



Arthrodèses rachidiennes L'intérêt des cages en cours d'évaluation

Depuis un quart de siècle, la chirurgie rachidienne a introduit des dispositifs destinés à améliorer les taux de succès des interventions de fusion intervertébrale. Il s'agit des cages intersomatiques dont l'utilisation reste délicate et les modalités techniques d'implantation très variables selon les écoles.

L'EXPIÉRIENCE GRANDISSANTE des équipes chirurgicales avec ce matériel rachidien relativement récent suscite toujours beaucoup d'intérêt analytique car il n'est pas toujours évident de systématiser leurs avantages respectifs et leurs indications spécifiques.

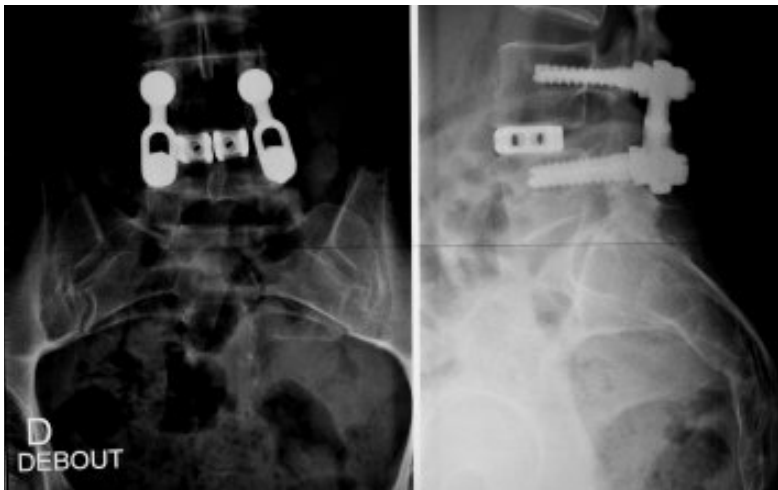
Une problématique mécanique.

Lorsque l'on cherche à stabiliser un segment rachidien, c'est-à-dire à supprimer toute mobilité à son niveau, les interventions d'arthrodèse ou de fusion de deux vertèbres adjacentes cherchent à créer une continuité osseuse entre ces vertèbres, sans modifier leur contribution géométrique d'ensemble à l'alignement et aux courbures rachidiennes globales.

L'obtention de cette continuité osseuse fait appel à des greffes osseuses ou à des substituts osseux. La zone de fusion la plus intéressante, pour une vertèbre unitaire, est bien entendu la zone du corps vertébral. En effet, si deux corps vertébraux sont parfaitement soudés, il est certain que la mobilité intervertébrale est supprimée. Cette fusion de deux corps vertébraux n'est pas toujours facile à obtenir, que ces corps vertébraux aient été abordés antérieurement ou postérieurement après dissection postérieure classique. On comprend facilement que l'abord antérieur est plus propice à la réalisation de gestes mécaniques sur les corps vertébraux, mais cet abord antérieur présente des risques chirurgicaux propres. Une fois les plateaux des corps vertébraux exposés et avivés, il importe, d'une part, d'apporter de l'os destiné à établir la zone de fusion et de fixer localement la situation pour que cette greffe soit incorporée et serve de pont entre les deux vertèbres.

Dans l'abord antérieur, le choix d'un greffon osseux mécaniquement solide peut souvent assurer ce double rôle d'apport osseux et de fixation par sa seule configuration géométrique, mais les contraintes présentes à ce niveau ont souvent raison de telles constructions, si parfaites qu'elles aient pu être.

Dans l'abord postérieur, l'introduction de greffons réclamaient le plus souvent des fixations de complément pour supprimer la mobilité, le temps de permettre aux greffons d'être incorporés. C'est l'ensemble de telles considérations qui a vite conféré aux cages leur popularité parmi les chirurgiens et les neurochirurgiens, confrontés quotidiennement à cette double problématique concomitante d'un apport osseux et d'une fixation stable. Les cages sont en effet des implants vides contenant l'apport osseux et assurant une fixation en attendant que la fusion osseuse finisse par se produire.



Stabilisation d'un segment par cage et ostéosynthèse

Des objectifs bien définis. Il existe plusieurs modèles de cages. Il ne suffit pas pour autant d'adopter n'importe quelle configuration. Pour avoir un rôle intéressant sur le plan fonctionnel, le succès d'une cage se juge sur l'obtention d'une amélioration significative, voire d'une guérison, d'une lombalgie chronique ou d'une lombosciatique chronique.

Les exigences élémentaires à réclamer de ces implants sont les suivants :

- rétablir l'anatomie optimale originale du segment opéré, tout particulièrement en termes de hauteur d'espace discal ; cet effet *spacer* permettant l'ouverture du foramen ;
- stabiliser le segment, avec ou sans ostéosynthèse complémentaire d'appoint ;
- assurer les meilleures conditions d'environnement pour l'obtention d'une fusion osseuse solide ;
- s'accompagner d'une morbidité réduite à sa plus simple expression.

Il existe toute une variété de cages, mises au point au fil des années, depuis les toutes premières utilisées, et développées à partir d'une expérience chirurgicale vétérinaire équestre.

Toutes ont en commun les caractéristiques précédemment évoquées, c'est-à-dire d'être creuses (pour pouvoir être bourrées d'os ou de substitut osseux), d'avoir une surface extérieure largement ajourée (pour permettre la pénétration de pont osseux conduisant à sa fusion avec les corps vertébraux adjacents), de conserver des propriétés mécaniques stabilisant immédiatement et à plus long terme le segment opéré.

Plusieurs écoles ont développé la configuration qui leur paraissait la plus favorable à la fois à la réalisation de ces objectifs et à des implantations facilitées selon leurs habitudes opératoires.

Il existe ainsi des cages cylindriques ou horizontales, des cages en forme d'anneau ou de segment de tube, axiales, parallélépipédiques ou trapézoïdales munies d'ergots antidérapants.

La catégorisation ainsi évoquée, par la configuration, n'est pas la seule variable considérée ; le matériau de fabrication de la cage ou de bourrage osseux est une autre forme de catégorisation de ces implants ; il existe des cages en métal (principalement en titane), des cages en fibres de carbone (plus favorables aux explorations d'imagerie bien qu'entachées d'inconvénients mécaniques ou de tolérance biologique), des cages en

matériau résorbable (encore en cours d'évaluation), des cages accompagnables ou accompagnées d'autogreffe ou d'allogreffe osseuse.

Plusieurs techniques chirurgicales sont proposées pour implanter ces cages, avec des avantages et des inconvénients pour chacune.

Les implantations antérieures peuvent être obtenues par abord transpéritonéal classique, par mini-abord sous- ou rétropéritonéal ou, enfin, par voie endoscopique (vidéo-assistée).

Les implantations postérieures s'effectuent par voie postérieure classique ou par voie latéralisée transforaminale et s'accompagnent ou non d'une fixation d'appoint par plaque postérieure.

Il n'est pas toujours facile de se faire une idée précise du bénéfice thérapeutique apporté par ces dispositifs de fixation-fusion rachidienne.

L'évaluation analytique méticuleuse se heurte à l'extrême diversité déjà évoquée des implants, des techniques ; il s'y ajoute une extrême diversité des caractéristiques cliniques des opérés : discopathie unisegmentaire ou étagée, avec ou sans désaxation rachidienne d'accompagnement, antécédents d'intervention antérieure, âge, terrain ostéoporotique ou non. Les modalités d'appréciation des résultats sont également parfois équivoques (usage de scores fonctionnels rachidiens) ou un peu plus objectives (vérification par imagerie des qualités de fusion).

Certaines complications sont le fait de toutes les cages (migration, non-fusion ou pseudarthroses, brèches durales, infection, etc.), d'autres sont particulières à la technique opératoire utilisée (lésions du plexus sacré avec risque d'impotence chez l'homme, lésion vasculaire, etc.).

Si l'impression d'ensemble de l'utilisation de ces dispositifs paraît plutôt favorable pour des équipes spécialisées en ayant une grande habitude, leur utilisation doit être réservée à des situations cliniques spécifiques.

Au total, les cages intersomatiques vertébrales réclament de faire partie de l'arsenal chirurgical de réalisation des arthrodèses rachidiennes lombaires ou lombo-sacrées, à condition d'en maîtriser parfaitement l'indication, en fonction du rapport bénéfice/risque attendu pour chaque situation individuelle.

D'après la conférence d'enseignement du Pr C. Mazel, Institut mutualiste Montsouris, Paris.

Protéines ostéo-indu Une piste théra

La recherche fondamentale sur la grande famille des facteurs de croissance et/ou de transformation a individualisé des protéines spécialisées favorisant l'ostéogenèse et/ou la morphogénèse osseuse. Ces protéines qui sont des médiateurs d'une induction de novo d'ostéof ormation endochondrale représentent pour la chirurgie orthopédique l'espoir de résoudre de nombreuses situations pathologiques exigeant un apport d'os, jusque-là exclusivement assuré par les greffes.

QUELLE QUE SOIT sa genèse (excision chirurgicale, fracture, échec de reconstruction, etc.), une perte de substance osseuse cavitaires ou segmentaire (ou par assimilation une pseudarthrose) pose le problème délicat du rétablissement de l'intégrité ou de la continuité squelettique.

Le thérapeute, confronté à ce genre de situation lésionnelle, ne sait traditionnellement y répondre qu'en implantant un matériau qui va autoriser la production locale d'os nouveau.

Trois mécanismes de base, distincts, expliquent comment un tel matériau vient hâter le processus curatif de ce comblement du défaut osseux :

- l'ostéoconduction ;
- l'ostéogenèse ;
- l'ostéo-induction.

Dans l'ostéoconduction, le matériau implanté sert de terrain de pousse de l'os de l'hôte ; les cellules ostéoprogénitrices de l'os récepteur se différencient et mûrissent, puis colonisent le matériau implanté. La Creeping Substitution (substitution rampante de proche en proche) prend ensuite le relais et finit par remplacer le matériau implanté.

Dans l'ostéogenèse survient une synthèse d'os nouveau par les préostéoblastes ou les ostéoblastes qui ont survécu au sein de l'autogreffe apportée comme matériau de comblement. Les îlots de cet os nouveau mûrissent et prolifèrent ensuite en une masse osseuse nouvelle.

Dans l'ostéo-induction, c'est un phénomène de recrutement de cellules pluripotentes de l'hôte qui se produit. Ces cellules se différencient en chondroblastes, puis en ostéoblastes qui forment de l'os nouveau.

L'action thérapeutique idéale consisterait à faire coexister l'ostéoconduction et l'ostéo-induction.

Le dernier quart de siècle de recherches consacrées aux protéines inductrices de l'os indique que certaines protéines de la matrice osseuse déminéralisée, constituant la famille des BMP (Bone Morphogenetic Proteins), contrôlent, tout au moins partiellement, l'ostéo-induction. Ces protéines se révéleraient un formidable outil clinique potentiel si elles permettaient l'amplification régulière de l'ostéo-induction.

Une famille nombreuse. Plus les recherches se sont concen-

trées sur ces protéines isolées de cette fraction de tissu osseux, identifiée sous le terme de matrice osseuse déminéralisée, plus on s'est aperçu qu'il s'agissait d'une famille nombreuse. Au fur et à mesure de leur identification, ses représentants ont été baptisés BMP (Bone Morphogenetic Protein) suivi d'un numéro d'ordre répertoriant leur génération de découverte. Certaines ont eu des destins plus ou moins intéressants. Ainsi, les BMP2, BMP7 et BMP8, isolées, purifiées et parfaitement identifiées par leur formule, font l'objet de développements pharmaceutico-industriels à des fins de commercialisation.

Physiologiquement, ces protéines peuvent être produites par différentes cellules d'origine mésenchymateuse, telles que les cellules hématopoïétiques, les plaquettes, les ostéoclastes, les cellules musculaires, les cellules du périoste et celles de l'endoste.

Elles ont une action essentiellement locale et, contrairement aux facteurs de croissance activant la croissance des tissus interstitiels, les BMP activent plus spécifiquement la croissance des tissus cartilagineux et osseux.

Il s'agit de glycoprotéines, en général dissociables en deux chaînes polypeptidiques de quelque quatre cents acides aminés chacune. A ce jour, environ une quinzaine de ces protéines sont identifiées, avec plus ou moins de caractères communs.

Une régulation complexe. Les recherches biologiques cellulaires et moléculaires mettent en lumière la complexité des BMP et les multiples voies métaboliques à travers lesquelles s'exercent leur activité et leur régulation.

Des protéines antagonistes de ces BMP se trouvent également progressivement mises à jour, et il existe toute une série d'interactions entre les BMP et leurs antagonistes solubles.

Les BMP jouent un rôle crucial dans la morphogénèse squelettique : elles sont essentielles, entre autres, à la différenciation des ostéoblastes et à la régulation de leur activité.

La fonction biologique des BMP est régulée à la fois dans l'espace et dans le temps par ces antagonistes, telles la noggine, la gremlin ou la sclérostine.

Les cellules de la lignée ostéoblastique sont exposées aux BMP et stimulées par ces dernières ; les antagonistes, en limitant l'exposition de ces lignées ostéoblastiques aux BMP, modulent donc leur activité. Cette interposition des antagonistes entre les BMP et leurs lignées cellulaires, cibles électives, est une boucle classique d'inhibition en *feed-back*, exerçant, sur le squelette un effet protecteur d'éventuelles doses excessives de BMP.

Une action globale mieux comprise. Si le processus d'action général de ces protéines inductrices semble se faire à l'échelon cellulaire plutôt par la



Inductrices de la formation osseuse peuvent être prometteuses

stimulation de la prolifération, le profil général d'induction revêt des aspects parfois différents suivant qu'il est étudié sur l'embryon, sur l'enfant ou sur l'adulte.

Dans un tel processus d'induction, il est possible de vérifier l'intervention des BMP en conjonction avec d'autres facteurs de croissance sur deux voies de l'ostéofonte : la voie cartilagineuse et la voie directe osseuse.

Toutes les BMP sont inductrices de formation de tissu cartilagineux, étape première de formation du tissu osseux. L'action s'effectue par différenciation et multiplication des cellules mésenchymateuses progénitrices (d'origine musculaire, périostiques ou médullaire osseuse...), suivie d'une formation de matrice cartilagineuse.

La seconde voie, osseuse, résulte de la transformation des cellules progénitrices en cellules osseuses, avec formation directe d'os, sous l'influence des BMP.

Cette présentation de l'action des BMP n'est qu'une schématisation caricaturale, car, suivant le stade évolutif de l'une des voies, il peut y avoir intervention d'une BMP induisant un mode plus particulier de formation osseuse. Ainsi, au début d'une perte de substance diaphysaire expérimentale, la BMP2 va stimuler la multiplication et la différenciation des cellules mésenchymateuses progénitrices suivie de formation cartilagineuse, alors que, en phase terminale, la BMP7 va directement activer la formation d'ostéoblastes. En fait, ces protéines agissent en concert : certaines d'entre elles ont une action spécifique, d'autres se potentialisent en combinant leur effet.

Une production plus riche. Au début de la recherche sur de telles substances, chaque laboratoire procédait à sa méthode de production en vue de la caractérisation de leurs effets physiologiques. Petit à petit, l'intérêt suscité a fait apparaître des méthodes artisanales, puis industrielles d'une telle production. Les méthodes d'extraction naturelles font appel à l'isolement de ces protéines à partir d'os bovin ou humain, après déminéralisation préalable de cette source de tissu osseux. Le rendement de ce type de méthodes est insuffisant.

Les chercheurs se sont donc tournés vers le génie génétique afin d'obtenir des protéines recombinantes en quantité illimitée, comme cela avait été le cas pour l'érythropoïétine.

Les étapes d'obtention de telles protéines recombinantes sont bien définies : extraction classique traditionnelle d'une BMP humaine ou bovine ; purification ; identification de la séquence d'ADN correspondante et introduction de cette séquence dans une cellule animale favorable (cellule d'ovaire de hamster) ; mise en culture cellulaire et amplification ; production de la protéine dans des bioréacteurs ; purification chromatographique et filtration ; lyophilisation.

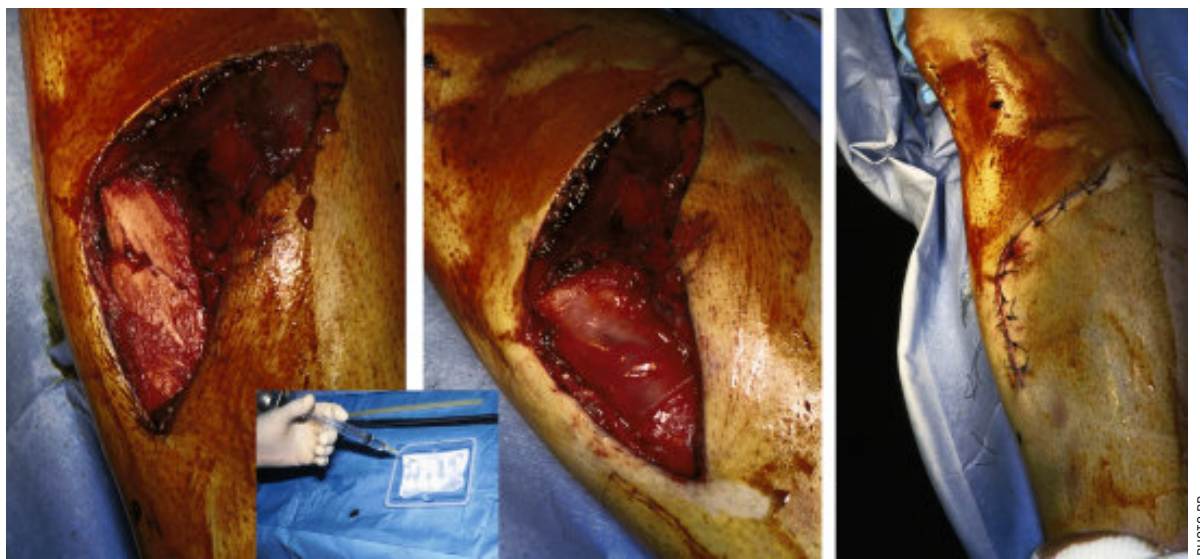
Le produit final ainsi obtenu est actif, pur, concentré, à dose stable, stérile, facile d'emploi, conservable sur une durée de temps prolongée et disponible en quantité non limitée. L'élément réellement limitant d'une telle production est son coût.

En outre, l'action strictement locale de ces protéines d'induction et le caractère étalé dans le temps de cette action imposent leur utilisation sur des supports susceptibles de les absorber et/ou de les libérer progressivement, à dose suffisante, sans interférer avec le processus de formation osseuse sur la zone traitée. Des éponges de collagène avec ou sans matrice phosphocalcique d'accompagnement ont été utilisées à cet effet, avec une certaine hétérogénéité des résultats obtenus.

Des études animales encourageantes. Pour mieux cerner les éventuelles perspectives cliniques des découvertes accumulées sur les BMP, plus d'un millier d'expérimentations animales ont fait l'objet de publications depuis une douzaine d'années.

Ces expérimentations diffèrent considérablement les unes des autres suivant le protocole mis au point, les doses de protéines utilisées, les BMP spécifiques testées, le type d'animal soumis à l'expérimentation (lapin, rat, mouton, cochon, singe, etc.), le site squelettique étudié (os du crâne, maxillaire, os des membres, segment rachidien, etc.), le mode de dépôt sur site (injection à foyer ouvert ou percutanée, éponge de collagène, adjonction d'allo-greffe, etc.).

Parmi les protocoles mis au



Après réduction et synthèse par un clou centromédullaire, apposition contre le foyer de fracture d'une éponge de collagène imbibée de RhBMP-2, puis fermeture étanche des berges de la plaie

point, certains s'attaquent à des pertes de substance diaphysaire, métaphysaire, ou à des arthrodèses rachidiennes, avec recours ou non à des implants métalliques de fixation ou prothétiques.

Il ressort de l'analyse de ce considérable effort de recherche expérimentale que les variables susceptibles d'intervenir dans l'interprétation des résultats sont pratiquement innombrables.

Il apparaît ainsi que, si des cas de résultats spectaculaires ont pu être observés, ils ne peuvent représenter la règle. Il convient plutôt d'admettre les notions suivantes :

- les résultats sont dose-dépendants : la dose efficace ne doit être ni trop forte ni trop faible, et varie d'un animal à un autre ;
- le type de support et le temps de remariage influent également fortement sur les résultats ;
- les délais moyens de consolidation et/ou de comblement d'une perte de substance osseuse sont raccourcis sous l'effet de l'adjonction des protéines inductrices ;
- aucun effet cancérogène n'est observé et le passage accidentel dans la circulation générale de ces protéines est sans danger du fait de leur destruction dans le foie. Il convient donc d'envisager encore de nombreuses années de tâtonnement avant de parfaitement systématiser et de contrôler la totalité des variables de ces protocoles expérimentaux. Dès à présent, on peut néanmoins considérer les résultats accumulés comme favorables et poursuivre, en les amplifiant, les études cliniques déjà commencées.

Des études cliniques prospectives prudentes. Le coût quasi prohibitif des produits et la variabilité encore plus extrême des situations squelettiques pathologiques humaines traitées (beaucoup moins standardisables qu'en expérimentation...) sont autant d'obstacles tant à la réalisation d'études numériquement importantes que statistiquement significatives.

Les études cliniques sont donc beaucoup moins nombreuses que les essais expérimentaux et inévitablement limitées dans leurs conclusions.

Les protocoles cliniques vont

plutôt s'attaquer à l'usage des BMP dans des stratégies de type préventif, c'est-à-dire comparativement à des références historiques de délai de consolidation ou de formation osseuses.

Ainsi, les BMP ont pu être utilisées dans les fractures ouvertes sévères de jambe, avec les bénéfices suivants :

- nombre amoindri de réinterventions ultérieures en vue de la consolidation finale ;
- réduction des délais de consolidation et de guérison de la plaie ;
- réduction des taux de fréquence d'infection.

Dans les pseudarthroses, l'usage des BMP semble réduire la nécessité de recours aux autogreffes ou bien rend ces autogreffes plus régulièrement efficaces, lorsqu'elles sont utilisées en conjonction avec ces BMP.

Dans les nécroses épiphysaires fémorales supérieures, à un stade non effondré, les BMP semblent accompagner favorablement le forage, bien que l'interprétation précise des résultats soit quelque peu sujette à caution.

Enfin, dans les arthrodèses rachidiennes, les BMP semblent augmenter la régularité des fusions et raccourcir les délais de reprise de travail après de telles fusions. Les résultats préliminaires de ces essais thérapeutiques se révèlent dans l'ensemble plutôt favorables et dénués de risques sévères.

Ces arguments ont convaincu la FDA d'autoriser la poursuite de cette expérimentation clinique.

D'après la conférence d'enseignement du Pr Philippe Chiron, CHU Rangueil, Toulouse.

Coxopathie sur hanche paralytique La prothèse peut être utile

JUSQU'À UN PASSÉ relativement récent, les hanches paralytiques n'étaient guère des candidates à la mise en place d'une prothèse totale de hanche, et ce en raison d'une multitude d'arguments plus ou moins validés et/ou, au contraire, contredits par l'expérience. Tout d'abord, il était considéré que la moindre utilisation (du fait de l'affection neuro-musculaire en cause) de cette hanche paralytique la mettait à l'abri des phénomènes dégénératifs. Ensuite, on pensait que la chirurgie conduisait à un taux d'échecs rédhibitoires, du fait de complications particulières chez ces patients : luxation prothétique, ossifications périprothétiques, sepsis...

A la lumière d'une expérience portant sur plus d'une quarantaine d'interventions prothétiques totales, toutes sur de telles hanches paralytiques, l'équipe du Dr Barthas (service de chirurgie orthopédique de l'hôpital Saint-Joseph) remet en question de telles notions, pourtant très longtemps admises.

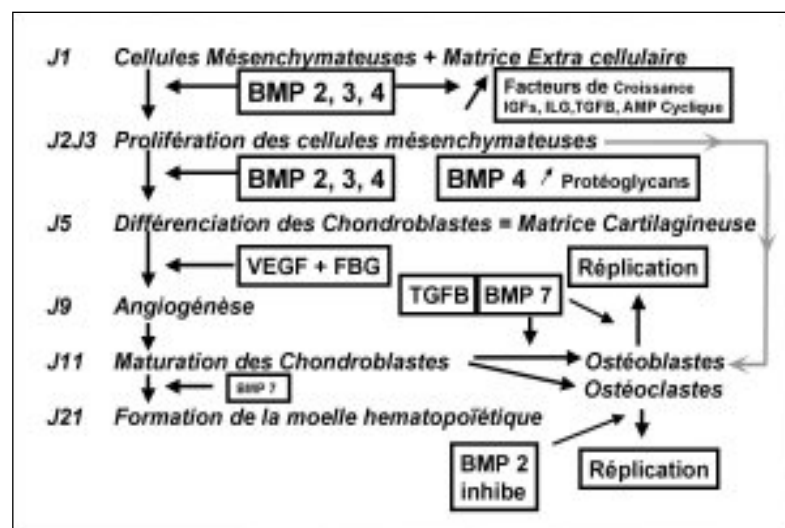
Sur ces quelque quarante-trois hanches opérées entre 1970 et 2002 et au terme de plus de deux ans de suivi, la prothèse totale de hanche sur hanche paralytique obtient bien mieux qu'un simple

satisfecit. A condition d'une technique chirurgicale rigoureuse (utilisant, à l'hôpital Saint-Joseph, dans la très grande majorité des cas une voie transtrochantérienne), l'intervention réalise ses objectifs fonctionnels traditionnels : regain d'indolence, correction des attitudes vicieuses, amélioration de la mobilité...

Le taux de complications de cette intervention sur terrain à risque ne s'est pas révélé particulièrement défavorable : quelques cas d'ossification péri-articulaire ont, certes, été observés, ainsi que quelques cas de descellement, le tout avec une incidence tout à fait acceptable par rapport aux taux observés sur des prothèses de hanches implantées sur des hanches non paralytiques.

Au total, à condition de combiner une bonne sélection des indications, une excellente technique opératoire et une rééducation personnalisée, la prothèse totale sur hanche paralytique apporte à ces patients une amélioration fonctionnelle significative au prix d'un risque de complications tout à fait acceptable.

D'après la communication des Drs Zrig, Barthas et Redjimi, hôpital Saint-Joseph, Paris.



Rôle des BMPs dans la formation osseuse