
Consolidation osseuse et pseudarthrose des os longs : l'apport des BMP

L. OBERT, A. COUESMES, D. LEPAGE, J. PAU-
CHOT, P. GARBUJO, Y. TROPET

Service de Traumatologie, d'Orthopédie de Chirurgie Plastique et
Assistance Main
CHU Jean Minjoz Bd Fleming 25000 Besançon

Correspondance :
lobert@chu-besancon.fr

Résumé

Les fractures des os longs se compliquent de pseudarthrose dans 10% des cas. En cas d'appartenance à un groupe à risque, le taux de pseudarthrose peut atteindre 30%. Par ailleurs l'évolution d'une pseudarthrose est imprévisible et le caractère septique assombrit le pronostic et augmente la morbidité. La reconstruction osseuse en cas de défaut osseuse reste un problème mal résolu par les techniques classiques. L'amputation du membre est toujours d'actualité. La connaissance des mécanismes de la consolidation osseuse est cruciale. Il est admis aujourd'hui que celle-ci dépend de 3 acteurs essentiels : les cellules mésenchymateuses, les protéines inductrices et un support. L'autogreffe, qui apporte ces 3 acteurs, mais en quantité inconnue, demeure une des solutions de référence dans la prise en charge des pseudarthroses. Les protéines inductrices osseuses (BMP) sont maintenant utilisables en clinique et peuvent être ajoutées dans le foyer de pseudarthrose lors de son traitement. Mais quel est le mode d'action de ces facteurs ? Quels sont leurs avantages et leurs inconvénients ? Sont ils sûrs ? Sont ils efficaces et si oui sont ils supérieurs aux techniques classiques ? Est il alors possible de comparer les résultats des séries de pseudarthroses avec des « défauts » osseux septiques ou non ? Et comment obtenir une vraie comparaison dans ces cas compassionnels

Mots clés : Retard de consolidation / pseudarthrose / BMP

Abstract

Bone non union and long bones pseudarthrosis : contribution of BMPs

Long bones fractures are complicated by non union in 10 % of the cases. In the "risk" groups, the non union rate can reach 30 %. In addition, evolution is unforeseeable on sight of the septic nature of the pseudarthrosis, which worsens the prognosis and increases morbidity. Bone reconstruction in case of bone defect, remains an unresolved problem today with the classic techniques. Amputation is still a topical solution in these non union problems. The knowledge of the factors intervening in the bone reconstruction and the molecular mechanisms are crucial. It is well known that the osteoregeneration depends on 3 actors: the osteoregenerative cells (mesenchymal stem cells, osteoblasts), the osteoinductive proteins and the carrier. The autograft gathers the whole of these actors: cells and growth factors contained within a matrix. The Bone Morphogenetic Proteins (BMP), are one of these growth factors. They are now usable in clinical practice and can be added during the treatment of a resistant non union. What is the mode of action of these growth factors? What are their advantages and their drawbacks? Are they safe? Are they effective and, above all, are they superior to the classic techniques in the treatment of the long bones non union? Is it possible to compare resistant cases of non union with bone defect or/ and septic complications after iterative procedure? How to obtain control group in such situations?

Key words: Non union / pseudarthrosis / BMP

Introduction

Le risque de ne pas consolider

Obtenir la consolidation osseuse lors d'une fracture n'est pas un phénomène constant. L'orthopédiste connaît cette situation. Il existe en effet 10 % des cas de fracture d'un os long qui vont aboutir à une non consolidation, et ce en l'absence de facteur de risque particulier (1). A l'opposé, en cas d'erreur technique (fixation inadéquate, contrôle approximatif de la rotation, notamment dans les fractures diaphysaires des os longs), le risque de non consolidation est estimé à 50 %. Entre ces deux extrêmes, le risque de non consolidation est fonction de la présence de facteurs locaux et généraux et peut atteindre 30%.

Les acteurs humains et biologiques de la consolidation osseuse

Le projet thérapeutique en cas de non consolidation doit

être bien compris par le patient dont les exigences, la compréhension et la compliance sont très variables. Ce projet doit être bien vulgarisé par le chirurgien qui doit, plus que des explications, avoir des résultats grâce à sa technique, sa philosophie et à ses principes opératoires. En dehors de ces acteurs humains, il existe 3 acteurs biologiques de la consolidation osseuse :

D'abord des facteurs de croissance (interleukines, protéines) agissant tels des signaux, ensuite des cellules (capables de se différencier en cellules osseuses et en cellules endothéliales après fixation des facteurs de croissance sur des récepteurs spécifiques) et enfin une matrice qui servira à supporter l'os qui se formera et qui peut contenir les cellules et/ou les facteurs de croissance (2,3). Le chirurgien qui n'a pas accès à cette étape cellulaire va

contribuer pour sa part à l'obtention de la consolidation en assurant une fixation stable et en permettant une « stimulation osseuse » ne détruisant pas le tissu formé au cours de la consolidation. En cas de perte de substance osseuse l'autogreffe, solution classique en cas de non consolidation osseuse, apporte ces 3 acteurs biologiques essentiels et peut suffire dans les pertes de substance osseuse inférieure à 3 cm. Au-delà, l'autogreffe cortico spongieuse libre ne permettra pas d'obtenir la consolidation à moins qu'elle soit vascularisée. Plus récemment, Masquelet a proposé une optimisation de l'autogreffe avec la technique de la membrane induite, technique en 2 temps, non microchirurgicale (4). Cette technique permet de résoudre des situations difficiles de pseudarthrose septique avec défaut osseux important (jusqu'à 35 cm) où l'amputation est parfois la dernière chance et où la poursuite des gestes microchirurgicaux sur un membre avec un axe artériel unique serait risquée. Cette technique permet de créer une membrane à corps étranger en réalisant une chambre d'induction osseuse, la membrane induite sécrétant des facteurs de croissance (5). L'allogreffe a pour sa part montré ses limites dans ces situations extrêmes avec une colonisation difficile à évaluer. Cependant, l'autogreffe iliaque, prélevée pour des petites pertes de substance ou lors du 2e temps de la technique de Masquelet, prélevée au niveau des crêtes iliaques antérieures, n'est pas exempte de complications, avec 30 % de morbidité (6). Ainsi traiter une pseudarthrose avec défaut osseux est synonyme « d'unité de lieu » (illustrée par la technique de Masquelet et nécessitant la présence des 3 acteurs biologiques dans un espace clos et stable), « d'unité de temps » (la durée moyenne de consolidation se compte en trimestre ou en année jamais en semaines ...) et « d'unité de personne » (Le chirurgien et le patient doivent être en confiance et avoir compris les impératifs respectifs de chacun).

Aujourd'hui les 3 acteurs biologiques essentiels à la consolidation osseuse sont disponibles de façon indépendante. On ne sait cependant pas combien de cellules ou quelle quantité de BMP il faut pour une pseudarthrose donnée. Les BMP sont « en avance » sur les cellules, et les industriels commercialisent ces produits qui sont non seulement disponibles mais remboursés dans des indications précises, ayant reçu des greffes spongieuses. Les questions concernant les BMP existent : Comment extrapoler les données expérimentales et animales à l'os humain ? Comment le chirurgien devant une pseudarthrose peut intégrer les données cliniques publiées et les appliquer à un problème (un patient) donné ?

Les protéines inductrices osseuses : bone morphogenetic protein (BMP)

Effet in vitro

Les BMP appartiennent à la superfamille des TGF Bêta. Les BMP humaines 2 et 4 ont été clonées pour la première fois en 1988. Aujourd'hui, plus de 20 BMP ont été identifiées. Les BMP 2, 4, 6, 7 et 9 ont montré des capacités d'induction osseuse (7,8). In vitro, les BMP augmentent la différenciation des cellules souches mésenchyma-

teuses (CSM) en ostéoblastes (2). Les BMP peuvent induire la formation d'os à partir de CSM indifférenciés, mais aussi à partir de fibroblastes et de myoblastes (3). Seules les BMP2 (Inductos®) et BMP7 (Osigraf®) sont commercialisées et donc utilisables en clinique, en France. Elles sont maintenant remboursées dans le cadre de leurs indications respectives (BMP2 et fractures ouvertes de jambe, BMP 7 et pseudarthrose résistante du tibia). La BMP2 agit plus en amont que la BMP7 sur la différenciation cellulaire. La BMP2 a une action sur le recrutement cellulaire global (J+1 à 3), tandis que la BMP7 agit sur la différenciation osseuse (J+2 à 5) (9,10). La BMP2 induit ou augmente l'expression des marqueurs du phénotype ostéoblastique en culture de cellules multipotentes (Stromales, fibroblastes, myoblastes). La BMP2 induit la différenciation des précurseurs ostéoblastiques en cellules plus matures (ostéoblastes), mais aussi en inhibant la différenciation vers la voie musculaire (11). Par ailleurs, les ostéoblastes les moins différenciés, présents au sein de groupes cellulaires dérivant de la moelle osseuse, répondraient mieux à la BMP2 (12). A l'état naturel, il existerait 1 à 2 microgrammes de BMP par kilogramme d'os cortical (13). On ne pourrait extraire que 0,1 microgramme de BMP par kilogramme d'os (14). L'action des BMP est dose dépendante. L'initiation de la différenciation vers la lignée ostéoblastique est maximale quand les concentrations de BMP atteignent 1 à 10 nmole par litre (15). La BMP2 à 1,5 microgramme par ml stimule les ostéoblastes en culture (augmentation de l'activité phosphatase alcaline), mais pas en contact direct avec les biomatériaux (16). In vitro, seulement 2 microgrammes de BMP2 associés à du collagène et de l'hydroxyapatite induisent de l'os dans les pores profondes (17). Oda a montré que la BMP2 associée à un support de Bêta TCP en sous-cutané chez le rat induisait une formation d'os avec des doses de 50 microgrammes, mais pas avec des doses de 2 microgrammes (18).

Les supports nécessaires aux BMP

2 types de support sont nécessaires pour la reconstitution osseuse en cas d'utilisation de BMP

- une matrice pour la BMP en elle-même
- un support pour le futur os néoformé.

Ces deux types de support peuvent ne faire qu'un. Le facteur critique pour la reconstitution osseuse lors d'utilisation de BMP est la présence de matrice extracellulaire. (Les implantations les plus réussies de BMP ont été chaque fois qu'un support matriciel a été utilisé). Le collagène ou les polymères synthétiques résorbables semblent constituer ce groupe de support matriciel stimulant idéal (9). Le collagène stimule la croissance des cellules et contrôle la mobilité cellulaire (19). Mais selon le type de collagène utilisé, celui-ci peut gêner la formation du cal (20).

Le collagène

Les formes de collagène qui ont montré une efficacité dans l'induction ostéo cartilagineuse sont les collagène 1 et 4 en "covalent binding" ou un mélange de collagène 4. L'association la plus efficace selon Gao serait un mélange de 1 à 2,5 mg de BMP associé à du collagène 4 (21).

Importance de la porosité du support

La quantité d'os néoformé dépend du volume de biomatériau plus que de la quantité de BMP selon Sampath (22). La porosité optimale du biomatériau support serait de 300 à 400 Microns (23). Les supports d'hydroxyapatite avec des pores entre 9 et 200 microns produisent de l'os plus rapidement qu'avec des pores plus gros (24). Les supports d'hydroxyapatite avec des pores entre 30 et 400 microns montrent les plus importantes élévations en concentration et en phosphatases alcalines et en ostéocalcin, significatives d'ostéogénèse (25). L'interconnexion du support semble être un paramètre important. Lors d'une expérience d'ostéo conduction avec l'hydroxyapatite, la taille minimale de l'interconnexion des pores était de 100 microns pour l'os minéralisé, de 40 à 100 Microns pour le tissu ostéoïde, de 5 à 15 microns pour le tissu fibreux (26). Gao propose ainsi l'association idéale d'une céramique, de collagène 4 et de BMP (21).

Echec de l'utilisation des BMP

Il existe plusieurs publications où l'utilisation de BMP et de support n'entraîne pas la formation d'os. Glass ne trouve aucune formation d'os lors d'utilisation de BMP sur un support hydroxyapatite en ectopique chez le rat (dose et volume ?) (27). Jeppsson a montré que la BMP2 inhibait la formation d'os quand on l'ajoutait à une éponge de collagène dans des chambres de titane chez le lapin (28). Aspenberg lui aussi a publié l'absence de formation d'os lors d'utilisation de BMP sur un support (29). La notice de la BMP2 commercialisée en France (Inductos®) rappelle la possibilité d'une résorption osseuse en cas d'utilisation en site métaphysaire.

L'efficacité des BMP chez l'animal

De nombreuses études animales ont montré l'efficacité des BMP dans l'apparition d'une ossification dans les pertes de substance osseuse tant en situation ectopique, que lors de réalisation de pertes de substance au niveau des os plats (crâne) que lors des pertes de substance des os longs des animaux (33). Toutes ces expériences animales montrent que l'effet est « dose dépendant » et qu'il existe une variabilité dans la réponse et dans l'importance de la reconstruction osseuse selon les espèces (33). En effet, récemment Seeherman a montré la reconstruction, le comblement d'une perte de substance d'un os long chez l'animal avec l'association d'un support de céramique et d'une BMP recombinante (31). Chen a rapporté le comblement d'un défaut osseux fémoral chez le rat avec l'utilisation de BMP en milieu septique (32). Puisque de nombreuses études ont pu démontrer que les BMP étaient sûres et efficaces chez l'animal, comment ou pourquoi ne pas espérer obtenir les mêmes résultats chez l'homme ?

Les BMP sont-elles sûres ?

Il existe de nombreux tissus qui possèdent des récepteurs aux BMP et non des moindres. En effet, si l'on retrouve un certain nombre de tissus ectodermiques qui possèdent des récepteurs aux BMP et notamment à la BMP7, il existe aussi des tumeurs comme les ostéosarcomes, les chondrosarcomes, les tératocarcinomes qui possèdent ces récepteurs (30). Cependant, aucune évolution maligne n'a

été rapportée quant à l'utilisation de la BMP7 ou des autres BMP en clinique. Les travaux cliniques récents de Capanna confirment les études déjà publiées quant à l'absence d'apparition tumorale (34). Chiron rappelle que par ailleurs, ces BMP étaient en mesure d'inhiber un certain nombre de tumeurs (sein, rein, poumon) (10). En ce qui concerne le lien entre tumeurs et BMP il est possible à ce jour d'écrire 2 faits :

1) il n'y a pas de cas publiés rapportant la survenue d'une tumeur dans les suites de l'utilisation d'une BMP en reconstruction des os longs (l'existence d'une tumeur présente ou passée chez un patient doit d'ailleurs faire contrindiquer l'utilisation de BMP)

2) Il existe une littérature fondamentale abondante concernant les liens entre BMP et cancer dans le sens de l'inhibition tumorale (35), comme dans le sens de l'augmentation (36). Comment pourrait il en être autrement dans la mesure où les BMP sont des facteurs de croissance ubiquitaire ?

Il existe par contre des effets secondaires mineurs comme des maux de tête, une augmentation de l'amylasémie sans pancréatite, une diminution du magnésium, des tachycardies rapportées avec la BMP2. Par ailleurs, il existe des effets paradoxaux au niveau osseux; en effet, Chiron a bien montré l'apparition de lyse osseuse en zone métaphysaire en cas d'injection à ce niveau de BMP2 (10). Ces effets paradoxaux ont des explications ... encore inconnues mais il ne serait pas improbables que ces facteurs de croissance puissent stimuler de la même façon les lignées ostéoclastiques. Concernant les effets indésirables locaux (réactions inflammatoires, douleur) il n'est pas toujours facile de les rapporter aux BMP au vu des lésions (fractures ouvertes – pseudarthroses), et au vu de leur traitement (ostéosynthèse à ciel ouvert avec ou sans greffe associée). Il existe logiquement la possibilité d'ossification ou de calcifications ectopiques. L'apparition d'anticorps antiBMP ou d'anticorps anticollagène a été décrite mais chez moins de 5 % de la population.

Les BMP sont-elles efficaces chez l'homme ?

Au vu des résultats chez l'animal montrant des reconstitutions osseuses, il est logique de se poser la question. Geezing a bien montré sur un modèle de perte de substance osseuse de la fibula chez l'humain variant de 13 à 16 mm qu'il était possible d'obtenir un comblement de la perte de substance osseuse grâce à l'utilisation de Demineralized Bone Matrix (DBM) ou de BMP7 (37). Cet auteur rapporte la comparaison de 4 groupes de 6 patients ayant bénéficié d'ostéotomie du tibia lors de laquelle une ostéotomie du péroné est nécessaire selon la technique employée. Le groupe contrôle ou le groupe de patients avec comblement de la perte de substance du péroné par un support collagène n'ont montré aucune consolidation. Les groupes avec adjonction de DBM ou de BMP7 ont montré une consolidation. Il n'existait qu'un cas avec de la BMP7 où il n'existait pas de comblement osseux mais chez un patient avec anticorps antiBMP7. L'auteur posait la question d'une relation car il n'est pas certain que la présence d'anticorps permette d'expliquer l'absence d'os-

sification. Cette étude randomisée est la première montrant un comblement osseux diaphysaire chez l'homme avec de la BMP. Mais il ne s'agissait pas d'une pseudarthrose avec dévascularisation locorégionale. En fait, la vraie question est de savoir si les BMP utilisés en clinique sont efficaces et permettent l'apparition d'os en cas de pseudarthrose. En effet, toutes les études animales ou même l'étude humaine ont montré l'ossification dans des zones où la perte de substance était survenue en tissu sain non infecté, en terrain non tabagique et non multi opéré. C'est toute la différence avec les pseudarthroses en clinique avec ou sans perte de substance osseuse. Concernant l'utilisation de DBM en clinique, il s'agit d'allogreffe qui conserve le potentiel d'ostéo induction puisque les échantillons contiennent plusieurs types de BMP. Cependant l'âge des donneurs (souvent proche de 80 ans) et la grande variabilité des doses des différentes BMP contenues dans un même échantillon peuvent rendre l'analyse des résultats (bons ou mauvais) difficile et mal prévisible (38).

Séries cliniques publiées

En ce qui concerne les travaux publiés sur les pseudarthroses avec utilisation de BMP, il existe peu de séries et surtout des cas difficilement comparables. Deux types de travaux existent :

Ce sont des séries ou des cas isolés de pseudarthrose surtout du tibia ou du fémur, non guéris par une ou deux opérations; ce sont des cas avec une perte de substance osseuse importante ou bien des pseudarthroses serrées et des pertes de substance inférieure à 1 cm. Mais souvent il est difficile de séparer les cas avec perte de substance osseuse et ceux sans perte de substance. Par ailleurs, il existe des cas où l'adjonction de BMP représente la dernière chance avant l'amputation. Il n'y a jamais de groupe contrôle.

Il existe deux principales difficultés méthodologiques pour analyser ces travaux ; lors de la prise en charge thérapeutique, l'adjonction de BMP n'est pas isolée et donc, il est difficile d'accorder à la BMP la réussite éventuelle. En effet, bien souvent un support est ajouté, de l'autogreffe ou de l'allogreffe. Par ailleurs, il est très difficile, quand il n'existe pas de réelle perte de substance osseuse, de savoir comment analyser l'évolution de la consolidation osseuse grâce à des radiographies. L'analyse par scanner aurait permis de lever le doute.

Le deuxième groupe de travaux regroupe des essais comparatifs randomisés.

1^{er} groupe de travaux : les pseudarthroses persistantes avec ou sans perte de substance osseuse résistante.

Dans tous les cas rapportés même s'ils ne sont pas comparables, les auteurs insistent sur plusieurs points clés : une fixation stable et une couverture des parties molles sont nécessaires. La BMP était toujours associée avec le support osseux ou synthétique; le support avec la BMP était toujours intercalé dans la zone de résection de la pseudarthrose. Bien évidemment, dans ces séries certains cas étaient septiques ou secondaires à des fractures ouver-

tes. Ce qu'il est difficile de savoir dans tous ces travaux c'est si la BMP mise en place était en contact avec l'os sain, si l'os était vascularisé et si un drainage avait été mis en place. Plusieurs études sont représentatives de cette famille de travaux de perte de substance résistante au traitement avec ou sans perte de substance (39-42). Il existe de rares cas où l'adjonction ou l'injection de BMP constitue la dernière chance avant l'amputation. C'est la philosophie avec laquelle a été réalisé le travail de l'équipe Lilloise rapportée par Chiron de 6 cas qui ont tous consolidé en six mois, tous étaient infectés (10). Tous les travaux publiés sur la pseudarthrose ont été réalisés avec la BMP7 ; il n'y a pas encore de publications concernant la BMP2 et la pseudarthrose chez l'homme.

Il existe par ailleurs des cas où la pseudarthrose ne pourra pas correctement évoluer car la perte de substance est trop importante (supérieure à 10 cm). Comme nous plusieurs équipes utilisent la technique de membrane auto induite avec adjonction de BMP7 dont les résultats sont en cours d'évaluation.

2^{ème} famille de travaux : deux études comparatives randomisées

L'une concerne les fractures de jambe ouvertes avec adjonction de BMP2 (43) et l'autre concerne les pseudarthroses du tibia traitées par BMP7 (44). Ces deux études randomisées ne montrent pas de supériorité de l'adjonction de BMP tant dans la fracture que dans la pseudarthrose sur des techniques classiques d'enclouage pour la fracture ou d'autogreffe pour la pseudarthrose. Cependant, en ce qui concerne l'étude des fractures un sous groupe avec utilisation de BMP2 obtenait les mêmes résultats qu'avec alésage de la fracture. En ce qui concerne l'étude des pseudarthroses comparant autogreffe et BMP7, le groupe BMP présentaient des critères péjoratifs (plus de perte de substance, plus de patients tabagiques). Si ces deux études ne montrent pas de supériorité elles montrent une capacité des BMP à égaler l'autogreffe et surtout dans les groupes BMP de ces 2 études il existait significativement moins de sepsis post opératoire. Ce qu'il faut remarquer c'est que dans tous les travaux non comparatifs, l'adjonction de BMP a amené pour quasiment tous les cas, dans la limite de l'analyse d'une publication, l'arrêt des procédures thérapeutiques et la conservation du membre.

Notre expérience

Appariement de cas de pseudarthrose traités avec et sans BMP7 (Osigraft®)

L'objectif de ce travail était de savoir si l'adjonction d'Osigraft®, en plus des autres moyens classiques de prise en charge d'une pseudarthrose d'un os long permettrait d'obtenir une consolidation plus rapide

Matériel et Méthode

Le critère d'inclusion était une pseudarthrose des os longs, évoluant au moins depuis plus de 9 mois, ne consolidant pas après une première cure (alésage itératif, greffe osseuse). Tous les patients ont été revus au plus grand recul par un évaluateur indépendant. La consolida-

tion « clinique » a été définie par l'existence de l'indolence sur le membre où siégeait la pseudarthrose avec absence de mobilité ou de douleur provoquée lors de la mobilisation du foyer. La consolidation « radiologique » a été définie par l'existence d'une continuité de deux corticales dans chaque plan et dans deux plans orthogonaux obtenus par examen radiographique ou par examen scanographique si les radiographies ne permettaient pas d'être formel. Chaque cas de pseudarthrose inclus a été rétrospectivement apparié avec une pseudarthrose du même os, de la même tranche d'âge, avec une perte de substance de la même importance avec un sepsis ou non. Ainsi, ont été incluses :

- 2 pseudarthroses de l'humérus, aseptiques, sans perte de substance, dans une tranche d'âge de 30 - 40 ans, ostéosynthésées initialement par plaque.
- 2 pseudarthroses aseptiques du fémur, sans perte de substance, dans une tranche d'âge de 20 - 30 ans, ostéosynthésées initialement par clou.
- 2 pseudarthroses septiques du tibia avec perte de substance d'au moins 30 % du segment jambier, dans une tranche d'âge 40 - 50 ans, avec plusieurs types d'ostéosynthèse.
- 2 pseudarthroses aseptiques du tibia au niveau du 1/3 distal, sans perte de substance, chez des patients de 20 - 30 ans.

Dans les cas traités et inclus dans ce travail, les tissus septiques ou nécrotiques étaient réséqués, la repermeabilisation des canaux médullaires et la décortication étaient réalisées dans tous les cas. La fixation lors de l'évaluation préopératoire et per opératoire, était modifiée si nécessaire quitte à la reconsidérer dans son ensemble (ajout d'une deuxième plaque, ajout d'une plaque à un clou, ablation d'un clou et remplacement par un plaque...). La greffe osseuse, inévitable en cas de perte de substance, était réalisée en fonction des conditions locales per opératoire. La mise en place de l'Osigraft® intervenait donc en dernier lieu, avant la fermeture, mélangé avec du sang ou de la moelle osseuse afin d'obtenir un mélange sable humide, l'Osigraft® se présentant sous la forme d'une poudre. Cette consistance de sable humide, peu liquide, permettait sa mise en place idéalement au contact os vivant - greffe. Il est logique de ne pas drainer pour éviter la perte du produit.

Résultats (Figures 1 à 3)

Si l'âge était similaire dans les 2 groupes, la durée d'évolution de la pseudarthrose était plus longue dans le groupe sans Osigraft® mais la consommation de tabac était plus importante dans le groupe Osigraft®. Si le nombre de jours d'hospitalisation (40 jours), le nombre d'intervention (4 interventions) étaient similaires dans les 2 groupes, les patients consultaient moins dans le groupe Osigraft® (un tiers de consultation en moins). La durée de consolidation était deux fois plus rapide dans le groupe Osigraft®. La durée d'arrêt de travail étaient deux fois moins longue dans ce même groupe mais seuls 2 patients travaillaient dans le groupe sans Osigraft®. La technique de reconstruction selon la technique de Masquelet, avec ou sans utilisation d'Osigraft®, a, dans les 2 cas, été sui-

vie de l'arrêt du sepsis. L'adjonction d'Osigraft® était suivie de la consolidation et de l'arrêt des procédures si la fixation était restée stable tout au long de la prise en charge, quitte à ce que celle-ci soit modifiée. Dans le cas de la pseudarthrose fémorale du groupe Osigraft® il y a eu une erreur technique : l'adjonction d'Osigraft a été suivie d'une autre intervention car la fixation alors instable n'a pas été modifiée, avec 5 jours d'hospitalisation et 4 jours de consultation en plus. L'erreur technique réside dans la non reconsidération de l'ostéosynthèse. Ce travail est rétrospectif et s'expose aux critiques de ce type d'étude. Les échantillons sont très petits. Cependant, c'est le premier avec appariement de cas qui compare ce qui semble comparable. Il n'y a pas non plus de certitude sur le lieu idéal de mise en place de l'ostéoinducteur en cas de perte de substance osseuse (en contact avec les extrémités osseuses ? mélangé à la greffe osseuse ?). Un autre problème est celui de l'évaluation de la consolidation et nous avons dû utiliser le scanner qui affine l'analyse radiographique et n'est pas gêné par le matériel pour évaluer la continuité des corticales.

Conclusion

Les orthopédistes ou les lecteurs pressés ont cru, un instant, avec l'arrivée sur le marché des inducteurs osseux que le problème des pseudarthroses diaphysaires était réglé. En effet, ils ont extrapolé les études animales à leurs futurs patients. Mais bien souvent, les animaux présentent un os sain, ils ont rarement été multi opérés et ils ne fument pas (pas encore !). Par ailleurs, les lecteurs n'ont pas regardé les délais de consolidation qui se comptent toujours en mois. Et même sur les défauts osseux sur os sain, la consolidation est acquise en un an. Nous en arrivons aujourd'hui à imaginer que la première intervention pour pseudarthrose d'un os long puisse être la dernière. Avec la possibilité d'utiliser des cellules ou des protéines inductrices, il faut prendre le temps d'analyser précisément les échecs et les consolidations obtenues en essayant de rendre à chaque acteur de la consolidation osseuse sa responsabilité (45). Il faut aussi respecter les principes connus mais parfois oubliés de la prise en charge des pseudarthroses des os longs. La rigueur est plus que jamais nécessaire dans l'élaboration et l'évaluation de nos futurs travaux.

Références

1. PRAEMER A, FURNER S, RICE DP. Musculoskeletal conditions in the United States. Park Ridge: American Academy of orthopedic surgeons; 1992
2. REDDY AH. Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins. Clin Orthop 1998; 355S : 66-72
3. RIPAMONTI U, TASKER JR. Bone induction by TGF beta in the primate and synergistic interaction with BMP. In Advances in skeletal reconstruction using bone morphogenetic proteins Ed T Lindholm world scientific 2002 : 79-95
4. MASQUELET AC, FITOUSSI F, BEGUE T, MULLER GP. Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft. Ann Chir Plast Esthet 2000 ; 45: 346-353
5. PELISSIER P, MASQUELET AC, BAREILLE R, PELISSIER SM, AMEED J Induced membrane secretes growth factors including vascular and osteoinductive factors and could stimulate regeneration. J Orthop Res 2004 ; 22: 73-79
6. SILBER JS, ANDERSON DG, DAFFNER SD, BRISLIN BT, LELAND JM, HILIBRAND AS, VACCARO AR, ALBERT TJ.

- Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and fusion. *Spine*, 2003 ; 28: 134-9.
7. CELESTE AJ, SONG JJ, COX K, ROSEN V, WOZNEY JM. Bone morphogenetic protein 9, a new member of the TGF beta superfamily. *J Bone Miner Res* 1994; 9: S137
 8. GITELMAN SE, KOBRIN MS, YE JQ, LOPEZ AR, LEE A, DERYNCK R. Recombinant Vgr-1/BMP6 expressing tumors induce fibrosis and endochondral bone formation in vivo. *J Cell Biol* 1994; 126: 1595
 9. MATTHEWS S. Different characteristics of BMP family. 1st European clinical symposium molecular aspects of bone healing. Leeds 2004
 10. CHIRON P. Protéines inductrices de l'os. Conférence d'enseignement de la SOFCOT Elsevier Paris 2004 : 271-291
 11. YAMAGUCHI A, KATAGIRI T, IKEDA T, WOZNEY JM, ROSEN V, WANG EA, KAHN AJ, SUDA T, YOSHIKI S. Recombinant human bone morphogenetic protein 2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation in vitro. *J Cell Biol* 1991; 113: 681-87
 12. LIND M. Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteotomies, and implant fixation. *Acta Orthop Scand* 1998; 283S: 2-37
 13. RILEY EH, LANE JM, URIST MR, LYONS KM, LIEBERMAN JR. Bone morphogenetic protein-2: biology and applications. *Clin Orthop*. 1996 ;324:39-46.
 14. WIKESJO UM, XIROPAIDIS AV, THOMSON RC, COOK AD, SELVIG KA, HARDWICK WR. Periodontal repair in dogs: rhBMP-2 significantly enhances bone formation under provisions for guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*. 2003;30:705-14.
 15. REDDI AH. Bone morphogenetic proteins : An unconventional approach to isolation of first mammalian morphogens. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8:11
 16. LEWANDOSKA M, SZUMIEL G, BENKE Influence of inorganic biomaterials on rhBMP-2 effectiveness in osteoblast culture In *Advances in skeletal reconstruction using bone morphogenetic proteins* Ed T Lindholm World Scientific 2002 : 62-78
 17. KUSUMOTO K, BESSHO K, FUJIMURA K, KONISHI Y, OGAWA Y, IIZUKA T. Self-regenerating bone implant: ectopic osteoinduction following intramuscular implantation of a combination of rhBMP-2, atelopeptide type I collagen and porous hydroxyapatite. *J Craniomaxillofac Surg*. 1996 ;24:360-5
 18. ODA S, KINOSHITA A, HIGUCHI T, SHIZUYA T, ISHIKAWA I. Ectopic bone formation by biphasic calcium phosphate (BCP) combined with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *J Med Dent Sci*. 1997 ;44:53-62.
 19. KLEINMAN HK, KLEBE RJ, MARTIN GR. Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells. *J Cell Biol*. 1981 ;88:473-85.
 20. BAX BE, WOZNEY JM, ASHHURST DE. Bone morphogenetic protein-2 increases the rate of callus formation after fracture of the rabbit tibia. *Calcif Tissue Int*. 1999; 65:83-9.
 21. GAO T, LINDHOLM TS, MARTTINEN A, URIST MR. Composites of bone morphogenetic protein (BMP) and type IV collagen, coral-derived coral hydroxyapatite, and tricalcium phosphate ceramics. *Int Orthop*. 1996;20:321-5.
 22. SAMPATH TK Biology of BMP's Proc 2nd Int Conf Bon Morphogne Prot, Sacramento, California 4-8 June 1997: 18
 23. KUBOKI Y, TAKITA H, KOBAYASHI D, TSURUGA E, INOUE M, MURATA M, NAGAI N, DOHI Y, OHGUSHI H. BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and nonfeasible structures: topology of osteogenesis. *J Biomed Mater Res*. 1998 ;39:190-9
 24. KAWAMURA M, IWATA H, SATO K, MIURA T. Chondroosteogenic response to crude bone matrix proteins bound to hydroxyapatite. *Clin Orthop*. 1987 ;217:281-92.
 25. TSURUGA E, TAKITA H, ITOH H, WAKISAKA Y, KUBOKI Y. Pore size of porous hydroxyapatite as the cell-substratum controls BMP-induced osteogenesis. *J Biochem* . 1997 ;121:317-24.
 26. HULBERT SF, YOUNG FA, MATHEWS RS, KLAWITTER JJ, TALBERT CD, STELLING FH. Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses. *J Biomed Mater Res*. 1970 ;4:433-56.
 27. GLASS DA, MELLONIG JT, TOWLE HJ. Histologic evaluation of bone inductive proteins complexed with coralline hydroxyapatite in an extraskeletal site of the rat. *J Periodontol*. 1989 ;60:121-6.
 28. JEPPSSON C, ASPENBERG P. BMP-2 can inhibit bone healing. Bone-chamber study in rabbits. *Acta Orthop Scand*. 1996 ;67:589-92.
 29. ASPENBERG P, LOHMANDER LS, THORNGREN KG. Failure of bone induction by bone matrix in adult monkeys. *J Bone Joint Surg*. 1988B;70:625-7.
 30. ZHAO M, CHEN D Expression of rhBMP-2 in *Escherichia coli* and its activity in inducing bone formation In *Advances in skeletal reconstruction using bone morphogenetic proteins* ed T Lindholm World Scientific Singapore 2002 : 1-18
 31. SEEHERMAN H, LI R, WOZNEY J. A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenic factors. *J Bone Joint Surg*. 2003 : 85(A) 3S:96-108.
 32. CHEN X, KIDDER LS, LEW WDOsteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur *J Orthop Res* 2002: 142-150
 33. CHUBINSKAYA S, KUETTNER KE Exogenous and endogenous OP-1 in articular cartilage In *Advances in skeletal reconstruction using bone morphogenetic proteins* Ed T Lindholm World Scientific Singapore 2002 : 157-183
 34. CAPANNA R Clinical application of BMPs 1st European clinical symposium molecular aspects of bone healing. Leeds 2004
 35. RO TB, HOLT RU, BRENNE AT, HJORTH-HANSEN H, WAAGE A, HJERTNER O, SUNDAN A, BORSET M. Bone morphogenetic protein-5, -6 and -7 inhibit growth and induce apoptosis in human myeloma cells. *Oncogene*. 2004 ;23:3024-32.
 36. FEELEY BT, GAMRADT SC, HSU WK, LIU N, KRENEK L, ROBBINS P, HUARD J, LIEBERMAN JR. Influence of BMPs on the formation of osteoblastic lesions in metastatic prostate cancer. *J Bone Miner Res*. 2005;20:2189-99.
 37. RGT GEESINK, NH HOEFNAGELS, SK BULSTRA Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect . *J Bone Joint Surg* 1999; 81B: 710-718
 38. BAE HW, ZHAO L, KANIM LE, WONG P, DELAMARTER RB, DAWSON EG Intervariability and intravariability of bone morphogenetic proteins in commercially available demineralized bone matrix products. *Spine*. 2006 20;31:1299-306;
 39. SHIMMIN A A review of 114 challenging orthopaedic cases treated with OP-1 In *Advances in skeletal reconstruction using bone morphogenetic proteins* Ed TS Lindholm World Scientific 2002 : 411-427
 40. JOHNSON E, URIST MR Human bone morphogenetic protein allografting for reconstruction of femoral nonunion. *Clin Orthop* 2000; 371: 61-74
 41. KUJALA S, RAAITIKAINEN T, RYHANEN J, KAARELA O, JALOVAARA P Composite implant of native bovine morphogenetic protein (BMP) collagen carrier and biocoral in the treatment of resistant ulnar nonunions - report of five preliminary cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004; 124: 26-30
 42. ZIMMERMANN G, MOGHADDAM A, WAGNER C, VOCK B, WENTZENSEN A Clinical experience with bone morphogenetic protein 7 (BMP 7) in nonunions of long bones. *Unfallchirurg*. 2006 ;109:528-537.
 43. GOVENDER S et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fracture : a prospective controlled randomised study of four hundred and fifty patients *J Bone Joint Surg* 2002; 84A: 2123-2134
 44. FRIEDLANDER GE et al. Osteogenic protein -1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunion. *J Bone Joint Surg* 2001; 83A: 1S 151-158
 45. L. OBERT, F DESCHASEAUX, P. GARBUIO. Critical analysis of safety and efficacy of BMPs Injury, *Int. J. Care Injured*; 2005: 36S, S38-S42

Figure 1 : Patient de 42 ans présentant une pseudarthrose de l'humérus (avec paralysie radiale initiale résolutive) après ostéosynthèse par plaque... Mise en place d'une ostéosynthèse par plaque LCP® 4,5 et adjonction d'Osigraft®. Consolidation acquise en un an.

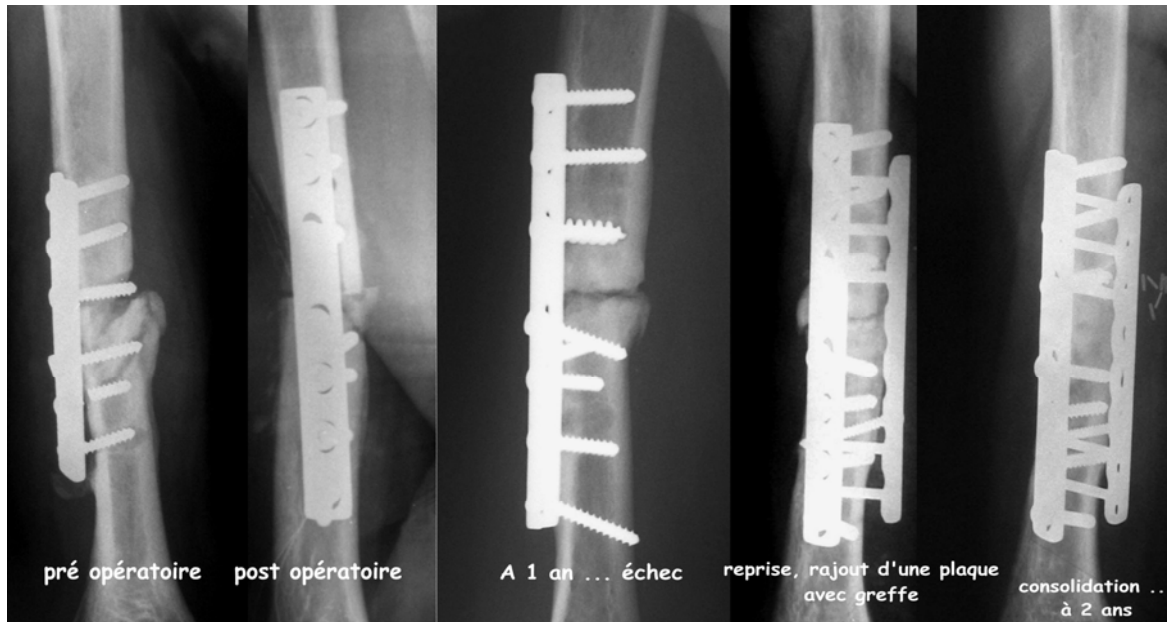
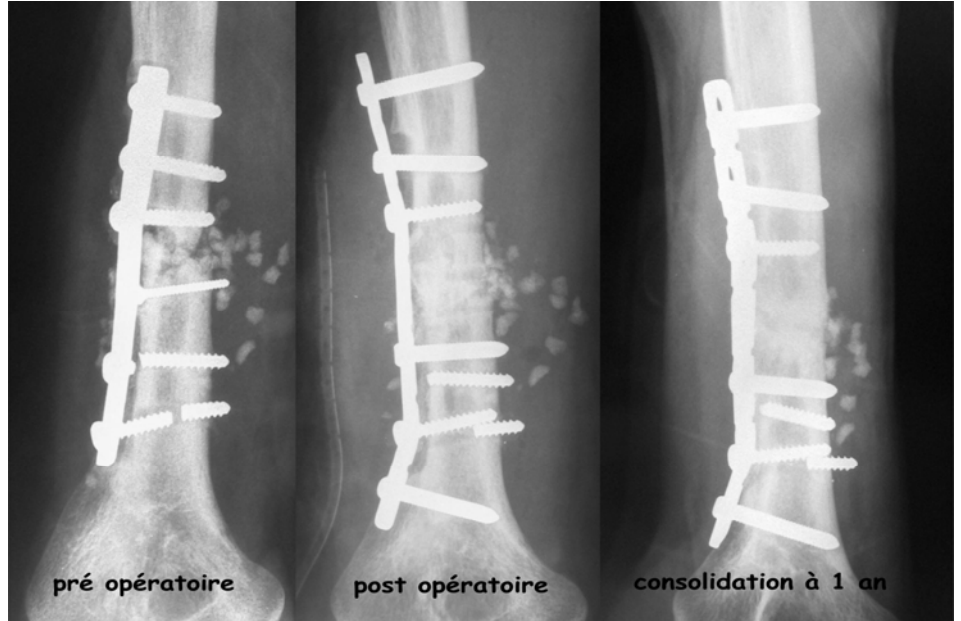


Figure 2 : Patiente de 43 ans présentant une pseudarthrose de l'humérus quasiment identique à la précédente en terme d'aspect et de prise en charge (avec paralysie radiale initiale résolutive). Une reprise par ostéosynthèse par plaque est réalisée, mais à un an, la consolidation n'est pas acquise. Le montage est peut-être critiquable, mais il n'y a pas de lyse autour des vis. Une nouvelle ostéosynthèse est réalisée, associée à une décortication et une greffe. La consolidation est acquise au bout de 2 ans.



Figure 3 : Comparaison de 2 cas de techniques de Membrane induite (Technique de Masquelet) au niveau du tibia avec utilisation de céramique biphasée. A gauche, à un an, il n'y a pas d'os formé à la jonction os sain - manchon de substitut. A droite, à 6 mois, on observe avec l'utilisation de BMP7 une zone jonctionnelle dont l'ossification est plus avancée.