliquée, représentant 75,9% des cas [2].

Aux États-Unis, les données épidémiologiques ont rapporté une incidence d'ostéonécrose de la tête fémorale (ONTF) de, 300 000 à 600 000 cas dans la population générale au début des années 2000 [3]. Le diagnostic de cette maladie reste stable et représente environ 10'000 à 20'000 nouveaux cas chaque année [4]. Ces taux sont comparables à ceux retrouvés dans d'autres pays, l'analyse de la population japonaise ayant montré une incidence de 1,9 / 100 000 [5]. L'âge moyen des patients atteints est de 47 ans et le ratio homme / femme est de 3 :1.

Les registres canadiens, suédois et australiens ont montré que ce diagnostic représente environ 2,8 à 6% de toutes les arthroplasties totales de la hanche réalisées [6]. Le diagnostic précoce est donc essentiel car cette pathologie affecte principalement une population jeune et d'âge moyen d'une part et d'autre part parce qu'une progression de la maladie jusqu'à l'effondrement de la tête fémorale est observée chez 80% des patients si elle n'est pas traitée.

Comme indiqué, l'ONTF est caractérisée par une altération de la microcirculation sanguine sous-chondrale, en particulier dans les petits vaisseaux rétinaculaires du col fémoral, ce qui conduit à une nécrose osseuse du territoire incriminé de la tête fémorale [7]. Une accumulation de micro-fractures est alors observée et, comme il n'y a pas de remodelage osseux possible, il se produit un effondrement de l'os sous-chondral.

La présentation clinique est aspécifique, sous la forme d'une douleur de l'aîne irradiant parfois au genou [8]. L'amplitude de mouvement de la hanche se trouve limitée, essentiellement en rotation interne forcée. Par conséquent, l'anamnèse d'un patient est cruciale pour poser le diagnostic de la maladie et aussi pour

investiguer sur le côté controlatéral, car ce dernier peut également être affecté dans 40% à 70% des cas selon les séries publiées [1].

Même si des résolutions spontanées cette affection été décrites pour des lésions de petites tailles, une étude a publié que 94% des lésions asymptomatiques vont le devenir dans un intervalle de temps de 5 ans [9]. Ceci est d'autant plus important que les ONTF symptomatiques ont en général un mauvais pronostic et mènent à un collapsus sous-chondral relativement rapidement si elles ne sont pas correctement diagnostiquées [10].

Plusieurs procédures chirurgicales ont été proposées pour traiter la tête fémorale incriminée dans les stades précoces, essentiellement pour prévenir sa déformation secondaire et son collapsus. Néanmoins, la chirurgie peut également induire un traumatisme secondaire susceptible d'aggraver le pronostic à long terme. Pour cette raison, de nouvelles options thérapeutiques, basées sur les cellules souches sont à l'étude et évaluent les moyens de prévenir le processus nécrotique et de permettre le remodelage osseux [11]. Ces investigations sont devenues les clés thérapeutiques d'avenir pour améliorer le pronostic clinique et radiologique de l'articulation de la hanche et, actuellement, l'attention de la recherche se concentre sur les points suivants ; (1) augmenter la sensibilité et la spécificité et la précision du diagnostic dans les stades précoces ; (2) intégrer des molécules (médicaments, greffes) permettant de stimuler le remodelage osseux ; (3) améliorer la prise en charge chirurgicale pour diminuer l'impact généré par le geste opératoire [12].

Physiopathologie

La plupart des hypothèses évoquent une altération du flux sanguin comme étant le mécanisme initial de l'ostéonécrose. Ces altérations peuvent survenir suite à un traumatisme ou être la conséquence de certains facteurs de risque. Il est important de noter que l'essentiel de la vascularisation de la tête du fémur provient des artères rétinaculaires irrigant sa partie portante supérieure et latérale [2]. Ces vaisseaux rétinaculaires proviennent de l'artère épiphysaire latérale qui est elle-même une branche de l'artère circonflexe médiale. Une lésion de ces fins vaisseaux, traumatique ou atraumatique, va être l'origine de l'ischémie dans la zone anatomique incriminée. Parmi les traumatismes physiques impliqués,

peuvent être cités les fractures du col fémoral, les accidents de décompression (plongée sous-marine) ou les radiations ionisantes.

Pour les situations non traumatiques deux théories sont avancées : la première décrit la formation d'un thrombus intravasculaire et le deuxième attribue l'ischémie à une compression externe sur les vaisseaux rétinaculaires.

Dans le premier cas, la formation du thrombus peut être due à des globules rouges de forme anormale tels que présents dans l'anémie falciforme ou à une embolie graisseuse ou azotée [3, 4]. Dans la 2^{ème} situation, la compression extravasculaire des vaisseaux de la tête fémorale peut se produire par l'accumulation de graisse et de sang dans l'espace extravasculaire, entraînant par là des altérations du flux sanguin par compression locale. La maladie de Gaucher (sphingolipidose), les pathologies inflammatoires telles que la polycythemia rubra vera, l'artérite à cellules géante ou le lupus érythémateux systémique ainsi que la pancréatite peuvent être citée comme entrant dans cette catégorie.

Il est admis aujourd'hui que le mécanisme physiopathologique résulte de façon plus générale d'une interaction entre une atteinte vasculaire, une altération de la physiologie osseuse, des facteurs de risque généraux et locaux ainsi que de paramètres génétiques (Fig. 1) [5].

L'atteinte vasculaire peut faire suite à des troubles de la coagulation tels qu'observés dans des conditions hypercoagulables (anémie à cellules falciformes, thrombophilie héréditaire, anticorps antiphospholipides, malignité ou maladies inflammatoires de l'intestin).

Une altération de la physiologie cellulaire osseuse est souvent impliquée dans le processus destructeur et l'hypothèse retenue est que l'ostéonécrose apparaît secondairement à une différenciation mésenchymateuse altérée qui conduit à une lésion de la structure osseuse. En effet, dans des conditions physiologiques, il faut environ 3 mois pour construire un os trabéculaire nouveau disposant de propriétés mécaniques efficaces, alors qu'il ne faut que 3 semaines aux ostéoclastes pour affecter la résistance mécanique de l'os trabéculaire. Ainsi, tout dysfonctionnement des cellules mésenchymateuses conduisant à des modifications de la différenciation cellulaire ostéogénique participe au processus d'ostéonécrose de la tête fémorale.

Les facteurs de risque généraux les plus souvent cités sont l'administration de glucocorticoïdes [6-9] et la prise d'alcool [10-12]. Les corticoïdes induisent une vasoconstriction et conduisent à une augmentation

de la production de facteurs pro-coagulants. En outre, ils augmentent l'adipogenèse, diminuent l'ostéogenèse et régulent à la baisse la réparation et le remodelage osseux. Divers rapports ont conclu que la cortisone peut être décrite comme une variable indépendante, en particulier à fortes doses (2 grammes sur une période de 2-3 mois) et qu'elle augmente le risque d'ostéonécrose de la tête fémorale jusqu'à 20 fois [13]. La consommation d'alcool modifierait la différenciation des cellules mésenchymateuses et de nombreuses études ont montré qu'il existe une capacité cellulaire réduite à se différencier vers une lignée ostéoblastique chez les personnes à consommation d'alcool élevée [14]. Par conséquent, la cortisone et l'alcool ont un effet profond sur la différenciation des cellules souches de la moelle osseuse ainsi que sur l'apport sanguin de la tête fémorale. Cependant, ces études n'expliquent pas pourquoi la grande majorité des patients qui abusent de l'alcool ne développent pas cette maladie. Il existe à ce sujet l'hypothèse d'une prédisposition génétique dans la maladie et certains auteurs ont identifié une lignée de 3 familles dans laquelle un héritage autosomique dominant d'ostéonécrose a été décrit. Cette mutation génétique autosomique dominante est cartographiée sur le chromosome 12-13 et est associée à des anomalies du collagène de type II [15]. Toutefois, à ce jour, il n'y a pas de marqueurs de dépistage disponibles.

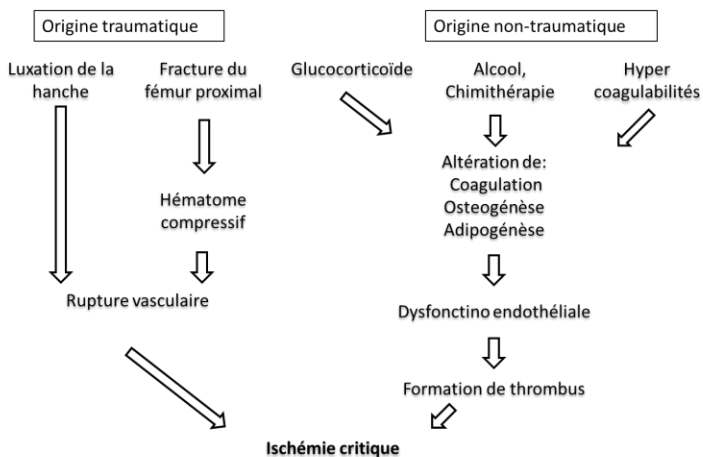


Fig. 1 : Différentes origines de l'ONTF

Quelle que soit la cause sous-jacente, toutes les formes d'ostéonécrose de la tête fémorale sont étroitement liées aux troubles du débit sanguin irriguant la tête fémorale. Après l'ischémie, des signes histologiques de nécrose osseuse et de mort ostéocytaire apparaissent dans les 24 à 72 heures. Ensuite,

une saponification des acides gras libres apparaît au sein de la matrice extracellulaire ainsi qu'une expression des ions calcium qui génèrent une réponse inflammatoire. Enfin, l'os trabéculaire acellulaire est remplacé par un os lamellaire de qualité inférieur qui tolère une charge axiale moindre et donc un affaissement sous chondral peut se produire.

Imagerie et évaluation

L'ONTF étant une maladie évolutive, son diagnostic peut nécessiter diverses modalités radiologiques parmi lesquelles la radiographie standard, l'IRM, la tomodensitométrie ou la scintigraphie osseuse. La sclérose ou la résorption osseuse sont mieux vues sur l'IRM et les scintigraphies osseuses tandis que les changements dégénératifs secondaires à l'effondrement de l'os sous chondral, sont facilement visibles sur des radiographies standard (Fig. 2). Actuellement et parmi toutes ces modalités, les scintigraphies osseuses avec TC 99 sont moins couramment utilisées en raison de l'irradiation et d'une sensibilité et spécificité plus faible.

Dernièrement, le SPECT / CT, imagerie hybride qui allie les modalités de la médecine nucléaire à celle du scanner, permet d'obtenir à la fois des informations anatomiques et métaboliques. La composante scanographique est utile pour localiser et caractériser l'activité ostéoblastique accrue visualisée sur les images du SPECT. Cette technologie permet de détecter les formes très précoces de collapsus de la tête fémorale [16]. Également, cette imagerie peut détecter d'autres causes sous-jacentes de douleur qui peuvent entrer dans le diagnostic différentiel. Luk et al ont montré qu'une association SPECT / CT présente une sensibilité similaire (100%) à la scintigraphie osseuse SPECT, mais une meilleure spécificité par rapport à l'imagerie SPECT seule (88% vs 82%) pour le diagnostic d'ON de la tête fémorale [17].

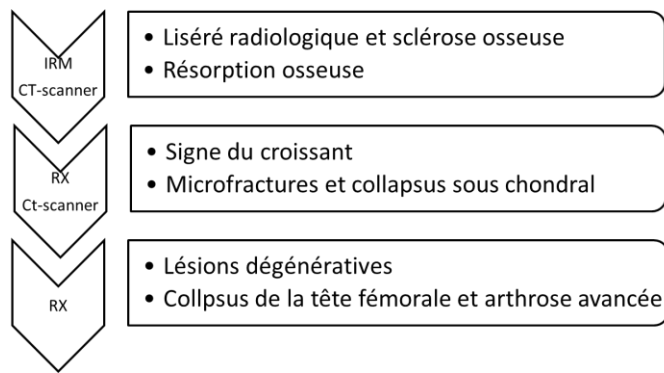


Fig. 2 : Aspects radiologiques en fonction de la modalité utilisée

L'IRM reste néanmoins l'examen de choix dans la détection des lésions précoces et permet de différencier l'ONTF d'autres diagnostics, tels qu'une ostéopénie transitionnelle de la tête fémorale ou des contusions osseuses par exemple. L'IRM a une sensibilité et une spécificité d'environ 99%. Sur les séquences T1, la zone nécrotique se manifeste par un hyposignal entouré de part et d'autre d'un hypersignal séparant la trame osseuse physiologique de l'os ostéoporotique. Les séquences T2 témoignent « d'une autre ligne dans cette première ligne » représentant une augmentation de la vascularisation dans le tissu de granulation.

L'appréciation de la lésion par l'imagerie se fait donc en évaluant l'intégrité de la tête fémorale, la taille de la lésion, la présence d'une dépression de la tête fémorale, ou une atteinte acétabulaire concomitante (Fig. 3).

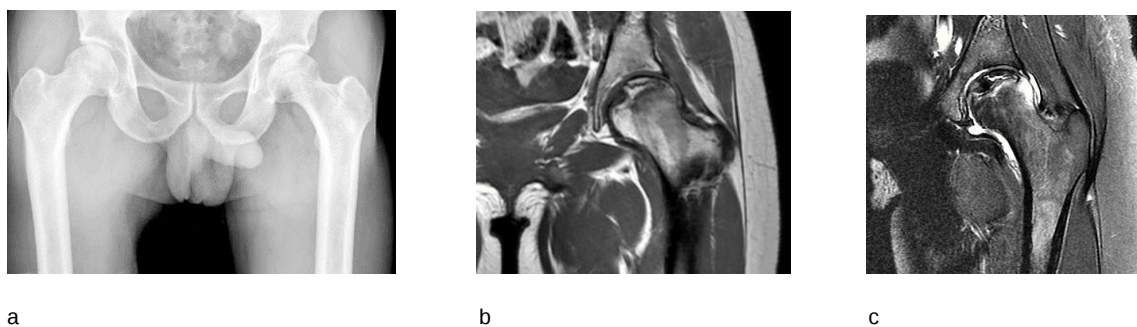


Fig. 3 : Lésion d'ONTF (a : RX, b : T1, c : T 2)

Cette imagerie permet donc surtout de distinguer les lésions avec ou sans effondrement sous chondral, et si l'intégrité de la surface articulaire est perdue en raison d'une défaillance mécanique, cet enfoncement prend le nom de « signe du croissant » (Fig. 4).

La taille de la lésion décrite par Kerboul, qui a mesuré la valeur de l'angle nécrotique observé sur les coupes coronales et sagittales réalisées sur des clichés radiologiques conventionnels, permet également de prédire l'évolution [18]. En ce sens, l'auteur a publié que toutes les hanches avec une somme d'angle nécrotique d'une valeur de 240° ou plus se sont effondrées et que toutes les hanches avec une somme d'angle inférieure à 180° ont survécu.

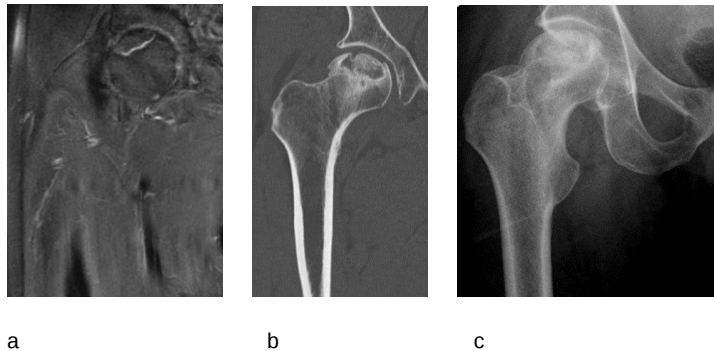


Fig. 4 : Signe du croissant (a : IRM T2, b : CT scan, c : RX conventionnelle)

Une dépression de la tête fémorale est décrite lorsqu'il y a un changement du contour de la surface articulaire avec enfoncement de plus de 2 millimètres, ce qui entraîne un pronostic plus sombre [19]. Ce fait est soutenu par une étude portant sur 52 patients (68 hanches) souffrant d'ONTF. Dans cette étude, 22 des 24 hanches (92%) avec une dépression de la tête >2 mm ont nécessité une arthroplastie totale de la hanche. En outre, si l'imagerie IRM ou scanographique montre une implication de la paroi acétabulaire, les traitements pour la conservation de la tête fémorale seront défavorables. Ces cas nécessitent également une arthroplastie totale de la hanche [20] (fig.5).



Fig. 5 : Implication acétabulaire

Un facteur important, qui a été associé à la progression des symptômes, est la présence ou l'apparition d'un œdème dans la moelle osseuse. Dans une étude publiée, 83 hanches asymptomatiques ou peu symptomatiques (63 patients) ont été analysées prospectivement par IRM sur un suivi moyen de 60 mois ; il apparaît que 27 des 28 hanches devenues symptomatiques présentaient la présence d'un œdème médullaire. Celles qui sont restées asymptomatiques (36 sur 83 hanches), n'ont pas montré de présence ou d'apparition d'un œdème osseux. L'étude a conclu que l'apparition d'un œdème osseux à l'IRM est corrélée à une aggravation de la douleur à la hanche. Cependant, les auteurs ont souligné la nécessité de distinguer l'ONTF des autres diagnostics différentiels qui provoquent un œdème de la moelle osseuse [21].

En conclusion, l'imagerie joue un rôle essentiel dans le diagnostic précoce de l'ONTF et même si l'IRM reste l'examen le plus utilisé, la technologie en médecine nucléaire a beaucoup progressé. La littérature qui s'y rapporte reste toutefois maigre même si l'utilisation du SPECT-CT présente des résultats similaires voire meilleurs que l'IRM pour le diagnostic de l'ONTF et présente l'avantage d'obtenir des informations tant métaboliques que anatomiques [22]. Son utilisation dans le futur va certainement évoluer positivement.

Classification

Dans la littérature, il y a eu plus de 16 classifications différentes décrites pour l'ONTF, la plupart d'entre elles basées sur l'IRM et la radiographie standard. La classification de la maladie permet de déterminer un pronostic et donne une orientation dans le choix du traitement. Les classifications les plus couramment utilisées dans la littérature sont celles de Ficat et Arlet (63% des études) (fig.6), celle de Steinberg (20%) (fig.7), celle de l'Association Research Circulation Osseous (ARCO) (12%) ou celle de l'Association orthopédique japonaise (5 %)

Stade	Description
1	Radiographie normale
2	Sphéricité normale de la tête fémorale. Présence de kystes ou zone de sclérose osseuse
3	Collapsus sous chondral ou aplatissement de la tête fémorale
4	Signes dégénératifs dans l'articulation avec atteinte de l'acétabulum

Tableau 1 : Classification de Ficat and Arlet

Stade	Description
0	Pas de symptômes RX normale IRM non spécifique
1	Douleur légère dans la hanche ou douleur lors de la rotation interne de la hanche RX normale IRM diagnostic
2	Péjoration de la douleur Sclérose sous chondrale ou présence de kystes osseux
3	Effondrement sous-chondral (signe du croissant)
4	Aplatissement de la tête fémorale Espace articulaire conservé
5	Diminution de l'espace articulaire avec / sans déformation de la tête fémorale
6	Changements dégénératifs de la hanche avancés

Tableau 2 : Steinberg classification

Malgré sa popularité, la classification de Ficat et Arlet (Tableau 1) manque de fiabilité intra et inter-observateurs. Elle ne tient pas compte de la taille ni de l'emplacement de la zone nécrotique. La classification de l'ARCO inclut les paramètres manquants de la classification de Ficat en termes de localisation et de quantification (pourcentage d'implication de la surface articulaire, longueur du croissant, pourcentage d'effondrement de la surface et dépression de la tête fémorale). Cependant, sa fiabilité inter et intra observateur reste faible à acceptable. La classification de Steinberg (Tableau 2) inclut la symptomatologie, notamment en termes d'aggravation ou de chronicité de la douleur, ce qui peut être utilisée pour différencier le stade de pré-collapsus de celui post-collapsus.

Fondamentalement, toutes ces classifications visent à différencier la lésion pré-collapsus qui permet un traitement conservateur et autorise une chirurgie de préservation de la tête fémorale, de la lésion post-collapsus qui tend à être traitée par une arthroplastie totale de la hanche.

Traitement

Les traitements médicamenteux ont pour but de stopper ou de prévenir l'ischémie en regard de la tête du fémur alors que pour les traitements chirurgicaux, il faut différencier la chirurgie conservatrice de la chirurgie prothétique. La chirurgie conservatrice peut être envisagée pour stopper la progression de la maladie ou de tenter une revascularisation et peut s'appliquer de différentes façons : décompression de la zone nécrotique, seule ou associée à une greffe osseuse vascularisée ou non, ostéotomies dans la zone du fémur proximal ou implantation de matériel orthopédique visant à supporter la zone osseuse lésée. Enfin et en dernier recours lorsque l'effondrement de la tête fémorale s'est produit et que l'usure de l'articulation s'est développée, la chirurgie prothétique est proposée par l'implantation d'une prothèse totale de la hanche.

Discussion

L'avènement de nouvelles méthodes diagnostiques (IRM, SPECT-CT) permet de mieux orienter le diagnostic et de séparer l'ostéonécrose de la tête fémorale d'entités telles que l'ostéopénie transitoire qui elle, est réversible. L'ostéonécrose de la tête fémorale est dans la majorité des cas progressive et mène régulièrement à un effondrement de la tête fémorale. La taille de la lésion, sa localisation, et son stade lors du diagnostic sont considérés comme facteur prédictif de progression.

Actuellement il existe encore une controverse quant à la prise en charge des patients présentant une ostéonécrose de la tête fémorale in-situ (stade pré-collapsus). Les raisons quant à ce manque de consensus incluent notamment une étiologie de la maladie encore mal connue, un manque d'études multicentriques randomisées pouvant juger de l'efficacité des différentes modalités de traitements ou encore que les études publiées incluent des patients avec de multiples facteurs de risque différents.

Les débats concernant la prise en charge des lésions de la tête fémorale se concentrent sur les agents pharmacologiques, les modalités physiques (ondes de choc, chirurgie) ou les thérapies utilisant des cellules souches pluri-potentielles (mésenchymateuses).

Même si certaines études évaluant les agents pharmacologiques tels que les bisphosphates ou l'enoxaparine concluent à des résultats encourageants, leur efficacité doit encore être démontrée dans des études randomisées à long terme. Leur efficacité et leur sécurité d'utilisation sur le long terme

doivent également encore être déterminées. L'efficacité de l'alendronate (70mmg/jour pendant 25 semaines) a été comparée avec un placebo dans la prévention de l'effondrement de la tête fémorale chez les patients présentant des lésions de stade II et III selon Steinberg dans une étude prospective randomisée. Au follow up minimum de 24 mois, 2 des 29 têtes fémorales (7%) du groupe alendronate se sont effondrées alors que 19 des 25 têtes fémorales (76%) du groupe contrôle se sont effondrées [23]. Une autre étude prospective a évalué l'efficacité de l'énoxaparine et son influence sur la progression de la maladie chez les patients avec des désordres thrombophiliques. Dans cette étude, 16 patients (20 hanches) atteints de maladie thrombophiliques présentant des lésions de stade I ou II selon Ficat ont été comparées avec 12 patients (15 hanches) présentant une ostéonécrose induite par stéroïdes. 19 des 20 hanches sont restées sans évolution défavorable à plus de 108 semaines alors que dans le deuxième groupe un effondrement de la tête a été objectivé dans 12 des 15 hanches [24]. Cependant, le rôle des médicaments dans la prévention ou le traitement de l'ONTF reste confiné à des étiologies précises et spécifiques. Sous certaines conditions, le traitement médicamenteux pourrait être capable de stopper la progression de l'ONTF et même d'induire une cicatrisation osseuse [25]. Néanmoins, ces traitements ne peuvent pas être recommandés pour une prise en charge de routine et plusieurs études ont montré que les traitements pharmacologiques n'amènent pas de bénéfices cliniques satisfaisants et ne sont pas appropriés pour l'ONTF avec présence de collapsus sous-chondral [26].

Parmi les modalités chirurgicales avec conservation de la tête fémorale, sont citées les décompressions chirurgicales du foyer d'ostéonécrose, avec ou sans adjonction de greffe osseuse ou les ostéotomies au pourtour du fémur proximal. La décompression seule est le traitement chirurgical actuel le plus utilisé dans les lésions non-collabées. Cette technique implique un forage de 8 à 10 mm de diamètre jusqu'à la zone nécrotique pour diminuer la pression intra-osseuse et stimuler une réponse angiogénique [27]. Toutefois, des complications ont été décrites telles qu'une reconstruction incomplète de la zone lésée ou une fragilisation de l'os trabéculaire adjacent. Récemment, une technique différente utilisant une mèche plus fine de 3,2 mm, nécessitant plusieurs passages dans la zone d'ostéonécrose, a été rapportée avec un succès de 80% à 7 ans [28]. La décompression locale combinée à une greffe osseuse a été développée pour stimuler le potentiel de cicatrisation et diminuer le risque de fracture du fémur proximal. Ce traitement est actuellement recommandé pour toutes lésions de d'ONFT sans collapsus de la tête

[29]. Le choix de la greffe (auto- ou allogreffe prélevée depuis l'os iliaque, le péroné ou le tibia) n'offre pas uniquement un support structurel mais amène un apport biologique nécessaire au remodelage osseux [30].

Des implants en céramique ou en métal ont aussi été utilisés comme soutien structurel après décompression. En dépit de propriétés mécaniques excellentes, ces implants présentent néanmoins un taux d'adhérence à l'os trabéculaire avoisinant plus faible et sont à l'heure actuelle encore sous investigation [31].

Les études publiées à ce jour, à propos de la décompression chirurgicale, démontrent des résultats encourageants notamment pour les traitements des lésions de petite taille. Une étude randomisée prospective concernant des patients avec des lésions ARCO stade I, II ou III a comparé le traitement par décompression du foyer d'ostéonécrose et greffe osseuse non vascularisée (23 patients, 29 hanches) à une thérapie par onde de choc trans-corporelles (25 patients – 28 hanches). Lors du follow up moyen de 25 mois, 23 des 29 hanches (77%) traitées par décompression chirurgicale, ont amélioré leurs scores fonctionnels. Seules 8 des 28 hanches avec thérapie par onde de choc ont présenté une amélioration de leur score fonctionnel [32]. Même si la décompression semble être une méthode de traitement efficace, elle doit être effectuée avant la phase de collapsus de la tête fémorale car elle ne permet pas une restauration de sa sphéricité ni de soutenir mécaniquement la zone effondrée. [26].

D'autres types de chirurgies peuvent être envisagées mais sont considérées comme palliatives car ne cherchent pas à faire cicatriser le foyer d'ostéonécrose mais de changer la zone d'appui sur la hanche pour diminuer la symptomatologie. Il s'agit des ostéotomies de dérotation du fémur proximal, utilisées pour retarder l'implantation d'une prothèse totale de la hanche. Les ostéotomies peuvent être trans-trochantériennes, rotatoires ou inter-trochantériennes. Elles sont utilisées pour détourner la zone nécrotique ou collabée en dehors de la zone de charge axiale sur l'articulation de la hanche. Ce faisant, la zone de charge pathologique est remplacée par un os sous-chondral viable et sain [33]. Toutefois, des complications telles que le déplacement secondaire, la non-union osseuse ou le collapsus complet de la tête du fémur ont été décrites, raison pour laquelle ces techniques ne sont que peu utilisées. Plusieurs auteurs recommandent que ce choix chirurgical soit effectuée dans des conditions précises telles que :

(1) âge < de 45 ans ; (2) absence de traitement au long cours par stéroïdes ; (3) absence d'ostéoarthrose articulaire ; (4) somme d'angle nécrotique inférieure à 180° ; (5) intégrité de la surface acétabulaire [34].

Finalement, lorsque l'articulation a été détruite, une prothèse totale de hanche peut être implantée. Il n'y a pas de consensus quant au choix du type d'implants ou à la méthode de fixation. Il s'agit d'une chirurgie définitive qui doit être utilisée dans les stades dépassés en présence d'arthrose. Les complications post opératoires sont celles typiquement associées aux prothèses articulaires telles qu'usure du polyéthylène, descellement, luxation d'implants ou persistance de douleurs du pli inguinal [35].

Les avancées thérapeutiques les plus récentes concernent l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses ou des facteurs de croissance dans le but de stimuler le processus de revascularisation de la lésion.

Une étude pilote incluant 13 patients (18 hanches) présentant des lésions non effondrées, a analysé l'utilisation de ces cellules souches mésenchymateuses. Les patients ont été randomisés pour être traités par décompression chirurgicale seule ou par décompression chirurgicale et implantation de cellules souches autologues. Après 24 mois de suivi, le groupe traité par adjonction de cellules mésenchymateuses a présenté une diminution significative des symptômes et seule 1 hanche sur 10 a fait état de la progression de la maladie. Par opposition, 5 des 8 hanches traitées par décompression seule ont montré des évidences radiologiques de progression de la maladie [36].

Des molécules spécifiques correspondant aux facteurs de croissance et de différenciation impliqués dans la formation et la résorption osseuse ont également été étudiées. Ces molécules, issues de la biologie expérimentale, ont été développées depuis ces 15 dernières années font parties des protéines utilisées pour leurs propriétés ostéo-conductrices. Pour le remodelage osseux, ce sont essentiellement les *bone morphogenetic protein* (BMP) qui ont été identifiées. Dès lors, des cellules mésenchymateuses issues de la moëlle osseuse, du plasma enrichi en plaquettes, des BMP2 et 7 (rhBMP-2 et rhBMP-7) ont été incorporées à diverses matrices servant d'implants orthopédiques pour stimuler la cicatrisation de la lésion osseuse dans l'ONTF. Toutefois, l'utilisation de ces matrices combinées aux facteurs biologiques est difficile à évaluer cliniquement [37]. De plus, certaines complications liées à l'utilisation de rhBMP incluant quelques cas de décès du patient, de dysphagie ou d'obstruction des voies aériennes dans la chirurgie du rachis ont abouti à des arrêts précoces des protocoles d'études sur décision de la Food and

Drug Administration (FDA) [38]. De fait, la thérapie de référence dans les tentatives de revascularisation de l'ONTF reste la greffe vascularisée du péroné associée à une décompression du foyer de nécrose.

Néanmoins, malgré les nombreux obstacles dans leur développement et leur utilisation, les thérapies cellulaires et moléculaires restent prometteuses et l'utilisation d'implants bioactifs va certainement progresser et soutenir la tendance actuelle de poursuivre dans cette voie pour revasculariser une zone nécrotique et éviter son effondrement menant inéluctablement à l'implantation de prothèses articulaires. L'intégration de plusieurs disciplines telles que la biologie cellulaire, la biologie moléculaire, les concepts de biomécanique de la hanche et l'ingénierie pourraient permettre de mettre au point des thérapies efficace permettant d'améliorer la qualité de vie des patients et éviter la mise place d'une prothèse.

Introduction

Osteonecrosis (ON), also defined as avascular necrosis or aseptic necrosis, is characterized as bone cell death that follows an impairment of the blood flow to the bone from a traumatic or non-traumatic origin [39]. ON most often happens in the hip joint (femoral head) but may also occur in other anatomical locations (e.g. shoulder, knee, and ankle). The observed incidence of ON in a study population in United Kingdom between 1989 and 2003 ranged from 1.4-3.0/100'000. The hip joint was mostly involved, accounting for 75.9% of cases [40].

In the United States, epidemiological data have reported an incidence of osteonecrosis of the femoral head (ONFH) in the general population between 300'000 and 600'000 cases in the early 2000s [41]. The onset of the disease remains stable and represents about 10'000 to 20'000 new cases each year [20]. These values are comparable to other countries as an analysis of the Japanese population has shown an incidence rate of 1.9/100'000[42]. The average age of the affected patients is 47 years and there is a male to female ratio of 3:1.

The Canadian, Swedish and Australian registries have demonstrated that this diagnosis accounts for about 2.8-6% of all primary total hip replacements. Early diagnosis is therefore critical as it affects essentially the young and middle-aged population and because a progression of the disease to a collapse of the femoral head is seen in up to 80% of patients if left untreated [43]. Also, this condition may affect both hips between 40-70% of cases, depending on the series published [1].

As stated, ONFH is characterized by a compromised subchondral microcirculation, especially in the small retinacular vessels, which ultimately leads to necrosis of bone [44]. An accumulation of microfractures is seen and, as there is no bone remodeling, a collapse of the subchondral bone occurs.

The clinical presentation is quite aspecific and mainly concerns groin pain irradiating to the knee [45]. There is some limited hip range of motion seen especially in internal forced rotation. Therefore, a patient history is crucial to raise the suspicion of the disease and also to investigate the opposite side as it may also be affected.

The aim of this article is to present the pathophysiology of the ONFH and understand its underlying causes. Also, the different pharmacological and surgical treatment options will be reviewed as well as the future strategies.

Pathophysiology

Most theories point towards an alteration in the intravascular blood flow [46] as the potential mechanism of osteonecrosis initiation. These alterations may occur either from a traumatic or a non-traumatic cause or be a consequence of some well accepted risk factors. Considering the traumatic cause it is important to notice that the majority of the blood supply originates from the retinacula arteries that are responsible for the vascularization of the superolateral weight bearing portion of the femoral head [2]. These retinacula vessels originate from the lateral epiphyseal artery, which is a branch of the medial circumflex arteries. Among traumatic causes, physical trauma, decompression sickness or radiation may be cited. On the non-trauma cases 2 theories are disputed:

The first one concerns the occurrence of an intravascular coagulation and the second one attributes the ischemia to extravascular compression.

Intravascular coagulation can occur as the end result of local vascular impairment, and vascular occlusion occurs because of thrombus formation due to abnormally shaped red blood cells as seen in sickle cells anemia or fat or nitrogen embolism [3, 4]. Extravascular compression may arise secondary to damaged femoral head vessels that permit the accumulation of fat and blood in the extravascular space, which leads to alterations in blood-flow through local compression.

Moreover, it is nowadays admitted that the pathophysiological mechanism arises from an interaction between vascular impairment, altered bone-cell physiology, risk factors and also genetics [15]. Vascular impairment appears as the end result of coagulation in hypercoagulable conditions such as sickle cell anemia [47], hereditary thrombophilia [48], antiphospholipid antibodies [49] or inflammatory bowel disease [50]. An altered cell-bone physiology is often proposed as being part of the osteonecrotic process and the hypothesis is that osteonecrosis appears secondary to impaired mesenchymal differentiation

which leads to a damage of the bone structure. Under physiological conditions it needs about 3 months to build new bone with effective mechanical properties whereas it needs 3 weeks for osteoclast to affect mechanical strength of the trabecular bone. So, any dysfunction of the mesenchymal cell that may be responsible for osteogenic differentiation impairment and alterations in blood flow through an increased adipogenic volume would ultimately lead to femoral head osteonecrosis.

The most often cited risk factors are corticoid administration [6-9] and alcohol intake [10-12]. Corticoid administration induces a vasoconstriction and leads to an increase of a procoagulant factor production. Also, it increases the adipogenesis, decreases osteogenesis and down regulates the osseous repair and remodeling through fatty emboli production. Various reports have concluded that cortisone may be described as an independent variable especially in high doses (2 grams within a period of 2-3 months) and that it increases the risk of osteonecrosis up to 20 times [13]. Alcohol consumption would alter the mesenchymal differentiation and many study have shown that there is a reduced ability to differentiate toward an osteoblastic lineage [14]. It is interesting to notice from an epidemiologic study that the nontraumatic ONFH from an alcohol consumption origin occurs predominantly in males whereas steroid use is occurring more often in women [5]. So, both cortisone and alcohol have a profound effect on bone marrow differentiation and blood supply. However, these studies do not explain why the vast majority of patients who abuse alcohol never develop the disease. There is a hypothesis of a genetic participation in the disease and some authors have identified a 3-family's lineage in which an autosomal dominant inheritance of osteonecrosis has been described. That autosomal dominant gene mutation is mapped to chromosome 12-13 and is associated with type II collagen abnormalities, which participate to the occurrence of OFNH [15]. However, until now there are no screening markers available. (Fig.1)

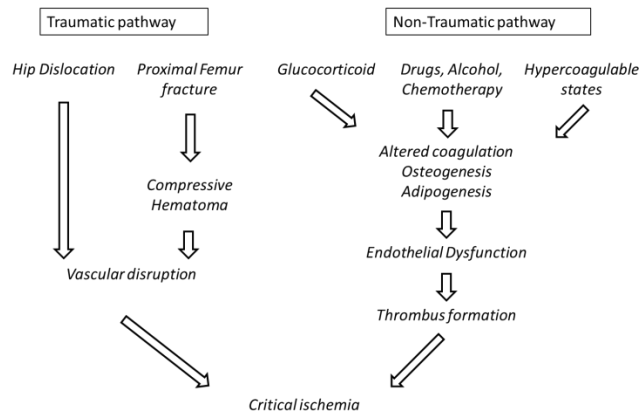


Fig 1: Different pathways participating to ONFH

Whatever the underlying cause, all forms of osteonecrosis of the femoral head are related to blood flow impairments. After the onset of ischemia, histological signs of marrow necrosis and osteocyte death become apparent within 24-72 hours. Then, a saponification of free fatty acids appears within the extracellular matrix as well as a calcium ion expression that leads to an inflammatory response. Finally, the acellular trabecular bone is replaced by inferior woven bone that does not tolerate normal loading and collapse may occur.

Imaging and evaluation

As OFNH is an evolving disease, its diagnosis may need different radiological modalities, which range from standard X-Ray, MRI, CT-scan or bone scans. Radiolucency, sclerosis, or bone resorption are best seen on MRI and bone scans whereas degenerative changes due to collapse are easily seen on plain films. (Fig. 2) From all these modalities, bone scans with TC 99 are less commonly used because of the irradiation and lower sensitivity and specificity.

Recently, SPECT-CT, a hybrid imaging technique that combines the methods of nuclear medicine to those of scanner, has been brought into light. It has the advantage of providing both anatomical and metabolic information [22]. The CT component is useful for locating and characterizing the increased osteoblastic activity visualized on SPECT images. This technology can detect very early forms of collapse of the femoral head. Also, it can detect other underlying causes of pain that can enter into the differential diagnosis of pain around the hip joint. Although SPECT-only bone scintigraphy is very sensitive, its

specificity is low. Therefore, the adjunction of CT- imaging techniques have improved it specificity. Luk et al have showed that SPECT / CT has a similar sensitivity (100%) to SPECT bone scintigraphy, but better specificity compared to SPECT imaging alone (88% vs. 82%) for diagnosis of ON of the femoral head [17].

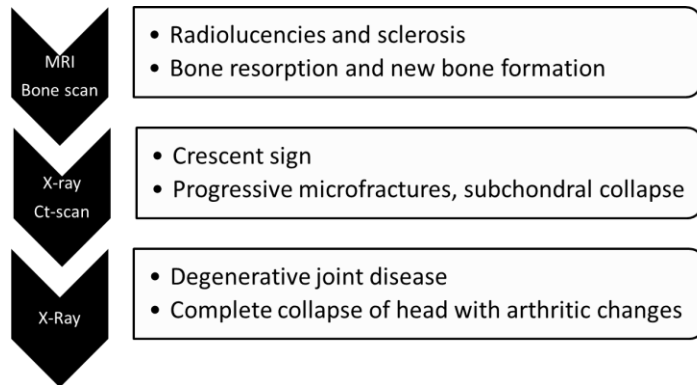


Fig 2: Radiological aspects according to modality

The MRI remains the gold standard in detecting pre-collapse lesions and allows differentiating ONFH from diagnosis such as a transitioned osteopenia of the femoral head or bone bruises. MRI has a sensitivity and specificity of about 99%. The T1 sequences would point out the infracted area as a hyposignal surrounded by a single hypersignal separating normal from osteoporotic bone. T2 sequences will show “another line within that first line” representing an increased vascularity in granulation tissues. The issue of the imaging evaluation concerns the integrity of the femoral head, the size of the lesion, the presence of a depression of the femoral head, or an acetabular involvement of the present of a bone marrow edema.

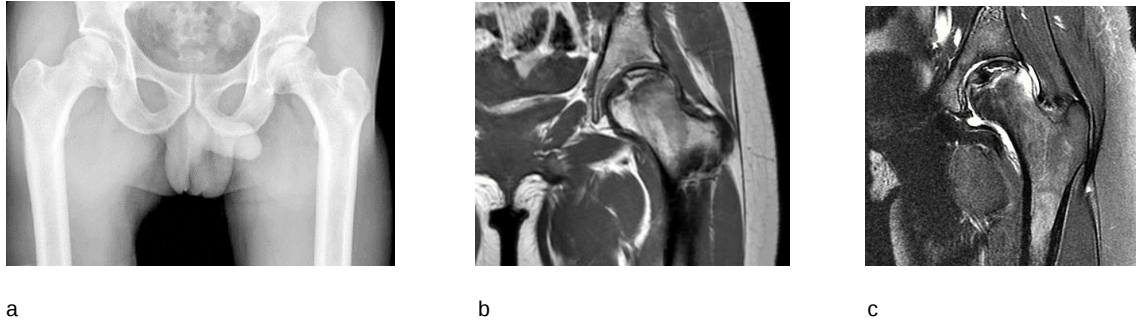


Fig 3: Grade I ONFH on plain X-Ray(a), T1(b), T2(c)

The integrity of the femoral head allows defining pre- versus post- collapse lesions and if the integrity is lost due to mechanical failure the “crescent sign” will appear. (Fig 4) The size of the lesion also helps to predict the outcome as described by Kerboull [18] who measured the necrotic angle value seen on coronal and sagittal views. In another publication, 37 hips have been measured and it has been demonstrated that all hips with a value of 240° or more collapsed, all hips with a value below of 180° survived and 4/8 hips between 190° and 240° collapsed [51].

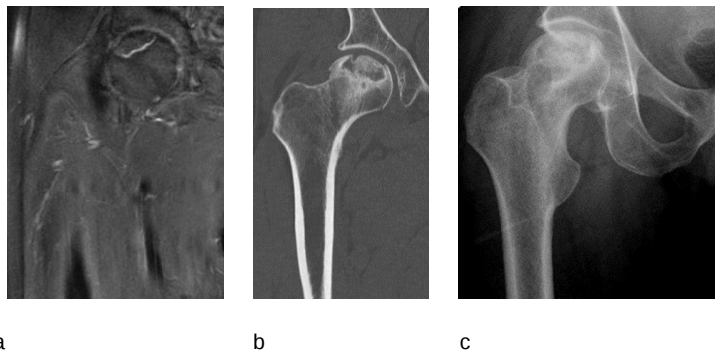


Fig 4: Crescent sign on a: MRI T2, b: CT scan, c: X-Ray

A femoral head depression is described when there is a change in the femoral head contour of more than 2 millimeters which may lead to a worse prognosis [19]. This fact is supported by a cross-sectional study of 68 hips (52 patients) suffering from ONFH. It has been seen that 22 of 24 hips (92%) with a head depression <2 mm required a total hip arthroplasty. Also, if the MRI imaging shows an implication of the

acetabular wall, the treatments for femoral head savings have been demonstrated to be unsuccessful [20]. Those cases require a total hip arthroplasty (fig.5)



Fig.5: Involvement of the acetabulum

An essential factor that has been associated to progression of the symptoms is the presence or appearance of bone marrow edema. In a series of 83 asymptomatic or minimalist symptomatic hips (63 patients) that have been analyzed prospectively with MRI at a mean follow-up of 60 months, it appears that 27 of the 28 hips that became symptomatic presented the presence of bone marrow edema. Those that stayed asymptomatic (36 out of 83 hips) did not show the presence or appearance of bone edema. The study concluded that appearance of bony edema on MRI is correlated with worsening of hip pain. However, the authors pointed out the need to be distinguish ONFH from the other differential diagnoses that cause bone marrow edema [21].

In conclusion, imaging plays a key role in the early diagnosis of ONFH and although MRI remains the most widely used imaging tool, nuclear medicine imaging technology has made significant improvement. Even if the literature remains meager, the use of SPECT-CT has similar or better results than MRI for the diagnosis of ONFH and has the advantage of obtaining both metabolic and anatomical information [16]. Its use in the future will certainly evolve positively.

Classification

In the literature there have been more than 16 different classifications described for ONFH, most of them based on MRI and X-Ray. The disease classification allows determining a prognosis and gives an orientation in the treatment options. The most commonly used classifications in the literature are Ficat

and Arlet (63% of studies) (fig.6), Steinberg (20%) (fig.7), Association Research Circulation Osseous (ARCO) (12%) and Japanese orthopedic association (5%) [1].

Stage	Findings
1	Normal radiograph
2	Normal femoral head sphericity. Some signs of bone remodeling such as cysts or osteosclerotic regions
3	Subchondral collapse or flattening of the femoral head
4	Degenerative changes are seen in the acetabulum with narrowing of the joint space

Table 1: Ficat and Arlet classification

Stage	Findings
0	No symptoms Normal X-Ray MRI non-specific
1	Mild pain in the affected hip, or pain with internal rotation Normal X- Ray MRI diagnostic
2	Worsening or persistent pain Increased sclerosis or cysts in the femoral head
3	Subchondral collapse (crescent sign)
4	Flattening of the femoral head Normal joint space
5	Narrowing of the joint space with / without femoral head involvement
6	Advanced degenerative changes

Table 2: Steinberg classification

Despite its popularity, the Ficat classification (Table 1) lacks of intra- and inter-observer reliability. It does not consider the size and location of the necrotic area. The ARCO classifications include the missing parameters from the Ficat classification in terms of location and quantitation (percentage of area involvement, length of crescent, percentage of surface collapse and dome depression). However, its inter- and intra-observer reliability remains poor to fair. The Steinberg classification (Table 2) includes the symptomatology especially in terms of worsening or persistent pain which may be used to differentiate the pre-collapse from post-collapse lesion [52].

Basically, all those classifications aim to differentiate the pre-collapse lesion which allows conservative treatment or aim to have a conservative surgery that preserves the femoral head from the post-collapse lesion which tend to be treated with total hip arthroplasty.

Treatment

Conservative treatment including restricted weight-bearing activities for ONFH has been described as primary treatment of ONFH. In a meta-analysis of 21 studies concerning 819 hips, there was no difference between full, partial or non-weight bearing groups [26]. In their conclusions, the authors stated that weight bearing modifications which would aim to reduce the joint reactive forces towards the femoral head did not delay the progression of the disease and are thus not to be considered as a beneficial trial treatment for ONFH. However, in a more recent randomized prospective study, physical therapy alone appeared to be as effective as hip core decompression followed by physical therapy in improving hip function and delaying additional surgeries [53]. This study was conducted in a specific sub-group of patients with sickle cell disease and therefore further studies are needed to evaluate the benefits of conservative treatments.

It is of interest to notice that in a study published by Villa et al, the authors pointed out that half of the cases may be anticipated as the vast majority of cases concern the use of steroids and alcohol. So, an interdisciplinary approach for those patients is recommended because when symptomatic the evolution toward a collapse within the 6 months is inevitable [54].

Pharmacological agents

As described previously, both traumatic pathways and non-traumatic pathways have been described to lead to critical ischemia of the retinacular vessels of the femoral head (fig.1). The traumatic pathway concerns essentially hip dislocation or femoral neck fractures and needs to be treated surgically in order to decompress the intracapsular hematoma and to restore the blood flow in the femoral head as soon as possible. On the non-traumatic pathway, there are some medications that have been proposed to be started before the critical ischemia occurs and these consist of the use of statins or enoxaparin to prevent

first, the endothelial dysfunction and secondary, the thrombosis formation. Statins reduce the bone marrow adipocyte size and protects against corticoid-induced osteonecrosis. However, there is no high-level evidence to support the routine use of statins for high-risk patients. In a study of more than 2881 transplanted patients under cortisone, there was no significant evidence between those receiving statins or not, even if ONFH developed in 4.4% of patients receiving statins and in 7.0% in those not receiving [55]. Regarding enoxaparin, there is no evidence of a superior outcome between patients receiving this medication to prevent thrombosis formation and those who do not. However, in specific hyper coagulable states, the use of enoxaparin gives positive results as demonstrated by Glueck et al. who evaluated 20 patients with Ficat stages I or II at a mean follow up of two-years. From the group receiving enoxaparin only one hip progressed to necrosis [24]. To be able to conclude about those two products more specific subgroup studies are needed.

Once the critical ischemia has occurred, there are some medications that are aimed to prevent the osteoblastic and osteocyte necrosis. Iloprost which is a prostaglandin analog that causes a systemic dilatation and inhibits platelet aggregation in order to decrease the bone marrow edema is often used for treatment. Disch et al. concluded in a study of 40 patients in a pre-collapse state treated with iloprost, that no surgery was needed and there was no collapse seen in the following of 25 months. All patients had improvement in terms of pain and clinical function; however at these early stages it is difficult to be clearly objective of the ONFH diagnosis from the above-mentioned differential diagnosis [56].

Hyperbaric oxygen therapy (HBO) has been postulated to reverse cellular ischemia and to diminish the inflammatory response for the symptomatic early-stage ONFH. HBO is supposed to facilitate the oxygenation of hypoxic bony tissue and to reduce the edema by creating a high concentration of dissolved oxygen. By doing so, the extracellular fluid will be saturated with diffused oxygen which will induce an oxygenation of the ischemic bone cells. The bone cells will therefore not need to rely on circulating hemoglobin. A study published by Camporesi et al. showed positive results in a randomized trial concerning 20 oxygen treatments in a hypobaric chamber. All the patients remained asymptomatic at the 7 years of follow-up [57]. In a review of current literature eight clinical studies have been analyzed.

The authors concluded that, as part of the studies were either small-scale, heterogeneous or methodology weak, firm conclusions were not possible to be drawn. However, the authors accepted that there is a place for HBO therapy in the management of ONFH but further RCTs were required [58].

Bisphosphonates are a class of drug that has an effect on bone resorption by preventing the formation of woven bone as they reduce the bone turnover and remodeling. They are supposed to increase the osteoclast apoptosis and reduce the osteocyte and osteoblast apoptosis and are usually used to treat diseases involving bone resorption progression, such as osteoporosis, Paget's disease, and fibrous dysplasia. In a randomized trial of 44 hips treated for 2 months published by Lai et al., a diminished rate of progression of the disease has been described [23]. However, in a multicenter double-blind study, there were no differences shown between the alendronate and placebo in 65 hips treated regarding the rate of progression to total hip arthroplasty or quality of life after two years of follow up [59]. This failure to improve the radiological and functional outcome of the bisphosphonate has also been reported by a review of randomized controlled trials comparing bisphosphonate versus controlled treatment [54]. In that study, Villa et al. concluded that there is a lowering of the risk of femoral head collapse in patients treated with core decompression associated with Bone Marrow Mononuclear Cells (BMMCs) when compared to core decompression alone. Still, the authors did not find any evidence that would influence functional outcome with the use of BMMCs. On the other hand, and based on the outcomes of a recent meta-analysis conducted by Li et al, the authors found the mean epiphyseal quotient that stands for the height at center of the femoral head over the width, was improved in the bisphosphonate group. One of their conclusions was that the use of bisphosphonates exerts effects on protecting the femoral head morphology. At the same time, the BV, TN, trabecular thickness, and trabecular separation factors used to assess bone mass of the femoral head in the animal model were all significantly improved by bisphosphonate use, a finding that was very encouraging. Still, those results were not correlated to either symptomatology or end-stage complications [60].

Extracorporeal shockwave therapy (ESWT), which was initially developed for breaking renal stones, has shown to increase the density of bone around the pelvis. This is postulated through the increase of the

osteoblastic activity and stimulation of BMP-2 and VEGF factors. Encouraging results about this technique have been presented in a review of five studies published by Alves et al [61]. Still, the authors stated that there were no controlled or double-blind studies about the efficacy of ESWT in the treatment of ONFH. Recently, Russo et al. published a review of more than 600 hips with Ficat stages I & II treated with ESWT. They noted a disappearance of pain in 36% of cases, a stable reduction of pain of at least 70% in 43% and no improvement in 21% of cases [62]. As it is not widely used in standard practice, more RCTs assessing that therapy are required.

Surgical procedures

On a simple base, the surgical procedures that are used to treat ONFH may be separated between the femoral head sparing procedures and the arthroplasty procedures. As a matter of fact, as long as the subchondral bone has collapsed, there are no other surgeries suggested but the implementation of a total hip arthroplasty (fig.6).



Fig.6: Total hip replacement in advanced femoral head collapse after ONFH

For all other pre-collapsed lesions and due to the young age of most patients, femoral head sparing procedures shall be emphasized (fig. 7). These conservative procedures may be described as follow:

- Core decompression
- None vascularized bone grafting
- Vascularized bone grafting
- Proximal femoral osteotomies

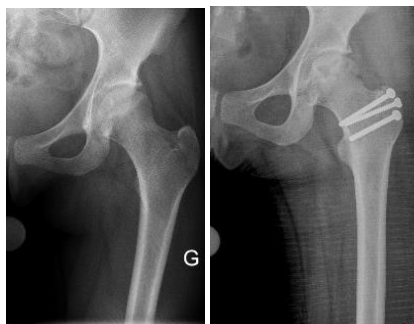


Fig.7: Conservative surgery consisting of hip dislocation and non-vascular bone grafting

These above-mentioned procedures are aimed to treat pre-collapse lesions and have been used for many years to try to reverse the adverse effects of the disease. The evolution of practice has nowadays integrated human mesenchymal cells as well as bone morphogenetic proteins to enhance the results of surgery. Some of those new approaches consist of:

- Bone graft enhanced with mesenchymal cells
- Bone graft enhanced with bone morphogenetic protein
- Use of porous tantalum

Core decompression

Core decompression (CD) has initially been developed in order to acquire biopsy specimens to allow diagnosis making. It was described by Ficat and it is a commonly used method for treating pre-collapse lesions. It is supposed to reduce the intraosseous pressure as well as to restore the vascular inflow of the femoral head. Ficat and al. have described, in their original study of 133 hips, that good results were obtained in 90% of all patients with grade I and II of the disease[63] and that minimal disease progression has been described after a mean follow-up of 9.5 years. In a meta-analysis published by Mont et al. in 1996 and consisting of 24 reports where 1'206 hips had been treated with core decompression, the overall clinical success rate reached 63.5%. Less than 33% required further surgery [26]. On the other hand, from the 819 hips treated non operatively only 22.7% showed a satisfactory outcome. It is to be noticed that the hips treated operatively with core decompression has been mixed between core decompression with or without cancellous bone grafting.

The surgical technique of core decompression initially consists of using 8-10 millimeters trephines which are used to drill multiples holes in the femoral neck in order to give an easier access to the anterior portion of the femoral head as well as to lower the risk of cartilage lesion and to decrease the risk of fracture. Also, core decompression, through the canal created in the bone, allows, if needed, the insertion of adjuvants such as bone marrow cells or expanded mesenchymal cells. Some authors have tried to evaluate the use of bone marrow cells during the core decompression procedure. For instance, Gangji et al. published in 2004, 24 hips staged I and II that were randomized into a treatment of CD alone or CD associated to bone marrow transplant. They concluded that there was a longer time needed to show signs of osseous collapse in the group of CD associated to bone marrow. However, there were no differences in surgical timing for an eventual conversion to a total hip arthroplasty [36]. Zhao et al. published in 2012, the use of the mesenchymal cells, (harvested from a sub trochanteric bone at the time of CD) and that were then expanded and re-injected. The authors concluded that the injected hips exhibited less post-operative pain, had a lower progression rate of the disease at 5 years [64]. No statement was made regarding the time to hip arthroplasty.

The actual recommendations about core decompression are that it is a more cost-effective choice than observation alone. It produces best results in hips without evidence of subchondral collapse and it is the first line treatment for Ficat stages I and II. However, the indications are actually not clear after more than 40 years despite extensive amounts of literature about this procedure.

None-vascularized bone graft

Bone grafting is theoretically supposed to be superior to CD because it gives a structural support to the remaining subchondral bone. Several techniques like cortical autografts, cancellous autografts and also allografts have been described.

Phemister popularized the filling of the CD tract with cortical autografts harvested from ilium bone, tibia or fibula. In a series published by Keizer et al in 2006 concerning 80 hips comparing CD and tibia autograft and CD with fibular allograft, the authors showed that the autograft group had a significantly better survival time at 6 years (70% compared to 48%, $p=0.002$) [65]. Wang et al. published in 2010 the light-

bulb technique described by Merle D'Aubignié and inserted cancellous autograft from the iliac crest through a cortical window at the femoral head-neck junction. This retrospective series of 110 hips concerned Ficat stages I and II. Their follow-up was about 3-4 years and the results showed a survival rate of 100% if the head involvement was less than 15%, a survival rate of 93% if the head involvement was from 15-30% and a survival rate of 54% if the head involvement was above 30% [32].

As there are no published prospective comparisons, the recommendations about these techniques are limited. Moreover, there is no general consensus concerning the use of non-vascularized bone grafting. Still, some authors advocate their use when there is less than 2 mm of head depression and less than 30% of head involvement [66].

Vascularized fibular graft

In this technique, the central portion of the fibular bone and its nutrient artery is used. The vascular pedicle is anastomosed to branches of the lateral circumflex femoral artery. The graft is inserted into the core decompression canal and held in place with a K-Wire. The commonly cited indications are: no evidence of osseous collapse, articular depression of less than 3 mm and less than 50% of the head involvement as described by Aldridge et al in 2007 [67]. According to Korompilias et al., the success of this technique is related to a good decompression of the femoral head, the excision of the necrotic bone, the buttressing of the overlying articular surface and the protection of the construct through limited weight-bearing during the first weeks. The authors also point out the need for microsurgery skills [68].

Yoo et al published in 2008 a series of 135 patients (151 hips) with a mean follow-up of 13.9 years (124 hips). The mean Harris Hip Score raised from 72 to 88 and 13 hips (10.5%) needed conversion to THA. The authors concluded that this technique is effective for improving hip function and delaying disease progression [69]. This long-term preservation of the hip joint is also stated in other studies and has a better outcome when compared to non-vascularized grafts. The authors also described limitations or risks of the technique and concluded that the location size and age of the patient have an influence on survival autograft. Also, this technique requires microvascular surgery expertise. The main complication

described is the clawing of the big toe (17 in the latter study), followed by peroneal nerve palsy and the subtrochanteric fracture.

This procedure might therefore be a supplemental technique following CD failure and may be used to treat ACRO stages I and II or ACRO III with minimal collapse and small size lesions. The articular collapse shall be less than 3 mm and the involvement of the femoral head shall not override 50%.

Proximal femoral osteotomies

Proximal femoral osteotomies are techniques that have been used in adults in the early part of the 20th century for the treatment of hip dysplasia and osteoarthritis. Varus- and valgus-producing osteotomies were aimed to improve joint congruity and to redistribute the weight bearing load across the femoral head to a less affected area. Historically, the best results were obtained in patients with long-standing deformities, including Perthes disease, coxa vara or developmental dysplasia [70]. The implant used is typically a fixed-angle device (95° or 130° blade plate to allow angular stability), and the procedure is performed through an open surgical approach. Once the plate is in place, no postoperative adjustments are possible. The approach is lateral, centered over the proximal femur and greater trochanter and the osteotomy line runs through the metaphyseal region to allow better healing conditions.

For the treatment of ONFH, the aim is to offload the osteonecrotic segment in order to decrease the intramedullary pressure and to preserve the blood flow in the femoral head to preserve the hip joint mechanism. The choice of the osteotomy is depending on the location and size of the necrotic segment. Mont et al published the different osteotomies that may be used around the proximal femur [71]. They mainly consist of the intertrochanteric osteotomies (valgus-flexion and varus) as well as transtrochanteric (rotation) osteotomies.

The antero-lateral lesions of the femoral head need a valgus-flexion osteotomy in order to transfer the weight medially and posteriorly [71]. The medial lesions will be treated with a varus osteotomy but there is then a need to preserve the lateral column of the femoral head and the patient shall keep more than 30° of adduction [26]. In a series published by Scher, 48 patients having a small anterolateral lesion underwent the procedure of valgus-flexion osteotomy. This was associated with improvement of Harris

Hip Score and 87% of patients avoided a THA at 5 years of follow-up [72]. These positive results are confirmed in a study by Mont et al. where 37 hips of ARCO stages II and III were studied at a follow-up of 11 years. 76% of those patients had a good to excellent result after a varus osteotomy of the proximal femur [71].

The trans-trochanteric osteotomies are used to treat antero-superior lesions and positive results have been described essentially in Japan where the survival rate of the femoral heads at 3-18 years reaches 70-80% in the study of Sugiyaka [73]. The results outside Asia had not been so positive with survival rate at 5 years below 40% published by Marker et al [66]. Morphometric differences between Asians and Caucasians and a laxer capsule in the Asians may be an explanation for better outcomes after rotational OT differences in Asians. However, these authors have also postulated that the results have more to do with indications and surgical technique than with these morphometric differences.

Recommendation for proximal femoral osteotomy concern patients that are less than 40 years of age, ACRO stage II and III, that have a combined Kerboul angle of less than 200°, no acetabular pathology and a normal hip range of motion. The results after such surgery in well selected patients are similar to those treated with a total hip joint in terms of quality of life [74]. It is also to be mentioned that if a total hip arthroplasty follows an osteotomy the outcome is less favorable and it will increase the operating time, blood loss and also increase the risk of the femoral shaft fracture.

Anecdotal surgical options

With the aim to improve the overall survival rate of the femoral head and delay an arthroplasty procedure, some surgeons over the years have described different surgical alternatives which did not find any favorable clinical or functional issue. Among those, osteochondral grafting of the necrotic segment has been proposed (fig.8).

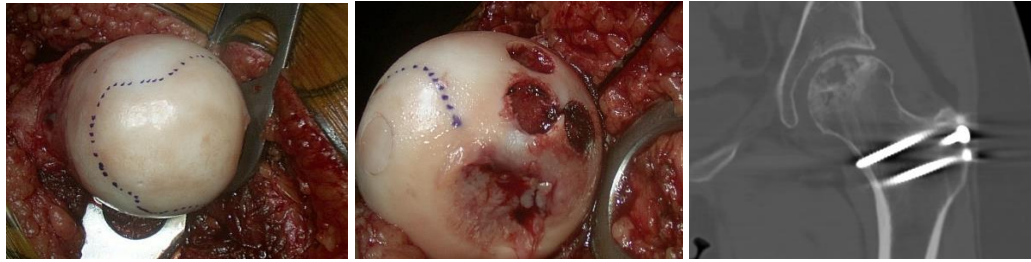


Fig.8 (a-c): a: necrotic head portion, b: osteochondral transfer, c: Ct-scanner at 1 year of follow-up

Another technique consisted of filling the necrotic area with polymethyl-methacrylate cement and has been described by Hernigou et al. The authors reported 10 patients with sickle cell anemia who all had a positive crescent sign. At a mean follow-up of 5 years two hips has been converted to total arthroplasty (fig.9) [75].



Fig.9 (a-c):a: debridement of the femoral head and PMMA filling of the defect, b: X-ray at 5 years of follow-up, c: aspect of the femoral head at time of arthroplasty, at 12 years of FU (courtesy E. Gautier)

Both of these techniques did neither stop progression towards hip arthritis nor improve quality of life of the patients and have therefore been abandoned.

Novel strategies

The novel strategies concern essentially modifications of core decompression techniques that include the use of osteoinductive and osteogenic factors. In that sense, adjunction of mesenchymal stem cells or the use of bone morphogenetic protein has been studied. Also, new implants like porous titanium rods, believed to stimulate bone ingrowth, have been developed and implanted.

Cell therapy

Cell-therapy has been promoted among the therapeutic arsenal that could aid bone formation and remodeling in early, pre-collapse stages of ONFH. Therefore, the addition of multipotential mesenchymal stem cells (MSC's) to the above mentioned surgical techniques has been investigated because of their ability to maintain mitotic multiplication while being capable of differentiating into various cellular types, such as osteoblasts, osteocytes, chondrocytes, and adipocytes. The hypothesis is that MSC's would repopulate the bony trabeculae of the necrotic segment and from that point enhance remodelling and regeneration of the necrotic area. CD was the first surgical technique associated with MSC's that was studied with the bone marrow aspirate being injected into the necrotic area through the canal of the previous decompression [76]. In a systematic review of seven studies, the authors concluded that implantation of MSC's into the core decompression track, particularly when employed at pre-collapse stages of ONFH, would improve the survivorship of femoral heads and reduce the need for hip arthroplasty [77]. In another systematic review of 11 articles out of 1'483 published by Piuze et al, the authors aimed to assess clinical efficiency, structural modifying effect (radiological study), revision rate and safety of the procedure using cell therapy. The authors noticed that there was heterogeneity of the studies and the cell-based therapy use. However, the authors also concluded that results are promising showing an improvement of clinical outcome, a decrease of radiological progression, and a decrease in revision rates. Their recommendations are to invest further in blinded, randomized, controlled trials and clinical effectiveness trials that embrace rigorous standards [78]. In another study published by Villa et al., the authors reviewed 12 randomized control trials of core decompression or core decompression with bone marrow stem cells or with bisphosphonate treatment. There was a decreased risk of femoral head collapse in core decompression associated to bone marrow stem cells compared to CD alone. There was no evidence to determine the effect on functional outcome. Also, the authors concluded that there was a decreased risk of femoral head collapse in a group of CD and BMSC compared to CD alone in terms of risk ratio for femoral head collapse [54].

Bone morphogenetic protein

The use of bone morphogenetic protein (BMP) is associated with core decompression. It consists of creating a trap door on the femoral neck at the head and neck junction which allows trimming of the femoral head in order to remove all the necrotic bone and ensures the bleeding of the bony surface before proceeding. This debridement and autogenous bone grafting is associated to the implementation of OP-1 (BMP-7). It was analyzed in a study of Seyler et al., where the authors followed 39 hips retrospectively. At a follow-up of 24 months, no further surgery for 25 out of 30 hips was noted and 2 of 9 hips (larger lesions) were converted to THA. The authors concluded that these results are quite similar to standard procedure but need an extensive approach in surgical dissection [79].

Lieberman et al. studied the use of an alloy implant with purified human BMP in 15 patients (17 hips) at the mean for FU of 43 months. There was no radiologic progression in 14 out of 17 hips with an HSS Score of over 80. Out of the 3 hips that showed progression of the disease, all had a head collapse before the procedure. The implant used was an alloimplant with purified human BMP [80]. The results of these 2 last studies suggest that core decompression may be more effective when combined with an osteoinductive agent.

Porous tantalum rods

Technically, a tantalum rod is inserted into the femoral neck after a core decompression instead of a vascularized fibular bone graft and has the role of support of the femoral head. It might be done in combination with bone grafting or the use of bone marrow mesenchymal cell. In a study of Pakos et al., the rods were impregnated with bone marrow cells and the authors followed 48 patients, 58 hips at 5 years of follow-up. They noted 7 progressions of the disease and 4 needed a conversion to total hip arthroplasty. However there was a shorter operation time with less blood loss [81]. In a meta-analysis of Zhang et al., the authors made a pooling of 6 studies and could conclude that there was a significantly improved Harris Hip Score compared with non-vascularized bone grafts. Also, there appears to be an improvement of the survival rates. However, the authors concluded that there was no standard protocol described and the conversion for further surgery might be difficult [82]. Tanzer et al., published a study of 17 failed porous rods out of 113 implanted (15%). The patients had all a pre-collapse lesion and a

retrieval analysis of the material showed little bone ingrowth. At an average of 13 months, all failed-cases have occurred [83]. Finally, Ma et al., published 104 consecutive hips treated with a porous tantalum rod plus bone grafting between 2008 and 2013 with a mean follow-up of 42 months. The survival rate was 52.9 at follow-up. The problem reported by the author is that ARCO stages III were also included[84].

As described above, there are many different treatment options that are possible to treat ONFH, depending on the time of diagnosis and progression of the disease. They may be related to the ACRO classification (Table 3). However, because of all these different results obtained in literature with different surgical or non-surgical procedures, long-term studies remain necessary.

Radiographic stage	Symptoms	Treatment options	Further approaches
I & II	Asymptomatic	Conservative, possible CD $\pm$ non- / vascularized bone grafting	Pharmacological
I(A-B-C), II(A-B-C)	Symptomatic	CD $\pm$ non- / vascularized bone grafting	Pharmacological Biologic adjuvant
IC, IIC, III(A-B-C), IVA	Symptomatic	CD $\pm$ non- / vascularized bone grafting Osteotomy, THA	Pharmacological Biologic adjuvant
IV(B-C), V, VI	Symptomatic	THA	Resurfacing arthroplasty

Table 3: Treatment options according to ARCO Classification

Conclusion

Femoral head necrosis has no particular clinical features and radiographic findings may only appear after a delay of several months to years following the onset of symptoms. Groin pain is usually the initial presentation and may be either sharp, or intermittent. The possible causes frequently cited for ONFH, include the idiopathic form, alcoholism, thromboembolism in a blood vessel feeding the femoral head, or fat embolism. Additional causes include decompression illness due to the appearance of gas bubbles that occlude the femoral vessels, Gaucher disease, traumatic impairment of arterial supply to the femoral head, obstruction of venous drainage, vasculitis or intramedullary hemorrhage. The pathogenesis of ONFH remains unclear, but an imbalance of bone metabolism is considered one of the most important causes. Interruption of the blood supply to the affected bone causes osteocytes to begin losing their viability within 12 hours and only later in the course of the disease, bone marrow edema is recognized on MRI. Because remodeling is a slower process, radiographic changes are not evident until 2 months after injury. In the adult, the involved segment usually never fully revascularizes and the earliest radiographic sign on plain X-ray films (crescent sign) corresponds to a separation between the bony subchondral layer and the underlying necrotic bone. This represents the initial collapse of the femoral head which invariably evolves towards hip joint destruction because of the loss of congruency. Most of these patients with a collapse of the femoral head will not do well with head saving procedure and need a total hip arthroplasty. In those cases, the use of none cemented implants is favored as well as short stems.

If a joint preserving procedure is indicated, early diagnosis is essential and preventing femoral head collapse is the most important treatment goal. Core decompression combined with a vascularized bone graft is a secure and well-established option. The results published until now show the influence of the size of the lesion, its location and the presence of risk factors. Even if there are a high number of publications about this pathology, there is a need for more standardized protocols to allow a reproducibility of the techniques. Cell therapy offers for sure a promising future as well as the use of osteogenic and osteoinductive agents, both of which also need more randomized trials.

Bibliography

1. Carli, A., et al., *The Medical and Surgical Treatment of ARCO Stage-I and II Osteonecrosis of the Femoral Head: A Critical Analysis Review*. JBJS Rev, 2014. **2**(2).
2. Rego, P., et al., *Arterial Topographic Anatomy Near the Femoral Head-Neck Perforation with Surgical Relevance*. J Bone Joint Surg Am, 2017. **99**(14): p. 1213-1221.
3. Shah, K.N., et al., *Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis*. Curr Rev Musculoskelet Med, 2015. **8**(3): p. 201-9.
4. Atsumi, T. and Y. Kuroki, *Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis*. Clin Orthop Relat Res, 1992(277): p. 22-30.
5. Liu, F., et al., *An epidemiological study of etiology and clinical characteristics in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head*. J Res Med Sci, 2017. **22**: p. 15.
6. Mont, M.A., et al., *High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review*. J Arthroplasty, 2015. **30**(9): p. 1506-1512 e5.
7. Fukushima, W., et al., *Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(10): p. 2715-24.
8. Zhang, N.F., et al., *Steroid-induced osteonecrosis: the number of lesions is related to the dosage*. J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(9): p. 1239-43.
9. Kubo, T., et al., *Clinical and basic research on steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Japan*. J Orthop Sci, 2016. **21**(4): p. 407-413.
10. Yoon, B.H., et al., *Alcohol intake and the risk of osteonecrosis of the femoral head in Japanese populations: a dose-response meta-analysis of case-control studies*. Clin Rheumatol, 2017. **36**(11): p. 2517-2524.
11. Simon, L., et al., *[Osteonecrosis, alcoholism and liver steatosis]*. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1975. **42**(2): p. 103-8.
12. Gold, E.W. and P.J. Cangemi, *Incidence and pathogenesis of alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head*. Clin Orthop Relat Res, 1979(143): p. 222-6.
13. Sakaguchi, M., et al., *Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan*. J Orthop Sci, 2010. **15**(2): p. 185-91.
14. Hirota, Y., et al., *Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head*. Am J Epidemiol, 1993. **137**(5): p. 530-8.

15. Liu, Y.F., et al., *Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head*. N Engl J Med, 2005. **352**(22): p. 2294-301.
16. Agrawal, K., et al., *Nuclear medicine imaging in osteonecrosis of hip: Old and current concepts*. World J Orthop, 2017. **8**(10): p. 747-753.
17. Luk, W.H., A.W. Au-Yeung, and M.K. Yang, *Diagnostic value of SPECT versus SPECT/CT in femoral avascular necrosis: preliminary results*. Nucl Med Commun, 2010. **31**(11): p. 958-61.
18. Kerboul, M., et al., *The conservative surgical treatment of idiopathic aseptic necrosis of the femoral head*. J Bone Joint Surg Br, 1974. **56**(2): p. 291-6.
19. Ficat, R.P., Arlet, J., *Functional investigation of bone under normal conditions*. Ischemia and necrosis of bone. 1980, Baltimore: Williams and Wilkins.
20. Aldridge, J.M., 3rd and J.R. Urbaniak, *Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines*. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2004. **33**(7): p. 327-32.
21. Ito, H., T. Matsuno, and A. Minami, *Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head*. AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(6): p. 1761-70.
22. Agrawal, K., et al., *Pitfalls and Limitations of Radionuclide Planar and Hybrid Bone Imaging*. Semin Nucl Med, 2015. **45**(5): p. 347-72.
23. Lai, K.A., et al., *The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study*. J Bone Joint Surg Am, 2005. **87**(10): p. 2155-9.
24. Glueck, C.J., et al., *Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2005(435): p. 164-70.
25. Holland, J.C., et al., *Subchondral osteopenia and accelerated bone remodelling post-ovariectomy - a possible mechanism for subchondral microfractures in the aetiology of spontaneous osteonecrosis of the knee?* J Anat, 2013. **222**(2): p. 231-8.
26. Mont, M.A., J.J. Carbone, and A.C. Fairbank, *Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 1996(324): p. 169-78.
27. Lieberman, J.R., *Core decompression for osteonecrosis of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2004(418): p. 29-33.
28. Mont, M.A., P.S. Ragland, and G. Etienne, *Core decompression of the femoral head for osteonecrosis using percutaneous multiple small-diameter drilling*. Clin Orthop Relat Res, 2004(429): p. 131-8.

29. Rosenwasser, M.P., et al., *Long term followup of thorough debridement and cancellous bone grafting of the femoral head for avascular necrosis*. Clin Orthop Relat Res, 1994(306): p. 17-27.
30. Wang, C., J. Peng, and S. Lu, *Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: A review*. Exp Ther Med, 2014. **8**(3): p. 700-706.
31. Karageorgiou, V. and D. Kaplan, *Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis*. Biomaterials, 2005. **26**(27): p. 5474-91.
32. Wang, B.L., et al., *Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head using bone impaction grafting through a femoral neck window*. Int Orthop, 2010. **34**(5): p. 635-9.
33. Mont, M.A., L.C. Jones, and D.S. Hungerford, *Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88**(5): p. 1117-32.
34. Ha, Y.C., et al., *Effects of age and body mass index on the results of transtrochanteric rotational osteotomy for femoral head osteonecrosis: surgical technique*. J Bone Joint Surg Am, 2011. **93 Suppl 1**: p. 75-84.
35. Beaulé, P.E., et al., *Notching of the femoral neck during resurfacing arthroplasty of the hip: a vascular study*. J Bone Joint Surg Br, 2006. **88**(1): p. 35-9.
36. Gangji, V., et al., *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): p. 1153-60.
37. Riedel, G. and A. Valentin-Opran, *Selection of a control group in BMP clinical studies*. J Bone Joint Surg Am, 2001. **83-A Suppl 1**(Pt 2): p. S159-60.
38. Hollister, S.J. and W.L. Murphy, *Scaffold translation: barriers between concept and clinic*. Tissue Eng Part B Rev, 2011. **17**(6): p. 459-74.
39. Mankin, H.J., *Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis)*. N Engl J Med, 1992. **326**(22): p. 1473-9.
40. Cooper, C., et al., *The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK*. Osteoporos Int, 2010. **21**(4): p. 569-77.
41. Lieberman, J.R., et al., *Osteonecrosis of the hip: management in the 21st century*. Instr Course Lect, 2003. **52**: p. 337-55.
42. Ikeuchi, K., et al., *Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan*. Mod Rheumatol, 2015. **25**(2): p. 278-81.
43. Min, B.W., et al., *Untreated asymptomatic hips in patients with osteonecrosis of the femoral head*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(5): p. 1087-92.
44. Gautier, E., et al., *Anatomy of the medial femoral circumflex artery and its surgical implications*. J Bone Joint Surg Br, 2000. **82**(5): p. 679-83.

45. de Seze, S., [*Aseptic, primary osteonecrosis of the femur head*]. Acta Orthop Belg, 1972. **38**(5): p. 507-15.
46. Moya-Angeler, J., et al., *Current concepts on osteonecrosis of the femoral head*. World J Orthop, 2015. **6**(8): p. 590-601.
47. Matos, M.A., et al., *Avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients*. Ortop Traumatol Rehabil, 2012. **14**(2): p. 155-60.
48. Trisolini, S.M., et al., *Inherited thrombophilia in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura*. Thromb Res, 2009. **124**(4): p. 512-3.
49. Noureldine, M.H., et al., *Musculoskeletal manifestations of the antiphospholipid syndrome*. Lupus, 2016. **25**(5): p. 451-62.
50. Klingenstein, G., et al., *Inflammatory bowel disease related osteonecrosis: report of a large series with a review of the literature*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **21**(3): p. 243-9.
51. Ha, Y.C., et al., *Prediction of collapse in femoral head osteonecrosis: a modified Kerboul method with use of magnetic resonance images*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88 Suppl 3**: p. 35-40.
52. Steinberg, M.E., et al., *Capacitive coupling as an adjunctive treatment for avascular necrosis*. Clin Orthop Relat Res, 1990(261): p. 11-8.
53. Neumayr, L.D., et al., *Physical therapy alone compared with core decompression and physical therapy for femoral head osteonecrosis in sickle cell disease. Results of a multicenter study at a mean of three years after treatment*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88**(12): p. 2573-82.
54. Villa, J.C., et al., *Treatment of Pre-Collapse Stages of Osteonecrosis of the Femoral Head: a Systematic Review of Randomized Control Trials*. HSS J, 2016. **12**(3): p. 261-271.
55. Ajmal, M., et al., *Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population?* Orthop Clin North Am, 2009. **40**(2): p. 235-9.
56. Disch, A.C., G. Matziolis, and C. Perka, *The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(4): p. 560-4.
57. Camporesi, E.M., et al., *Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis*. J Arthroplasty, 2010. **25**(6 Suppl): p. 118-23.
58. Uzun, G., et al., *Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a review of the current literature*. Undersea Hyperb Med, 2016. **43**(3): p. 189-99.
59. Chen, C.H., et al., *Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(5): p. 1572-8.

60. Li, D., et al., *Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: A PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 1450.
61. Alves, E.M., A.T. Angrisani, and M.B. Santiago, *The use of extracorporeal shock waves in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a systematic review*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(11): p. 1247-51.
62. Russo, S., et al., *Italian experience on use of E.S.W. therapy for avascular necrosis of femoral head*. Int J Surg, 2015. **24**(Pt B): p. 188-90.
63. Ficat, R.P., *Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment*. J Bone Joint Surg Br, 1985. **67**(1): p. 3-9.
64. Zhao, D., et al., *Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells*. Bone, 2012. **50**(1): p. 325-30.
65. Keizer, S.B., et al., *Treatment of avascular necrosis of the hip by a non-vascularised cortical graft*. J Bone Joint Surg Br, 2006. **88**(4): p. 460-6.
66. Marker, D.R., et al., *Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head*. J Bone Joint Surg Am, 2008. **90 Suppl 4**: p. 175-87.
67. Aldridge, J.M., 3rd and J.R. Urbaniak, *Avascular necrosis of the femoral head: role of vascularized bone grafts*. Orthop Clin North Am, 2007. **38**(1): p. 13-22, v.
68. Korompilias, A.V., et al., *Femoral head osteonecrosis: why choose free vascularized fibula grafting*. Microsurgery, 2011. **31**(3): p. 223-8.
69. Yoo, M.C., et al., *Long-term followup of vascularized fibular grafting for femoral head necrosis*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(5): p. 1133-40.
70. Roberts, D.W., et al., *Long-term Outcomes of Operative and Nonoperative Treatment of Congenital Coxa Vara*. J Pediatr Orthop, 2018. **38**(4): p. 193-201.
71. Mont, M.A., et al., *Corrective osteotomy for osteonecrosis of the femoral head*. J Bone Joint Surg Am, 1996. **78**(7): p. 1032-8.
72. Scher, M.A. and I. Jakim, *Late follow-up of femoral head avascular necrosis managed by intertrochanteric osteotomy & bone grafting*. Acta Orthop Belg, 1999. **65 Suppl 1**: p. 73-7.
73. Sugioka, Y., T. Hotokebuchi, and H. Tsutsui, *Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results*. Clin Orthop Relat Res, 1992(277): p. 111-20.
74. Seki, T., et al., *Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head*. J Orthop Sci, 2008. **13**(2): p. 116-21.

75. Hernigou, P., D. Bachir, and F. Galacteros, *Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease. Treatment of collapse by the injection of acrylic cement*. J Bone Joint Surg Br, 1993. **75**(6): p. 875-80.
76. Hernigou, P. and F. Beaujean, *Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting*. Clin Orthop Relat Res, 2002(405): p. 14-23.
77. Papakostidis, C., et al., *The role of "cell therapy" in osteonecrosis of the femoral head. A systematic review of the literature and meta-analysis of 7 studies*. Acta Orthop, 2016. **87**(1): p. 72-8.
78. Piuze, N.S., et al., *Analysis of Cell Therapies Used in Clinical Trials for the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head: A Systematic Review of the Literature*. J Arthroplasty, 2017.
79. Seyler, T.M., et al., *Nonvascularized bone grafting defers joint arthroplasty in hip osteonecrosis*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(5): p. 1125-32.
80. Lieberman, J.R., A. Conduah, and M.R. Urist, *Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein*. Clin Orthop Relat Res, 2004(429): p. 139-45.
81. Pakos, E.E., et al., *Modified porous tantalum rod technique for the treatment of femoral head osteonecrosis*. World J Orthop, 2015. **6**(10): p. 829-37.
82. Zhang, Y., et al., *Porous tantalum rod implant is an effective and safe choice for early-stage femoral head necrosis: a meta-analysis of clinical trials*. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2013. **23**(2): p. 211-7.
83. Tanzer, M., et al., *Histopathologic retrieval analysis of clinically failed porous tantalum osteonecrosis implants*. J Bone Joint Surg Am, 2008. **90**(6): p. 1282-9.
84. Ma, J., et al., *Porous Tantalum Implant in Treating Osteonecrosis of the Femoral Head: Still a Viable Option?* Sci Rep, 2016. **6**: p. 28227.