

# Le concept de membrane induite pour la reconstruction des pertes de substance des os longs

## The reconstruction of wide diaphysed bone defect by foreign body induced membrane and bone graft

AC Masquelet

Hôpital Avicenne, AP-HP, Paris XIII

### Mots clés

- ◆ Reconstruction osseuse
- ◆ membrane
- ◆ facteur de croissance

### Résumé

Les procédés les plus communément utilisés pour reconstruire les pertes osseuses segmentaires sont l'autogreffe de *fibula* vascularisée et le transfert osseux selon la technique d'Illizarov. L'autogreffe isolée est déconseillée lorsque la perte de substance excède 4 à 5 cm en raison du phénomène de résorption. Depuis 1986, nous utilisons une technique originale qui nous a permis d'élaborer le concept de « membrane induite » et de reconstruire des pertes de substance étendues.

**Méthode.** Le principe de la technique est une opération en deux temps. Le premier temps opératoire comprend un débridement et un parage radicaux et la mise en place d'une entretoise en ciment dans le défaut. Un lambeau de réparation des parties molles est associé en cas de nécessité. Le deuxième temps opératoire, réalisé 6 à 8 semaines plus tard, consiste à retirer l'entretoise et à remplir la cavité par de l'autogreffe spongieuse mélangée à un substitut d'os le cas échéant. L'étude de la membrane induite par le ciment a révélé plusieurs propriétés : la membrane prévient la résorption de la greffe spongieuse et contribue à sa revascularisation ; elle sécrète des facteurs de croissance (VGEF, TGF, BMP-2...) qui participent à la consolidation.

**Séries cliniques et résultats.** Une première série clinique a été réalisée de 1986 à 1999 au cours de laquelle 35 patients ont été opérés pour des pertes de substance diaphysaires segmentaires variant de 5 à 25 cm. Les résultats ont fait apparaître une consolidation « radiologique » en 4 mois ; la reprise de l'appui total, sans protection, pour les reconstructions du membre inférieur, ont été effectives à 8,5 mois en moyenne. Une seconde série, prospective, a été réalisée à partir de 2001 en associant une BMP (*Bone Morphogenic Protein*) de synthèse à l'autogreffe spongieuse. Les résultats n'ont pas révélé de différence notable avec ceux de la première série ; l'étude des radiographies a même montré des aspects évoquant des plages de résorption au sein des segments reconstruits dont la BMP pourrait être tenue pour responsable par des phénomènes de concentration et de compétition.

**Discussion.** La membrane induite a prouvé son efficacité en se comportant comme une véritable « chambre biologique » active. Le problème actuel est de déterminer quel pourrait être le meilleur matériau de comblement susceptible d'aboutir à une reconstruction solide dans les plus brefs délais. L'association d'un support ostéo-conducteur (substitut d'os) et d'un agent ostéo-inducteur (cellules mésenchymateuses) apparaît comme la voie de recherche la plus prometteuse.

**Conclusion.** La membrane induite peut être considérée comme un modèle destiné à tester des associations multiples dans le cadre de protocoles expérimentaux.

### Keywords

- ◆ Bone reconstruction
- ◆ membrane
- ◆ growth factor

### Abstract

Previous clinical and experimental studies have shown the efficacy of a foreign body induced membrane combined with cancellous bone graft for reconstruction of wide diaphyseal bone defects. Properties of the membrane are to avoid the resorption of the bone graft and to promote the consolidation by revascularisation of the bone and secretion of growth factors. The aim of the present paper is to relate the experimental and fundamental studies on the properties of the membrane, ii) to compare the results of two clinical experiences of bone reconstruction based on a systematically pre-fabricated membrane and conventional bone graft, the first series using cancellous graft alone and the second series associating the cancellous bone graft with a bone morphogenic protein and iii) to discuss the implications of the model.

Correspondance :

[alain-charles.masquelet@avc.aphp.fr](mailto:alain-charles.masquelet@avc.aphp.fr)

La reconstruction de segments osseux diaphysaires représente toujours un défi majeur dans la conservation des membres quelle que soit l'étiologie de la perte de substance osseuse. Les deux procédés les plus répandus sont le transfert osseux vascularisé (*fibula*) et la méthode de transfert segmentaire selon Ilizarov. L'autogreffe osseuse n'est pas conseillée quand la perte de substance dépasse 4 à 5 cm. Au-delà de 6 cm, les greffes osseuses autologues subissent un phénomène de résorption même dans un environnement musculaire bien vascularisé (1, 2).

Depuis 1986, nous utilisons régulièrement une technique qui nous a permis d'élaborer le concept de membrane induite et de reconstruire de très grandes pertes de substance avec de l'autogreffe osseuse non vascularisée (3). Le but de cet article est de présenter la membrane comme modèle biologique, de comparer les résultats de 2 séries cliniques et enfin de discuter les implications du modèle.

## Méthodes

### Principes techniques

La reconstruction requiert 2 étapes opératoires distinctes :

- la première intervention consiste en un débridement radical suivi d'une réparation des parties molles par lambeau si nécessaire, avec mise en place systématique d'une entretoise en ciment dans la perte de substance osseuse ;
- la seconde intervention est réalisée 6 à 8 semaines plus tard une fois la cicatrisation des parties molles acquise. L'entretoise est enlevée, mais la membrane induite par le ciment est laissée en place. La cavité est alors comblée par des fragments d'os spongieux prélevés à partir des crêtes iliaques. Toutefois, lorsque la quantité de greffe n'est pas suffisante, un substitut osseux (en général de l'os d'origine bovine déminéralisé) est ajouté à la greffe selon un ratio qui ne dépasse pas 1 sur 3.

### Détails techniques

Plusieurs détails techniques doivent être soulignés :

- lors du premier temps opératoire, le ciment doit engainer les extrémités osseuses afin de permettre la réalisation d'une véritable décortication lors du second temps opératoire ;
- à la jambe, le ciment est appliqué au contact de la *fibula* pour obtenir ultérieurement une reconstruction très solide et l'équivalent d'une greffe intertibiopéronière. Dans les reconstructions du membre inférieur, l'appui total est habituellement autorisé vers le 6<sup>e</sup> mois sous protection du fixateur externe. La fixation externe est dynamisée pendant 1 mois et enlevée au terme d'un mois supplémentaire.

Entre 1986 et 1999, une série (35 cas) de reconstructions diaphysaires a été réalisée pour des pertes de substance segmentaires allant de 5 à 24 cm (3, 4). La consolidation osseuse, impliquant une marche normale sans protection, était acquise en un temps moyen de 8,5 mois après la greffe (6 à 17 mois).

Au cours des années 1990, les résultats surprenants de nos premiers cas nous ont incités à entreprendre des études fondamentales et expérimentales pour élucider le rôle de la membrane induite par l'entretoise en ciment. L'une des principales interrogations concernait notamment l'absence constatée de résorption de l'autogreffe quelle que fût l'importance de la reconstruction.

### La membrane induite

Initialement, le rôle assigné à l'entretoise en ciment était

d'éviter un comblement de la perte de substance osseuse par du tissu fibreux et de préserver, de la sorte, l'espace nécessaire à la reconstruction. De plus, comme la plupart de nos cas cliniques étaient des pseudarthroses suppurées, l'entretoise était considérée comme un excellent témoin de l'absence de récurrence infectieuse après 2 mois. En réalité, le rôle principal du ciment est biologique par son action d'induction d'une membrane à corps étranger.

La première étape fut de confirmer le rôle de la membrane. Une étude expérimentale réalisée à l'Institut AO de Davos permit d'affirmer que la membrane évitait la résorption de l'os spongieux et, de plus, avait un effet positif sur la consolidation de l'autogreffe (5).

La seconde étape fut de préciser le rôle de la membrane en évaluant ses caractéristiques histologiques et biochimiques. La conclusion fut la suivante : la membrane est très richement vascularisée dans toutes ses couches. La face endoluminale (celle qui est en contact avec le ciment) est un épithélium pseudosynovial tandis que la face externe est faite de myofibroblastes et de collagène. Fait essentiel, la membrane sécrète des facteurs de croissance ; une haute concentration de VEGF et de TGF Béta 1 a été observée lors de la deuxième semaine après la mise en place du ciment, tandis que la BMP2 est à son plus haut niveau à la 4<sup>e</sup> semaine (6).

Finalement, des extraits de membranes ont montré leur capacité à stimuler la prolifération de cellules cicatricielles et leur différenciation en lignée ostéoblastique. L'expérience clinique montrait que l'os spongieux à l'intérieur de la membrane n'était pas soumis au processus de résorption.

## Étude clinique prospective

Au début des années 2000, nous avons pensé qu'il pouvait être intéressant d'associer la greffe osseuse à l'intérieur de la membrane et une injection locale de facteur de croissance BMP7 (*Bone Morphogenetic Protéin*) pour accélérer la formation d'os cortical.

De 2001 à 2003, 11 patients ont eu une reconstruction en 2 temps pour une perte de substance diaphysaire étendue. Lors du second temps opératoire, l'autogreffe spongieuse était mélangée avec une dose de 3,5 mg de Epto termine Alpha. La série a inclus 9 hommes et 2 femmes âgées de 22 à 52 ans (moyenne 31 ans). Toutes les étiologies étaient des pseudarthroses septiques post-traumatiques. Le segment impliqué était le tibia dans 9 cas, le fémur dans 1 cas et l'humérus dans 1 cas. La perte de substance osseuse s'étageait de 5 à 18 cm (moyenne de 10,5 cm). Dans 8 cas, la perte de substance était circonférentielle. Sept patients ont eu une reconstruction des parties molles par lambeau (3 lambeaux libres de grand dorsal, 4 lambeaux musculaires pédiculés) ; 1 patient a eu 2 lambeaux pédiculés à la jambe.

Résultats : tous les lambeaux ont survécu et aucune récurrence de l'infection n'a été notée. La consolidation osseuse impliquant un appui total sans protection pour le segment inférieur a été obtenue dans un temps moyen de 11,5 mois (6 à 18 mois pour 10 patients) ; 1 patient a été amputé sous le genou pour une dystrophie majeure du pied et un défaut de consolidation. Trois patients ont développé une déformation progressive du segment reconstruit quelques mois après la consolidation. Ces patients ont consolidé définitivement à 3 mois par application d'un plâtre dans un cas, par un fixateur externe dans un autre cas et par une greffe additionnelle intertibiopéronéaire dans le 3<sup>e</sup> cas.

Le plus surprenant a été l'évolution de l'aspect radiologique de la greffe osseuse chez tous les patients. Nous avons noté une densification rapide au 2<sup>e</sup> mois. Puis des plages de clarté sont apparues au sein de l'os reconstruit évoquant des zones localisées de résorption partielle. La conclusion était que les résultats de cette série n'étaient pas meilleurs que ceux de la précédente série.

Figure 1. Lésion complexe étagée du segment jambier. Fracture ouverte de jambe stade III B (Gustilo) comportant d'emblée une perte de substance diaphysaire étendue et fracture articulaire épiphysaire.

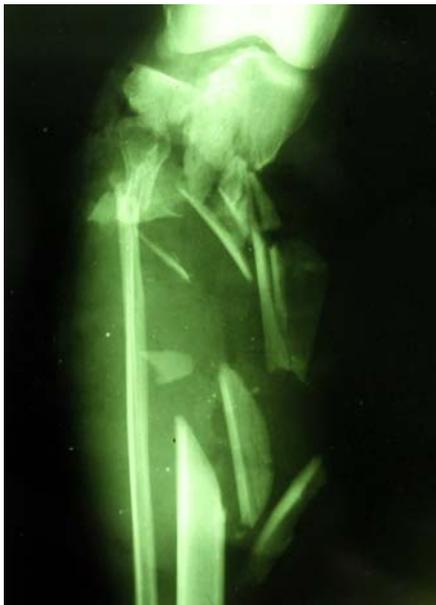


Figure 1a. Aspect radiographique initial.

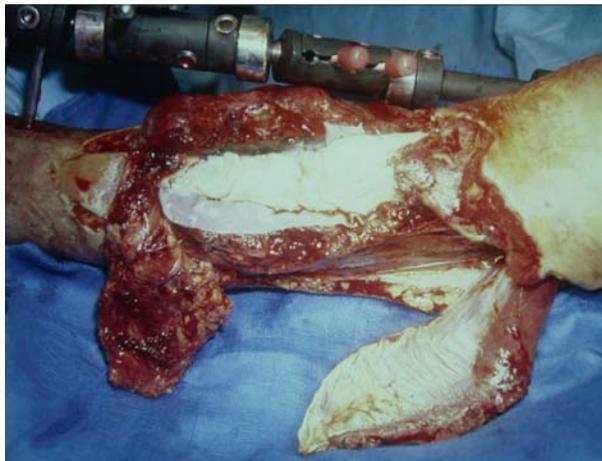


Figure 1b. Intervention en urgence comportant un débridement et une excision extensive, la mise en place d'une entretoise en ciment dans la perte de substance osseuse et une réparation des parties molles par lambeaux de rotation musculaire et fasciocutané.

Figure 1c. Aspect de cicatrisation des parties molles.



Figures 1d et 1e. Reconstruction osseuse secondaire associant un segment de fibula non vascularisée et un apport massif de greffons spongieux autologues. Aspect de consolidation au 9<sup>e</sup> mois avec reprise de l'appui. Une intervention de libération du genou fut ultérieurement réalisée avec un excellent résultat fonctionnel.

## Discussion

Les facteurs de croissance BMP7 et BMP2 ont prouvé leur efficacité en accélérant la consolidation osseuse dans des modèles animaux orthotopiques (8). Des études cliniques ont également montré la possibilité de reconstruire des pertes de substance segmentaires du tibia par de l'os spongieux associé à une BMP (9, 10). Par ailleurs, des auteurs ont montré l'équivalence de l'action de la BMP7 par rapport à une greffe iliaque autologue dans une étude prospective randomisée de pseudarthroses tibiales (11). L'efficacité de la BMP2 pour le traitement des fractures ouvertes de jambe a été montrée dans une étude prospective randomisée en simple aveugle, en concluant à l'accélération de la consolidation osseuse et à la réduction du nombre d'interventions secondaires (12). Cependant, les résultats de notre étude prospective avec la BMP7 associée à la membrane induite et à l'autogreffe spongieuse ne sont pas encourageants. Plusieurs hypothèses peu-

vent être avancées pour expliquer l'absence d'amélioration espérée. Bien que plusieurs auteurs assurent que les BMP ont un effet ostéo-inductif dépendant de la dose (12, 13), nous ne pouvons pas inférer que les délais de consolidation osseuse dans notre série étaient en relation avec une dose insuffisante de BMP. D'autres facteurs doivent être considérés comme la répartition de la BMP à l'intérieur de la greffe, l'effet éventuel du drainage aspiratif post-opératoire et le manque de rigidité de la stabilisation par un fixateur externe. D'autre part, la présence de la membrane évite la dispersion de la BMP dans les parties molles et concentre la substance à l'intérieur de la greffe osseuse. Par conséquent, on peut présumer l'existence de phénomènes de compétition sur la différenciation ostéoblastique, entre TGF Béta 1 et BMP7, bien que de tels effets aient seulement été mis en évidence entre TGF Béta 1 et BMP2 (14). Le système fermé que représente la membrane pourrait conduire à une trop haute concentration de BMP.

Finalement, nous ne pouvons pas tirer de conclusion définitive de l'effet de la BMP7 sur la consolidation de l'autogreffe osseuse à l'intérieur d'une membrane induite.

Néanmoins, le concept de membrane induite ouvre de nouvelles perspectives :

- en fonction des résultats de notre première série et des études fondamentales, on peut affirmer que la membrane induite se conduit comme une chambre biologique ;
- la membrane induite prévient la résorption de l'os spon-

Figure 2. Pseudarthrose aseptique de l'humérus avec perte de substance sur os radique ; échecs de plusieurs tentatives de consolidation ayant fait appel notamment à des greffons cortico-spongieux et à une greffe de corail.



Figure 2a. Aspect radiographique initial. Figure 2b. Excision osseuse étendue et comblement par une entretoise en ciment. Figures 2c et 2d. Aspect à 6mois après greffe spongieuse massive et changement de matériel d'ostéosynthèse

gieux alors qu'il est bien établi qu'un apport important d'os spongieux placé dans un environnement musculaire richement vascularisé est partiellement ou même parfois totalement résorbé (1, 2, 8) ; la membrane promeut la vascularisation et la corticalisation de l'os spongieux par de nombreux bourgeons vasculaires ;

- enfin, la membrane peut être considérée comme un système de délivrance *in situ* de facteurs ostéo-inducteurs ; la meilleure période pour réaliser la greffe est de l'ordre de 1 mois après la mise en place de l'entretoise en ciment (7).
- Le concept de membrane induite soulève un certain nombre de questions.
- Quelle pourrait être la membrane induite la plus appropriée suivant la nature des entretoises utilisées ? En effet, la membrane induite par un implant lisse comme le ciment n'est pas exactement la même que la membrane induite par un implant rugueux ou texturé. Dans ce dernier cas, la métaplasie pseudosynoviale et l'hyperplasie villieuse sont beaucoup plus développées.
- De nouvelles recherches sont nécessaires pour établir la présence éventuelle d'autres facteurs ostéo-inducteurs produits par la membrane. Dans l'étude de Pélissier et al (7), seule la BMP2 a été détectée par une technique spécifique.
- Quel matériau doit-on placer à l'intérieur du cylindre membranaire pour obtenir la meilleure reconstruction, c'est à dire la plus rapide et la plus solide d'un point de vue mécanique ? L'autogreffe spongieuse fraîche morcelée est probablement le *gold standard* quand elle est prélevée à partir des crêtes iliaques. Dans notre expérience, la greffe osseuse prélevée à partir des 4 crêtes iliaques permet une reconstruction d'une perte de substance diaphysaire tibiale jusqu'à 15-20 cm (3). Aucune complication n'a été notée au site donneur en raison d'une voie d'abord respectant l'innervation sensitive et d'une absence de prélèvement d'os cortical.
- Nous n'avons pas observé de différence sur le taux de complications et le délai de consolidation lorsque l'os spongieux frais était associé à un substitut osseux pour un ratio < 1/3.
- Par conséquent, les deux questions importantes sont : quel est le ratio de substitut osseux que l'on peut accepter sans compromettre la consolidation osseuse et la solidité mécanique ? quel pourrait être le substitut osseux le plus approprié ? En d'autres termes, l'ostéo-inductibilité de la membrane est-elle suffisante pour assumer une reconstruction

osseuse par du substitut osseux isolé ?

- D'autres possibilités de reconstruction pourraient être testées en association avec la membrane préfabriquée :
  - la matrice osseuse déminéralisée a d'importantes propriétés ostéoconduites et ostéoconductrices (15) ;
  - une autre possibilité de reconstruction diaphysaire consiste à prélever les débris osseux obtenus par alésage fémoral, une étude ayant montré que le potentiel ostéoblastique et le taux de cellules vivantes était similaire à celui de la crête iliaque (16, 17).
- La dernière question concerne la stabilisation des segments de membres et les pertes de substance. La plupart de nos cas étaient des pseudarthroses septiques nécessitant plusieurs excisions itératives ; nous avons choisi préférentiellement le fixateur externe maintenu jusqu'à complète consolidation et autorisation de l'appui. Cependant, le fixateur externe ne procure pas la fixation suffisamment rigide qui semble nécessaire pour favoriser l'action des facteurs de croissance et obtenir la fusion de la greffe osseuse. Les cas de consolidation très rapide sont probablement en rapport avec une fixation rigide par plaque. De plus, quand la perte de substance excède 20 cm, il est très difficile de maintenir l'axe du membre avec simplement un fixateur externe. Pour cette raison, nous avons été obligés de réaliser des ostéotomies chez plusieurs patients après la consolidation. Une des solutions est probablement le clou verrouillé actuellement proposé dans le traitement des fractures ouvertes récentes. Mais il soulève d'autres problèmes comme celui de l'ablation du ciment et de la réduction de l'espace nécessaire à une reconstruction massive.

## Conclusion

Nous pensons que le concept de membrane induite est bien établi comme facteur favorisant la reconstruction osseuse ; cependant, de nombreux problèmes restent à résoudre concernant la stabilisation, le type de matériel utilisé pour la reconstruction, l'utilisation de facteurs de croissance et l'association de cellules souches. En définitive, le concept de membrane induite comme chambre biologique pourrait probablement être étendu à d'autres reconstructions tissulaires, notamment les greffes nerveuses.

## Références

1. Hertel L, Gerber A, Schlegel U, Cordey J, Rügsegger P, Rahn BA. Cancellous bone graft for skeletal reconstruction muscular versus periosteal bed. Preliminary results. *Injury* 1994;25 (suppl 1):59-70
2. Weiland AJ, Phillips TW, Randolph MA. Bone graft: a radiological, histological and biomechanical model comparing auto grafts, allografts and free vascularized bone grafts. *Plast Reconstr Surg* 1984;74:368-79.
3. Masquelet AC, Fitoussi F, Bégue T, Muller GP. Reconstruction des os longs par membrane induite et autogreffe spongieuse *Ann Chir Plast Esthet* 2000;45:346-53
4. Masquelet AC. Muscle reconstruction in reconstructive surgery: soft tissue repair and long bone reconstruction *Langenbecks Arch Surg* 2003;388:344-6.
5. Klauke K, Anton C, Knothe U, Ramplodi E, Masquelet AC, Perren SM. Biological implementation of "in situ" induced autologous foreign body membranes in consolidation of massive cancellous bone grafts orthopaedic proceedings. *J Bone Joint Surg* 1993;79B (suppl II):236.
6. Pelissier P, Masquelet AC, Bareille R, Mathoulin-Pelissier S, Amedée J. Induced membrane secrete growth factors including vascular and osteoinductive factors and could stimulate bone regeneration. *J Orthop Res* 2004;22:73-9.
7. Pelissier P, Martin D, Baudet J, Lepreux S, Masquelet AC. Behaviour of cancellous bone graft placed in induced membranes. *Br J Plast Surg* 2002;55:598-600.
8. Cook SD, Wolfe MW, Salkeld SL, Rueger DC. Effect of recombinant human osteogenic Protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates. *J Bone Joint Surg* 1995;77A:734-50.
9. Johnson EE, Vrist MR, Finerman GA. Repair of segmental defects of the tibia with cancellous bone grafts augmented with human bone morphogenetic protein. A preliminary report. *Clin Orthop* 1988;236:249-57.
10. Johnson EE, Vrist AR, Finerman GA. Resistant non unions and partial or complete segmental defects of long bones. Treatment with implants of a composite of human bone morphogenetic protein (BMP) and autolyzed, antigen-extract, allogenic (AAA) bone. *Clin Orthop* 1992;277:229-37.
11. Friedlander GE, Perry CR, Cole JD, et al. Osteogenic Protein-1 (bone morphogenetic Protein-7) in the treatment of tibial non unions *J Bone Joint Surg* 2001;83A(Suppl 1):151-8.
12. Salkeld SL, Patron LP, Barrack RL, Cook SD. The effect of osteogenic Protein-1 on the healing of segmental bone defects treated with autograft or allograft bone. *J Bone Joint Surg* 2001;83A:803-16.
13. Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, et al. Recombinant human bone morphogenetic Protein-2 for treatment of open tibial fractures. *J Bone Joint Surg* 2002;84-A:2123-34.
14. Spinella-Jaegle S, Roman S, Faucheu C, Dunn FW, Rawai S. Opposite effects of bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factor beta 1 on osteoblast differentiation. *Bone* 1998;29:323-30.
15. Perterson B, Whang PJ, Iglesias R, Wang JC, Lieberman JR. Osteoinductivity of commercially available demineralized bone matrix *J Bone J Surg* 2004;86A:2243-50.
16. Tydings JD, Martino LJ, Kircher M, Alfred R, Rozman J. The osteoinductive potential of intra medullary canal bone reamings. *Curr Surg* 1986;43:121-4.
17. Fröcke JPM, Nulend JK, Semeins CM, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ. Viable osteoblastic potential of cortical reamings from intramedullary reaming. *J Orthop Res* 2004;22(6):1271-5.