

Reconstruction osseuse : Comment en est-on arrivé là ?

Bone Reconstruction: How is it come to this?

L Obert, F Loisel, D Lepage, B Lussiez*, P Garbuio

Service d'orthopédie, de traumatologie, de chirurgie plastique, reconstructrice et assistance main - IFR 133 INSERM - CHRU Besançon - Université de Franche Comté.

**IM2S - 11, avenue d'Ostende - 98000 Monaco*

Mots clés

- ◆ Osteogénèse
- ◆ Consolidation osseuse
- ◆ Reconstruction osseuse
- ◆ Membrane induite

Résumé

Au fil du temps et à travers les expériences de chacun, la compréhension des mécanismes de consolidation osseuse a permis de s'approcher d'une vérité. La fixation osseuse stable et le comblement d'un éventuel défaut sont devenus des évidences en cas de non consolidation osseuse. Cependant c'est au prix de nombreux « conflits philosophiques » et controverses qui ont jalonné l'histoire de l'os à reconstruire. Ces oppositions d'humains sont un reflet des outils de chaque époque mais aussi des capacités de chaque individu à observer ou à anticiper. Ces guerres d'écoles « d'avant » peuvent sans doute permettre d'en éviter de nouvelles mais surtout de ne pas répéter des erreurs techniques ou même d'entrevoir du progrès. On peut décrire 2 types d'oppositions : les conflits sur la physiologie de l'ostéogénèse ou de la consolidation et les conflits sur les techniques de réparation. C'est à la lumière des documents du passé ou d'aujourd'hui que l'on trouve les questions et parfois des réponses autour de la thématique de la reconstruction osseuse.

Keywords

- ◆ Osteogenesis
- ◆ Bone healing
- ◆ Bone reconstruction
- ◆ Induced membrane

Abstract

Over time, our accumulated knowledge of the mechanisms of bone healing has allowed us to define proven principles. Stable bone fixation and filling of any defects are obvious requirements in cases of non-union. However, many philosophical conflicts and controversies have punctuated the history of bone reconstruction. These disagreements reflect the tools of each era, but also the ability of individuals to observe and anticipate. The early wars between schools of thought should certainly help us avoid new ones, but also make sure that we avoid the same technical errors, or even help us catch a glimpse of the future. There are two broad controversial topics: the physiology of osteogenesis/bone healing and the techniques used for bone repair. The light of past and recent events allows us to define questions and in some cases find answers related to various bone reconstruction themes.

La fixation osseuse stable et le comblement d'un éventuel défaut sont devenus des évidences en cas de non consolidation. Au fil du temps et à travers les expériences de chacun, la compréhension des mécanismes de consolidation osseuse a permis de s'approcher d'une vérité. Ce fut cependant au prix de nombreuses controverses ou de « conflits philosophiques » qui ont jalonné l'histoire de l'os à reconstruire. Ces oppositions d'humains sont un reflet des outils de chaque époque mais aussi des capacités de chaque individu à observer ou à anticiper. Ces guerres d'écoles « d'avant » peuvent sans doute permettre d'en éviter de nouvelles mais surtout de ne pas répéter des erreurs techniques ou même d'entrevoir du progrès. On peut décrire deux types d'oppositions : les conflits sur la physiologie de l'ostéogénèse ou de la consolidation osseuse et les conflits sur les techniques de réparation. La lecture des documents du passé ou d'aujourd'hui permet de retrouver certaines des grandes questions qui ont occupés les chirurgiens : pourquoi le canal médullaire n'est pas une ar-

tère, quel est le rôle du périoste, comment le prouver, comment l'utiliser, quel type de fixation et quelle fracture ouvrir, faut-il injecter du soufre ou du calcium dans le foyer, quel type d'os pour une greffe (d'animaux, de cadavre, bouilli ...), quel type d'autogreffe pour quel défaut (vascularisé ou non), quelles solutions biologiques (cellules ou facteurs de croissance), quelle préparation cellulaire (centrifugation ou amplification), quelle place pour les transferts de gène et la bioingénierie, la membrane induite est-elle ostéogénique, quel impact de l'ostéoporose et ses traitements sur la consolidation et la fixation... ?

Ainsi, parcourir et rapporter un peu d'histoire de la reconstruction osseuse, et de ses controverses, est à la fois facile et difficile : facile car de nombreux collègues ont parfaitement su, avec style et exhaustivité, rappeler le passé ; difficile car il n'est pas toujours simple de savoir qui dit vrai et si des tâtonnements anciens peuvent nous en éviter de nouveaux. « Ce qui est nouveau est ancien ».

Correspondance :

*Laurent Obert, Service d'orthopédie, de traumatologie, de chirurgie plastique, reconstructrice et assistance main IFR 133 INSERM - CHRU Besançon - Université de Franche Comté.
E-mail : lobert@chu-besancon.fr*

De l'animal à l'homme, de la greffe osseuse hétérologue à la greffe autologue ... depuis quand ? Quels résultats ?

Comme le rappellent Glicenstein (1) et De Boer (2) dans leur historique de la reconstruction osseuse, il semble que la légende du chirurgien hollandais, Job Van Meekren, publiée à Amsterdam en 1668 pour une greffe réalisée en 1663 (3), soit considérée comme vraie. Glicenstein rapporte que le chirurgien aurait greffé un fragment de crâne de chien pour combler un défaut de crâne chez un soldat. Excommunié à la suite de cette greffe d'origine animale, le soldat avait demandé l'ablation de celle-ci qui fut rendue impossible du fait de l'intégration osseuse. Ollier (4) rappelle, dans son ouvrage « Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux » cette aventure (Fig 1) Il la rapporte du dictionnaire en 60 volumes (tome 12 - page 355). Si le fond est semblable, les choses ne sont pas claires : En fait, il semble que la première hétérogreffe osseuse soit survenue plus tôt. En effet, Donati (5), en rapportant l'histoire et les vues conceptuelles sur les greffes osseuses de Vittorio Putti (6), rapporte que l'anthropologue, A Jagharian, chef de l'institut médical d'Erevan en Arménie ait pu examiner deux crânes près du Lac Sevan. En 2000 avant JC, cette région était habitée par un peuple préhistorique connu sous le nom des Khurits. L'anthropologue a remarqué qu'il existait sur le premier crâne une insertion d'un os animal qui avait pu combler un défaut de 7 mm, défaut causé par une blessure. Le patient a pu survivre puisque l'examen du crâne a montré une repousse osseuse autour de l'os greffé. Le second crâne montre des signes de réparation chirurgicale visant à réparer une lésion produite par un instrument tranchant qui avait créé un défaut de 2,5 cm. Ces constatations sont rapportées aussi par Flati (7). On s'aperçoit que grâce aux travaux de Laselve (8), les hétérogreffes ont été proposées depuis longtemps. Dans sa thèse il rapporte dans un effort d'exhaustivité remarquable l'ensemble des « expériences réalisées » (Fig 2). Ollier avait rapporté le cas de Percy qui avait comblé une fracture du tibia avec perte de substance grâce à un morceau d'os de bœuf. Ollier, très critique, ne voyait pas pourquoi « *on n'eût pas fait profiter le blessé d'un morceau d'os qu'un amputé eut volontiers abandonné* ». Les taux de réussite de ces hétérogreffes étaient bas et elles furent progressivement abandonnées. Si l'on se tourne vers les autogreffes et les allogreffes, De Boer (2) et Glicenstein (1) s'accordent pour dire que la première autogreffe aurait été réalisée par Von Walter en 1820 (9), qui avait repositionné un fragment de crâne chez un patient. En fait, c'est Macewen (10) en Ecosse qui réalisa en 1880 la première greffe osseuse comme on l'entend, en utilisant une allogreffe issue d'un tibia d'un enfant pour reconstruire une pseudarthrose septique de l'humérus. En 1875, Hardie (11) avait utilisé la peau et les os d'un cinquième doigt pour reconstruire le nez. En 1916 Laselve (8) avait répertorié les cas de greffes osseuses homologues et autologues (Fig 3 et 4). Les techniques de reconstruction osseuse ne seraient alors plus jamais les mêmes.

Les mystères de la vascularisation osseuse

La connaissance de la physiologie vasculaire intra-osseuse est difficile à extrapoler à l'échelle du patient. Les problèmes rencontrés, mais surtout les outils utilisés, tant pour réparer que pour évaluer la greffe osseuse, n'ont pas encore permis d'impacter encore une fois à l'échelle du patient et du chirurgien les connaissances ou les méconnaissances de la vascularisation osseuse. Comme le rappelle Carriou (12), en citant Visketley qui écrivait, en 1873 « *Il n'y a pas de lymphatiques dans l'os ; ils n'apparaissent qu'à la surface du périoste* ». Montgomery (13) écrivait, 15 ans plus tard, que l'os cortical

Ces tentatives de Percy ne sont pas les seules que l'histoire de la science ait eu à enregistrer. Il y a d'abord le fait qui est relaté par Job à Meckrem, et qui remonte à 1670. Nous n'hésitons pas à le traiter de fable ; nous le rapportons cependant à titre de renseignement curieux, car il démontre au moins l'ancienneté de l'idée.

« Un ecclésiastique, nommé Krauwinkel, racontait, du temps de Job à Meckrem (*Obs. medico-chirurg.*, p. 7), qu'étant en Russie, un ingénieur de cette nation reçut d'un Tartare un coup de sabre à la tête, lequel lui enleva une assez grande étendue du cuir chevelu et la portion osseuse correspondante, qui restèrent perdues sur le champ de bataille. Le chirurgien, pour boucher l'ouverture du crâne, détacha de celui d'un chien, tué à cet effet, une pièce d'os de mêmes forme et dimension que celle qui manquait, et l'arrangea si bien, que le blessé fut parfaitement guéri. Mais notre gentilhomme, dans l'excès de sa joie, raconta de quelle manière il avait obtenu sa guérison, et bientôt les foudres de l'Église furent lancées contre lui. Il fallut, pour rentrer dans la communion des fidèles, qu'il se fit retrancher l'immonde dépouille du chien, quoique solidement consolidée, et qu'il se soumit à un traitement plus conforme au caractère de chrétien (1). »

Figure 1. Ce qu'écrivit Ollier à propos de la légende de Job Van Marken.

présentait un système lymphatique. Comme le rappelle Tondevold la pression sanguine intramédullaire reste constante tant que la systolique est supérieure à 80 mm de mercure (19). Par ailleurs, si l'acidose et l'hypoxie sont à l'origine d'une vasodilatation, l'hypoxie peut aussi être suivie d'une vasoconstriction. Comme l'a rappelé Carriou, plusieurs théories se sont opposées concernant le rôle de la vascularisation dans l'ostéogénèse : De la théorie vasculaire humorale proposée par Haller en 1763 qui s'est opposée à la théorie périostique proposée en 1742 par Duhamel De Montceau à la théorie ostéoblastique proposée par Goodsir en 1845, on ne peut plus oublier que pour « faire de l'os », il faut de l'os, du périoste et que ces éléments soient vascularisés, ce qui, comme le rappelle Carriou, constitue un transplant d'os libre vascularisé. Aujourd'hui, il est acquis que la reconstruction osseuse ne peut se faire qu'avec des éléments de vascularisation et donc d'oxygénation. Déjà au XIXe siècle, la compréhension et l'analyse de la vascularisation faisaient débat. Longtemps cités, Leriche et Policard (13) expliquaient que la formation d'os nouveau était due à une surcharge locale en calcium entraînée par la résorption d'un éventuel greffon, l'os bouilli ne donnant pas d'ostéogénèse parce que le traitement qu'il avait subi l'altérait au point d'empêcher la résorption de s'y installer. Cette interprétation qui a connu son heure de succès a été balayée par des essais de nombreux autres auteurs. Petit à petit, l'ostéogénèse et la constitution d'os nouveau ont été rapportées soit au cartilage de conjugaison, soit au périoste ou surtout à la moelle. Comme l'a rappelé Lacroix (16), la moelle osseuse demeure l'autre élément avec le périoste permettant la fabrication d'os. Mais très tôt Velpeau (17), dans son manuel d'anatomie chirurgicale, posait aussi une question qui a pu perturber longtemps les esprits : « *existe-t-il une membrane médullaire au niveau de l'os* ». S'il en existe une, on pourrait considérer la diaphyse comme un énorme vaisseau, un peu particulier c'est vrai. S'il n'en existe pas, l'os n'en serait pas un. Si Bichat, Blecand et Blandin, la plupart des Anatomistes du XVIIIe siècle considéraient qu'il existait une membrane médullaire, Gosselin et Regnault rappelaient : « *la membrane médullaire décrite avec tant de soin par les anatomistes a échappé à toutes nos investigations. Les doutes que Ruysch avait avancé sur son existence sont devenus pour nous une certitude et nous n'hésitons pas à rejeter cette membrane du moment où nous ne la voyons pas à l'oeil nu, où le microscope n'en montre pas les éléments et où la chimie ne fait pas trouver de matière gélatineuse* ». Même si l'idée qu'on pouvait se faire du canal médullaire comme étant un vaisseau énormément agrandi dans le but d'allier solidité et légèreté était séduisante, à partir du mo-

20	Fémur de chien.	Donato de Francesco.	Garçon	9	Tibia.	Osteomyélite ancienne (c. d.).	Extraction du greffon.
21	Fémur lapin.	Mac Gill.	Homme	20	Radius.		Consolidation.
22	Tibia mouton.	Moty.	Homme	21	Tibia.		Expulsion des greffons
23	Tibia Lrebis.	—	Homme	24	Fémur gauche.		Pas de consolidation.
24	Humérus de chien.	Patterson.	Homme	43	2 os avant-bras.		Cubitus solide, mais extraction du greffon du radius
25	Gr. multiples : tibia et péroné nouveau-né et 2 mêmes os de chevreau.	Poncet.	?	11	Tibia.	Osteomyélite (c. d.).	Tibia reconstituée ; mais plus court.
26	Tibia de veau.	Tomita.	Homme	21	Jambe.	Eclat d'obus (c. d.).	Guérison.
27	Fémur lapin.	—	Homme	?	Humérus droit.	Eclat d'obus (c. d.).	Consolidation.
28	Humérus fœtus.	Ansuetz.	?	?	Fémur.	Osteomyélite (c. d.).	Pas de consolidation.
29	Péroné d'amputé.	Barker.	Homme	40	Jambe.		Pas de consolidation.
30	Tibia d'amputé.	Barth.	Homme	16	Jambe.	Ecrasement (c. d.).	Pas de consolidation.
31	Tibia d'amputé.	Grosse.	Fille	10	Tibia.		Consolidation.
32	Tibias incurvés d'enfants.	Mac Ewen.	Garçon	3	Humérus.	Osteomyélite (c. d.).	Guérison.
33	Phalange gros orteil, femme amputée.	Poncet.	Homme	19	Jambe.		Pas de consolidation.
34	Radius enfant mort.	Ranzi.	Garçon	5	Radius droit.	Osteomyélite (c. d.).	Consolidation.
	Tibia bouilli d'amputé.	Streissler.	Homme	17	Jambe.	Ecrasement (c. d.).	Gangrène, élimination du greffon.

Figure 2. Tableau tiré de la thèse de La Selve rapportant les greffes osseuses hétérologues.

Figure 3. Tableau tiré de la thèse de La Selve rapportant les greffes osseuses homologues.

NUMÉROS	PROCÉDÉS EMPLOYÉS	OBSERVATEURS	SEX	ÂGE	LIEU DE LA PSEUDARTHROSE	CAUSE PRÉDISPOSANTE (c. p.) OU DETERMINANTE (c. d.)	TRAITEMENTS ANTERIEURS	RÉSULTATS
36	Gref. homoplastique. Péroné amputé.	Stoukkey.	?	23	Tibia.			Consolidation.
37	2 ^{me} métatarsien même côté.	Barker.	Homme	34	Tibia.			Consolidation lente
38	Fragment tibia.	Hoffmann.	Homme	30	Humérus.			Consolidation, mais récidive postérieure.
39	—	—	Homme	20	Jambe.			Consolidation.
40	—	—	Homme	13	Jambe.			Consolidation.
41	—	—	Homme	38	Jambe.			Consolidation, mais élimination du greffon.
42	Péroné sans périoste.	Stoukkey.	Homme	32	Humérus.	Coup de feu (c. d.).	Résection (échec).	Consolidation.
43	Tibia —	—	Homme	26	Humérus.			Consolidation.
44	Lambeau ostéo-cutané.	—	Homme	38	Jambe.			Consolidation.
45	Fragment périoste tibia.	—	Homme	65	Tibia gauche.		Résection.	Consolidation.
46	Greffon tibial périosté.	—	Homme	17	Fémur gauche.		Suture sans succès.	Consolidation incomplète.
47	2 greffes (tibia, péroné).	—	Homme	23	Fémur droit.		Gref. tibial sans succès	Consolidation.
48	Fragment tibial périosté.	—	Homme	62	Humérus droit.		Résection et suture sans succès.	Pas de consolidation.
49	Gref. ostéo-périosté tibia.	Von Brahmnn.	Homme	23	Humérus.	Fracture suppurée (c. d.).		Consolidation.
50	—	Brentano.	Homme	25	Humérus gauche.		3 tentatives d'avivement et de suture sans succès.	Consolidation imparfaite.
51	—	Charbonnel et Parcellier.	Homme	?	Jambe.	Fracture suppurée (c. d.).	Grand fixateur de Lambotte.	Consolidation.
52	—	Codivilla	Homme	6	Humérus.			Consolidation.
53	Bord extér. omoplate.	—	?	?	Humérus.			Consolidation.
54	Gref. osteopériosté tibia.	Coennen.	Femme	51	Tibia gauche.	Par écrasement (c. d.).		Consolidation partielle.
55	—	Dardanelli.	Homme	19	Jambe.		Implantation de chevilles d'ivoire sans succès.	Consolidation.

Figure 4. Tableau tiré de la thèse de La Selve rapportant les greffes osseuses autologues.

56	—	Delagenière.	Homme	36	Radius.			Consolidation.
57	Gref. ostéo-périosté et suture au fil d'argent.	Hashimoto.	Soldat	21	Humérus droit.	Par coup de feu (c. d.).	Esquillotomie.	Consolidation.
58	2 greffes.	—	Soldat	?	Jambe droite.	Par obus (c. d.).		Consolidation incomplète.
59	—	—	Soldat	?	Humérus gauche.	Par coup de feu (c. d.).	Avivement des fragments stase veineuse et méthode de Bier, sans succès.	Consolidation incomplète.
60	Suture et greffe.	—	Soldat	?	Humérus gauche.	Par obus (c. d.).	Esquillotomie.	Pas de consolidation.
61	Suture à la soie et greffe.	—	Soldat	?	Humérus droit.	Par shrapnell (c. d.).	Esquillotomie.	Elimination de la soie ; Pas de consolidation.
62	Gref. tibiale.	Heidenhain.	Enfant	?	Tibia.	Osteomyélite (c. d.).		Consolidation, malgré élimination séquestre.
63	Greffes et suture osseuse.	Imbert et Dugas.	Homme	?	Radius.		1 ^{re} réduction sanglante (agrafe) ; 2 ^e greffe cubitale.	Consolidation après la 3 ^e intervention.
64	Gref. ostéo-périostiq.	Lambotte.	Garçon	8	Tibia.	Osteomyélite (c. d.).		Consolidation.
65	2 greffes ostéo-périostiq.	—	Garçon	4	Jambe.	Ecrasement (c. d.).	Gref. de 2 lambeaux périost.	Consolidation après la 2 ^e greffe.
66	—	Von Mangoldt.	Garçon	8	Tibia.		Ablation d'un séquestre.	Consolidation partielle.
67	—	Partsch.	?	?	Tibia.	Elimination du séquestre tibial (c. p.).		Guérison, malgré élimination du greffon.
68	—	Ranzi.	Homme	39	Radius gauche.		Suture ancienne, cubitus seul consolidé.	Consolidation.
69	—	Rebentisch.	Femme	45	Jambe droite.		Ablation d'une partie du fragment supérieur.	Consolidation.
70	Lambeau de périoste, suture.	Brade.	Homme	13	Tibia.	Osteomyélite ancienne (c. d.).		Consolidation.
71	Gref. pédiculée costale.	Bardenheuer.	Homme	52	Bras droit.	Ecrasement (c. d.).	Suture.	Consolidation.
72	Gref. pédiculée tibiale.	Codivilla.	?	?	Tibia.	Osteomyélite (c. d.).		Consolidation lente.
73	Gref. pédiculée tibiale.	Coennen.	Homme	15	Jambe gauche.		Suture, stase, frottements sans succès.	Consolidation avec raccourcissement.
74	—	Nové-Josserand.	Garçon	8	Tibia droit.	Osteomyélite (c. d.).		Consolidation lente et partielle.

Ossification et/ou chondrification par injection d'extraits osseux			
Expérimentateurs	Animal	Expériences positives	%
Levander (1938).	Lapin	14/ 60	
Annersten (1940)	—	45/232	
Bertelsen (1944).	—	29/ 60	
Hartley, Tans et Schneider (1949)	—	3/ 11	
Willestaedt, Levander et Hult (1949)	—	137/456	
Roth (1950).	—	5/ 8	
Scalfi et Nascimbene (1950)	—	7/ 30	
Wachsmuth (1950)	—	44/ 72	
		284/929	32,7
Wachsmuth (1950)	Cobaye	10/ 26	
	Total	294/955	32,4

Figure 5. Tableau tiré de l'article de Danis rapportant les ossifications obtenues en utilisant des extraits osseux.

Résultats, chez le rat, des implants de sureau imprégnés d'extrait de moelle de veau		
	Implants	
	oculaires	sous-cutanés
Extrait alcoolique acide	0 sur 11	0 sur 16
Extrait alcoolique acide neutralisé		0 sur 6
Extrait alcoolique acide + triphosphate d'adénosine	0 sur 11	0 sur 5
Extrait alcoolique acide dans l'eucérine + pulpe musculaire.	0 sur 3	
Extrait alcoolique acide neutralisé dans l'eucérine + pulpe musculaire	0 sur 4	
Extrait alcoolique acide dans du sang coagulé à chaud.	0 sur 6	
Extrait alcoolique acide dans du plasma coagulé à chaud.	0 sur 6	
Extrait étheré dans du plasma coagulé à chaud	0 sur 6	
	0 sur 47	0 sur 27
Au total	0 rat sur 74	

Figure 6. Tableau tiré de l'article de Danis rapportant l'absence d'ossification en cas d'utilisation de moelle osseuse avec du sureau.

Ossification par irritation mécanique (écrasement musculaire)			
Haga et Fujimura	(1903)	Lapin	+
Goto	(1914)	—	+
von Seemen	(1929)	—	2/4
Ossification par irritation physique aux rayons X			
Engelstadt	(1934)	Lapin	15/28 poumons irradiés.
Ossification par irritation chimique			
Harvey	(1907)	Lapin	5/10 NO ₃ Ag ou SO ₄ Cu sur aorte.
Goto	(1914)	—	+ I.M. CaCl ₂ 1 %.
Wesseli	(1915)	—	+ I.M. Acides biliaires.
Imai	(1930)	—	12/26 Ac. formique dans humeur vitrée.
Severi	(1933)	—	5/15 Inj. répétées quinine I.M.
Annersten	(1940)	—	2/33 I.M. Alcool 40° + CaCl ₂ + PO ₄ Na ₂ H.
Zarapico Romero et Martin			
Lagos	(1946)	—	7/80 Alcool 40° I.M.
Heinen, Dabbs, Mason	(1949)	—	23/37 Alcool 40° (triceps).
		—	12/40 Alcool 40° (quadriceps).
		—	2/37 CaCl ₂ 2 % (triceps).
		—	7/39 CaCl ₂ 2 % (quadriceps).
Hartley, Tanz	(1951)	—	2/27 Alcool 50° I.M.
Engfeld, Engström	(1954)	—	2/4 Alcool 40° I.M.
			74/328 (22,5 %).

Figure 7. Tableau tiré de l'article de Danis rapportant les ossifications obtenues avec divers procédés d'irritation mécanique.

ment où la membrane médullaire n'existe pas, il sera difficile de lui attribuer la formation du cal et sa responsabilité dans la survenue d'ostéite. Dans la continuité de ces questionnements, des travaux récents ont montré que certaines cellules souches mésenchymateuses peuvent présenter un phénotype ostéoblastique et vasculaire. Aujourd'hui une des questions qui plane autour de la vascularisation est le concept de nécrose. Bien souvent, grand nombre d'entre nous envisageons des greffons vascularisés parce qu'il existe une ostéonécrose (Maladie de Kienböck, ostéonécrose de la tête fémorale,

pseudarthrose du scaphoïde avec « nécrose du pôle proximal » ...) le greffon vascularisé permettant « d'amener la vie ». Cependant, dans ces situations, si la zone définie comme nécrotique (aspect IRM), c'est à dire de tissu mort, l'est vraiment il est impossible que celui-ci « ressuscite ». Il faudrait donc théoriquement l'enlever, ce qui n'est pas forcément fait, voire jamais réalisé. Ainsi donc, les IRM injectées qui nous montrent la capacité ou non du produit à atteindre des territoires osseux restent un élément bien insuffisant pour décider que l'os est mort ou non. En effet, il est possible que cette capacité du produit d'injection à traverser les tissus osseux puisse évoluer dans le temps. De nombreuses questions semblent encore sans réponse.

L'ostéogénine existe-elle ?

C'est le titre d'un article publié en 1956 Danis qui écrivait : « Divers expérimentateurs ont préparé des extraits osseux qui seraient doués de la propriété de faire naître de l'os ou du cartilage nouveau au point d'injection cela en plein tissu mou et à distance du squelette. Ces extraits, selon la théorie de l'induction, renfermeraient une substance active qui agirait sur le tissu conjonctif jeune en le transformant par métaplasie en os ou en cartilage. L'inducteur dénommé ostéogénine n'est pas isolé à ce jour ». En 1912, Bachkirzew soutenu par Nageotte en 1918 mais aussi par Leriche et Policard en 1926, soutenait que les tissus conjonctifs pourraient se métaplasier en os sous l'influence d'une irritation spéciale (18). En 1938 Levander (19) prouvait qu'un extrait alcoolique d'os injecté dans le muscle de lapin entraînait dans 14 cas sur 60 de l'os ou du cartilage sans que l'alcool seul ou le tissu conjonctif ne génère quoi que ce soit. Ainsi Levander s'approchait un peu plus de la définition de cette irritation. Annersten en 1940 (20), en reprenant le travail de Levander, montrait que des extraits homologues ou des extraits hétérologues permettaient d'obtenir les mêmes résultats : il était possible d'obtenir de l'os ou du cartilage en situation ectopique en injectant des extraits d'os dans 20 % des cas.

En 1945, Lacroix (21) semble toucher au but. En effet un extrait alcoolique de cartilage épiphysaire de lapin nouveau-né injecté dans le muscle d'un autre lapin fait apparaître au bout de 6 semaines un os d'aspect caractéristique dont le centre est occupé par de la moelle hématopoïétique. Lacroix estime que l'alcool se serait chargé d'une substance capable de donner naissance à l'os au sein d'un tissu conjonctif jeune. Lacroix baptise du nom d'ostéogénine cette substance hypotétique et malgré l'apparition de nombreux travaux dans le même sens, Danis s'engage sur une autre voie. Il défend l'idée que l'irritation chimique ou physique aspécifique suffirait à susciter une chondrification ou une ossification hétérotopique. Il rapporte tous les cas de réussite et d'échec dans une revue de la littérature (Fig 5 à 7). Il échoue en utilisant de la moelle osseuse de veau (et pas de l'os entier) avec de nombreux biais. Il écrit alors : « il devient inutile de garder l'hypothèse de l'ostéogénine puisque nous pouvons expliquer l'activité des extraits par leur seul pouvoir irritant sur les tissus dans lesquels on les injecte ».

Pourquoi en 1956 Danis doute ? Car il ignore que c'est dans l'os cortical que se trouvent les BMP. Ainsi outre les capacités d'extraction difficilement reproductibles, l'ostéogénine semble bien être la « Bone Morphogenetic Protein » que découvrira plus tard Urist. Cet auteur a très tôt travaillé sur les œstrogènes et la régulation du calcium dans la fabrication des œufs par les oiseaux, et s'est intéressé aux travaux de Leriche et Policard sur le jus lapidifique (the juice of stone making). Urist publie les principes de la formation osseuse par auto-induction (22). A l'époque la communauté scientifique reste sceptique comme l'était Danis. Il décrit pourtant les principes de l'induction osseuse à son tour après Leriche et Policard et le jus lapidifique, et après Lacroix et l'ostéogénine. Il nomme

cette substance BMP (bone morphogenetic protein). La communauté scientifique restera sceptique jusqu'en 1988, date à laquelle les BMP's sont clonées et purifiées. La théorie d'induction osseuse défendue dès 1912 par Bachkirzew et Petrov s'avérait exacte presque 100 ans plus tard (18). Ces facteurs de croissance allaient devenir des outils supplémentaires pour régler certains problèmes de défaut osseux ou de pseudarthroses résistantes.

Pseudarthrose - quels traitements ?

Heim a décrit avec une grande finesse l'histoire de la chirurgie des pseudarthroses et il faut lire l'article publié dans Acta Orthopédica Belgica en 1998 (23). « *C'est d'abord les pseudarthroses hypermobiles qui forcèrent la main du chirurgien, car l'invalidité qu'elles entretenaient excluait le patient d'une vie normale* ».

Comme le rappelle Heim 2 théories s'opposent au 18^{ème} siècle (23) : l'irritation avec redressement et immobilisation ou la résection de la zone de pseudarthrose avec fixation interne. L'irritation locale avec redressement forcé et immobilisation longue est défendue par Hunter. L'irritation pouvait être contemporaine d'une réduction violente. Le curetage percutané, la cautérisation ou les avivements chimiques avec l'hydroxide de potassium furent les principales façons d'irriter le foyer. Mais à l'époque « l'irritation » en ouvrant le foyer mettait grandement la vie du malade en danger. En 1802, Physik décrit un procédé appelé « Seton » dérivé de l'italien seta (soie) qui sera très utilisé aux Etats Unis. Heim en rappelle le principe : une lancette effilée était passée à travers la pseudarthrose perforant le membre de l'autre côté à la manière d'une aiguille de Réverdin, une mèche de fils textile était attachée au seton et ce textile était abandonné dans la pseudarthrose provoquant une infection et donc une hypervascularisation (23). Les pseudarthroses pouvaient consolider par ce procédé quand il était associé à une immobilisation. Il est à remarquer que les pseudarthroses septiques présentent un des principaux facteurs pour consolider : l'hypervascularisation. La résection et la fixation interne furent défendues par Dupuytren. Il considérait la pseudarthrose comme une tumeur et traita une pseudarthrose de la mandibule en 1918 en immobilisant les fragments par un fils de platine autour des dents après excision de la zone de non consolidation. Cette fixation dépendait du rapprochement parfois difficile des 2 fragments. Kerny-Rogers publia en 1927 trois cas de pseudarthrose où les fragments avaient été réséqués et fixés par un fils d'argent (23). En 1838, Flaubert, (père de l'écrivain, élève de Dupuytren), pratiqua 2 interventions identiques pour pseudarthrose rapportées dans la thèse de Laloy (24) : résection et fixation par fils métallique. Au 19^{ème} siècle apparaissent aussi les prémices du fixateur externe avec ses crochets de Malgaigne et la théorie de la fixation mécanique, externe ou interne se répand. Hartshorn publie la 1^{ère} monographie sur les pseudarthroses en rapportant tous les cas de pseudarthrose répertoriés. Sur 86 pseudarthroses, il existait alors 27 cas de pseudarthrose de l'humérus. Le 19^{ème} siècle se poursuit et comme le rapporte Heim : « *l'anesthésie, l'antiseptie et le plâtre vont révolutionner les traitements des pseudarthroses* ». En parallèle, le traitement des fractures, ouvertes ou non, évolue lui aussi vers la fixation mécanique plutôt interne. La 1^{ère} plaque pour fixer une fracture présentée par Hansmann en 1886 pousse son concepteur à émigrer d'Allemagne en Argentine tant l'accueil fut froid et agressif (23). Alsted rapporte un exemplaire de cette plaque au John Hopkins Hospital. Au même congrès de la société Allemande de Chirurgie en 1886, Biersher présenta 5 cas de réduction avec fixation endo-médullaire par des chevilles en ivoire.

Peu à peu les techniques de fixation allaient se moderniser et aujourd'hui encore, la controverse existe autour de la fracture ouverte de jambe, faut-il la couvrir en urgence et éviter les débridements et les parages itératifs où faut-il au con-

traire débrider et parer en laissant exposer un foyer pour ne le couvrir que quand celui-ci semble tout à fait capable d'accueillir un lambeau ? Le problème de la fixation est réglé, on ne voit plus dans les congrès les croisades de plaques ou de clous. La bonne fixation est celle qui permet à l'os de consolider, en permettant d'avoir un impact fonctionnel pour le patient. La fixation endo-médullaire verrouillée a fait son chemin sur les os porteurs et permet grâce à l'alésage qui libère des facteurs de croissance d'obtenir une consolidation dans un grand nombre de cas sans défaut osseux.

Des substituts osseux à la régénération du périoste

Les orthopédistes ou les lecteurs pressés ont cru, un instant, avec l'arrivée sur le marché des matériaux ostéoconducteurs (substituts osseux à base d'hydroxyapatite) ou ostéoinducteurs que le problème des pseudarthroses diaphysaires était réglé. En effet, ils ont extrapolé les études animales, à leurs futurs patients. Ces études animales montraient presque toujours de bons résultats de ces matériaux. 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. Ainsi si ces matériaux sont « bioactifs » et ont un effet à l'échelle cellulaire, il n'est pas toujours aisé de voir leurs effets à l'échelle humaine. Les substituts osseux ostéoconducteurs ne font pas mieux que l'autogreffe mais évitent la iatrogénie du prélèvement. Les ostéoinducteurs (bone morphogenetic protein), molécules chères, n'ont pas réussi à emporter la décision et leur utilisation en clinique reste finalement anecdotique (25), l'absence de registre n'ayant pas favorisé leur utilisation raisonnée.

Mais plus que ces substituts osseux, c'est la technique de la membrane induite (dite de Masquelet) qui a véritablement révolutionné la prise en charge des grands défauts osseux post traumatiques septiques ou carcinologiques (26). La iatrogénie des greffons vascularisés et la difficulté d'extrapoler là encore au patient la performance technique du chirurgien ont progressivement poussé les chirurgiens à se tourner vers la technique de la membrane induite.

La technique de la membrane induite imaginée et popularisée par AC Masquelet et l'équipe de Bobigny constitue une véritable révolution dans la chirurgie de reconstruction des défauts osseux où seules les allogreffes et/ou les greffes vascularisées étaient possibles. Cette technique va permettre une reconstruction osseuse sans microchirurgie, en urgence ou en secondaire, en milieu septique ou en cas de défaut osseux massif (jusqu'à 30 cm), au membre inférieur comme au membre thoracique. La simplicité de cette technique facile à réaliser et à transmettre contraste avec la complexité des problèmes qu'elle peut résoudre. Son seul défaut : il faut 2 opérations. Mais en quoi consiste-telle ? Réaliser une technique de Masquelet ou de membrane induite consiste à combler un défaut osseux par une entretoise de ciment à prothèse, un spacer cylindrique façonné à la main et adapté parfaitement au défaut. Dans tous les cas une ostéosynthèse adaptée à l'os et à la situation (clou, plaque, les 2, fixateur externe ...) sera associée à une couverture des parties molles par lambeau. Deux mois ou plus après, ce cylindre de ciment est recouvert d'une membrane à corps étranger. Si on réalise l'ablation du ciment en conservant la membrane on obtient une chambre qui peut être comblée par de l'os. La grande originalité de cette technique est que lors de cette phase de greffe osseuse, de l'os spongieux seul (plus facile à prélever) peut être apporté. Il faut savoir qu'en cas de défaut osseux les solutions sont maintenant mieux codifiées : si le défaut est < 1cm seul de l'os spongieux peut être apporté ; si ce défaut

se situe entre 1 et 3 cm il faut apporter un greffon cortico-spongieux, le greffon spongieux pur étant dans ces dimensions voué à la disparition par lyse ; si le greffon dépasse 5 cm il faut déjà discuter des solutions type greffons vascularisés (avec ses aléas techniques et sa durée opératoire) ou allogreffes (avec son risque infectieux et ses fractures à moyen terme) selon les situations. C'est dans ces circonstances que la technique de la membrane induite apporte un réel intérêt. C'est après l'expérience clinique de l'équipe de Bobigny sur des cas compassionnels où l'alternative était l'amputation, que sont arrivés les travaux fondamentaux sur l'animal expliquant à postériori les propriétés de la membrane et les résultats sur l'ostéogénèse. Pélissier, le premier, a démontré expérimentalement l'importance biologique de cette membrane en montrant qu'elle sécrétait des facteurs ostéogéniques ou impliqués dans l'ostéogénèse : VEGF, TGF Béta 1 et de BMP 2 (27). Cette membrane avait été créée grâce à la mise en place en sous musculaire d'un spacer en ciment de 5 cm sur 1 cm chez le lapin. Le taux de sécrétion de BMP 2 était retrouvé maximal à 4 semaines ; lors de l'analyse de cette membrane à plusieurs périodes, Pélissier a démontré qu'à deux semaines la membrane possédait les caractéristiques d'une membrane à corps étranger : grand nombre de cellules multinucléées, épithélium interne équivalent à une membrane synoviale. Cette membrane était richement vascularisée puisque de nombreux capillaires étaient retrouvés. A 4 et 6 semaines, il existait un aspect identique ; la différence était seulement la diminution de l'œdème avec une partie extérieure qui s'organisait parallèlement à la structure du corps étranger en l'occurrence le ciment. Pélissier a montré qu'en présence d'un broyat cellulaire, il existait une prolifération cellulaire et une différenciation cellulaire dans la lignée osseuse qu'il expliquait par la présence dans la membrane de VEGF, de TGF bêta 1 et de BMP 2. Plus récemment, Viateau a confirmé les travaux de Pélissier et ceux de Masquelet grâce à un modèle animal de perte de substance osseuse diaphysaire chez la brebis comblée par un spacer en ciment (28). Depuis, plusieurs travaux ont montré la fiabilité de cette technique où le patient « fabrique » finalement un nouveau périoste. Et en parallèle de nombreux travaux biologiques ont démontré les propriétés de cette membrane induite qui est en fait un néo périoste (29,30). Nous rentrons dans une nouvelle ère où le concept de médecine régénérative prend tout son sens.

Conclusion

Les questions du passé n'ont pas toujours trouvé les réponses au présent. La connaissance de la biologie de la consolidation et de la reconstruction osseuse par greffon en général permet aujourd'hui d'améliorer des situations insolubles voici quelques décennies. Les intuitions de nos prédécesseurs sont instructives ; il faut s'en doute s'en imprégner ... bien souvent la solution qu'ils imaginaient n'était pas loin.

Discussion en séance

Question de D Mainard

Où en est l'ingénierie tissulaire, les facteurs de croissance et la thérapie génique ?

Réponse

Actuellement, en cas de perte de substance osseuse, l'autogreffe vascularisée ou non, les allogreffes accompagnant les prothèses restent le moyen, heureusement ou malheureusement, le plus sûr et le plus employé pour combler un défaut osseux.

L'ingénierie tissulaire fait de grands progrès au niveau animal mais n'est pas extrapolable à l'échelle de nos patients.

Les facteurs de croissance étaient en avance sur les cellules souches voici dix ans encore mais ils ont disparu quasiment du

paysage industriel et donc de l'arsenal thérapeutique des cliniciens.

La thérapie génique, comme l'ingénierie tissulaire, réalise de grands progrès ... chez l'animal ; de nombreux problèmes ne sont encore pas résolus et c'est pour ça qu'encore une fois les défauts osseux restent aujourd'hui solutionnés par une greffe osseuse

Question de L Sedel

Quel est le rôle du corail ?

Réponse

Utilisé voici plus de dix ans surtout au niveau du rachis cervical comme substitut osseux ostéoconducteur, le corail a malheureusement été accompagné de complications septiques ou pseudo-septiques lors de son utilisation en clinique ; néanmoins, ce substitut osseux présente probablement le plus fort mimétisme structurel vis-à-vis de l'os et les différentes études morphologiques de sa porosité, de la taille de ses pores, en font un substitut osseux idéal.

Cependant, sa vitesse de résorption mal contrôlable et mal contrôlée, entraîne une disparition de ce support avant que l'os n'ait réussi à apparaître ; parfois à l'inverse, il tarde à disparaître.

Par ailleurs les processus de nettoyage utilisés voici de nombreuses années, n'arrivaient pas à faire disparaître l'ensemble des particules vivantes et étaient sans doute à l'origine des complications vues en cliniques. En France, les orthopédistes martiniquais se sont longtemps intéressés à ce substitut osseux et Hervé PETITE continue à l'utiliser dans ses programmes de recherche sur les cellules souches.

Questions de C Court

1-Quel est le rôle des PRP ?

2-Pourquoi les BMP 7 et 2 ont-elles disparu ?

Réponse 1

Il est logique d'utiliser les plasmas riches en plaquettes (PRP) au vu de l'existence de nombreux facteurs de cicatrisation contenus dans les plaquettes.

Néanmoins, tant pour les parties molles que pour l'os, tant pour des lésions avec que sans défaut de l'ensemble de ces tissus, les plasmas riches en plaquettes ont des résultats décevants, imprévisibles et le niveau d'épreuve n'est pas en leur faveur.

En effet, au fil des années, la concentration idéale des plaquettes a beaucoup varié, les machines permettant d'obtenir ces concentrations, se sont multipliées mais, et il est toujours difficile de savoir si ces outils sont bénéfiques au patient. Les travaux qui montrent une utilité des PRP chez l'animal ou dans des modèles de reconstruction osseuse sont ceux où il faut associer des PRP à une autogreffe.

Réponse 2

Il est bien difficile de savoir et de comprendre pourquoi les industriels qui commercialisaient ces produits ne le font plus. La BMP 7 (Bone Morphogenic Protein 7) n'est plus disponible, la BMP 2 l'est encore mais actuellement en pratique quotidienne, il est très difficile d'obtenir ces facteurs de croissance ostéogéniques qui avaient montré dans les modèles animaux, des performances parfois étonnantes en terme de reconstruction osseuse.

Ces performances ont été suivies d'un résultat modeste à l'échelle des patients mais qui semblaient contrecarrer l'effet du tabac avec des consolidations osseuses en situation défavorable et des défauts minimes qui se comblaient.

Question de W Skalli

Quel est le rôle du Titane poreux ?

Question de D Poitout

Quels sont les résultats du Titane poreux ?

Réponse

Le titane poreux permet d'allier les avantages des substituts osseux résorbables poreux (puisque'il existe une porosité) et

ceux d'un matériau résistant, ce que ne sont pas les substituts en céramique biphasés. Cependant, sa difficulté d'ablation en cas de colonisation, puisque celle-ci est recherchée et obtenu, est complexe.

Actuellement, si des cotyles, des embases prothétiques de genoux et d'épaules existent, un grand recul et de grandes séries manquent, il n'est pas encore possible d'extrapoler théoriquement ce matériau génial à nos patients et aux complications iatrogènes éventuelles.

Néanmoins, l'usinage de différentes formes, vis, cylindres, embases de prothèses, permet d'imaginer une application plus importante dans les années à venir, son ablation reste problématique en cas d'infection et d'intégration importante.

Références

1. Glicenstein J. Histoire de la reconstruction osseuse. *Ann Chir Plast Esthet* 2000;45:191-200.
2. De Boer HH. The history of bone grafts. *Clin Orthop*. 1988;226:292-8.
3. Van Meekren J. Heel en geneeskunstige aan merkingen. Amsterdam: Commelijn; 1668.
4. Ollier L. Des greffes périostiques et osseuse sur l'homme. In *Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle de tissu osseux*. Paris Masson et fils 1867 : 434-47.
5. Donati D, Zolezzi C, Tomba P, Vigano A. Bone grafting : historical and conceptual review, starting with an old manuscript By vittorio Putti. *Acta Orthopédica* 2007; 78: 19-25.
6. Putti V. I Trapianti ossei. *Arch Orthop* 1912; 29: 294-334.
7. Flati G, Di Stanislao. *Chirurgia nella preistoria Parte 1*. Provincia Med Aquila 2004; 8-11.
8. La Selve MPH. Contribution à l'étude des pseudarthroses et en particulier de leur traitement par la suture osseuse. Thèse Montpellier 1926.
9. Von Walter P. Wiedereinheilung der bei der trapanation ausgebohrten knochenscheibe. *J Chir UND AugenHeilkunde* 1821; 2: 571.
10. Macewen W. Observations concerning transplantation on bone. *Proc R Soc Lond* 1881 ; 32 : 232.
11. Hardie J. On a new rhinoplasty operation. *Br Med J* 1875 ; 339.
12. Cariou JL, Bey E. La vascularisation osseuse. Considérations anatomiques et physiologiques, déductions chirurgicales quant aux ostéosynthèses et lambeaux libres osseux revascularisés. *Ann Chir Plast Esthet* 2000; 45 : 191-200.
13. Montgomery RJ, Sutker BD, Brook J1- Smith SR, Kelly PJ. Interstitial fluid flow in cortical bone. *Microvasc Res* 1988 ; 35 395-407.
14. Tondevold E, Eriksen J, Jansen E. Observations on long bone medullary pressure in relation to mean arterial blood pressure in the anesthetized dog. *Acta Orthop Scand* 1979 ; 50 : 527-31.
15. Leriche R. Les ossifications au voisinage de la rarefaction in, *Physiologie et pathologie du tissu osseux*. Masson Paris 1939 ;309-56.
16. Lacroix P. L'organisation des os. Desoer Liège 1949.
17. Velpeau A Béraud BJ. Anatomie générale chirurgicale in, *Manuel d'anatomie chirurgicale générale et topographique*. Baillière Paris 1862 ;1-148.
18. Danis A. L'osteogénine existe-t-elle ? Etude expérimentale. *Acta Orthopédica Belgica* 1956; 22 : 501-16.
19. Levander G. A study of bone regeneration. *S.G.O.* 1938 ;67: 705-14.
20. Annersten S. Experimentelle untersuchungen über die osteogenese und die Biochimie des Frakturenkallus. *Acta Chir. Scand.*, supp LX, 1940.
21. Lacroix P. Organizers and the growth of bone. *J. Bone Joint Surg* 1947; 29: 292-6.
22. Urist MR., Mc Lean F.C. Osteogenetic potency and new-bone formation by induction in transplants to the anterior chamber of the eye. *J. Bone Joint Surg* 1952 ; 84A: 443-70.
23. Heim U. Le traitement des fractures et pseudarthroses avant Lambotte. *Acta Orthopédica Belgica* 1998; 64 : 23-6.
24. Laloy L.-H. De la suture des os appliquée aux résections t aux fractures avec plaie. Thèse, Paris, 1839.
25. Courvoisier A, Sailhan F, Laffenêtre O, Obert L; French Study Group of BMP. in *Orthopedic Surgery*. Bone morphogenetic protein and orthopaedic surgery: can we legitimate its off-label use? *Int Orthop*. 2014 ;38:2601-5.
26. 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;45:346-53.
27. Pelissier P, Masquelet AC, Bareille R, Pelissier SM, Amedee J. Induced membranes secrete growth factors including vascular and osteoinductive factors and could stimulate bone regeneration. *J Orthop Res*. 2004 ;22:73-9.
28. Viateau V, Guillemin G, Calando Y, Logeart D, Oudina K, Sedel L, Hannouche D, Bousson V, Petite H. Induction of a barrier membrane to facilitate reconstruction of massive segmental diaphyseal bone defects: an ovine model. *Vet Surg*. 2006 ;35:445-52.
29. Cuthbert RJ, Churchman SM, Tan HB, McGonagle D, Jones E, Giannoudis PV. Induced periosteum a complex cellular scaffold for the treatment of large bone defects. *Bone*. 2013 ;57:484-92.
30. AC. Masquelet & L. Obert. Induced membrane technique. Ed Sauramps Medical. Montpellier 2012 Isbn : 2840238551.