

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES PHOTOGRAPHIES	5
LISTE DES TABLEAUX	6
INTRODUCTION.....	7
I - ETAT DE LA QUESTION	9
A- Les résections osseuses segmentaires de grande taille chez l'homme.....	9
1) Indications cliniques des résections segmentaires diaphysaires de grande taille.....	9
2) Problèmes posés par la perte de substance osseuse.	10
a) <i>Problèmes d'ordre biomécanique.....</i>	<i>10</i>
b) <i>Problèmes d'ordre biologique : les non-consolidations.</i>	<i>10</i>
♦ <i>Les acteurs de la restauration osseuse et les mécanismes la régulant.</i>	<i>11</i>
@ La matrice osseuse.	11
@ Les cellules synthétisant et résorbant la matrice osseuse.	12
@ Les médiateurs.....	14
@ La vascularisation.....	16
@ L'environnement mécanique.....	17
♦ <i>La cicatrisation des pertes de substance osseuses expérimentales : « critical size defect » et non-consolidation.</i>	<i>18</i>
@ Restauration osseuse en présence de pertes de substance de petites dimensions, inférieures à la CDS.	20
@ Non-consolidation osseuse en présence de pertes de substance de grandes dimensions, supérieures à la CDS.	21
♦ <i>Les facteurs aggravant la perte de substance osseuse dans des conditions cliniques.</i>	<i>22</i>
B- Principaux modèles animaux de résection osseuse.	23
1) Les modèles de résection développés sur les os de la face.	24
a) <i>Les modèles de calvaria.</i>	<i>25</i>
b) <i>Les modèles de résections mandibulaires.</i>	<i>25</i>
2) Les modèles de résections développés sur la diaphyse des os longs.	26
a) <i>Les modèles développés chez les rongeurs et les lagomorphes.</i>	<i>26</i>
♦ <i>Les modèles développés chez le rat.....</i>	<i>26</i>
♦ <i>Les modèles développés chez le lapin.</i>	<i>27</i>
@ Ulna.	27
@ Radius.....	28
@ Tibia.	28
b) <i>Les modèles développés chez les carnivores domestiques.</i>	<i>28</i>
♦ <i>Les modèles développés chez le chien.....</i>	<i>28</i>
@ Radius.....	28
@ Ulna.	29
@ Fémur.	29
@ Tibia.	30
♦ <i>Les modèles développés chez le chat.....</i>	<i>30</i>
c) <i>Les modèles développés chez les grands animaux de rente.....</i>	<i>31</i>
♦ <i>Modèles développés chez le porc.</i>	<i>31</i>
♦ <i>Les modèles développés chez la brebis.</i>	<i>31</i>

@ Tibia.....	31
@ Fémur.....	32
@ Métatarsien.....	33
d) <i>Les modèles développés chez les primates.....</i>	33
C- Etude critique des modèles de résection osseuse : choix d'un modèle animal.....	36
1) Choix de l'espèce animale.....	36
2) Choix de l'os.....	38
D- But de l'expérimentation.....	39
II - MATERIELS ET METHODES.....	41
A- ETUDES PRELIMINAIRES.....	41
1) Modèle de résection segmentaire osseuse de grande taille.....	41
a) <i>Hypothèses de travail.....</i>	<i>41</i>
♦ <i>Choix de la longueur de résection osseuse.....</i>	<i>41</i>
♦ <i>Choix du mode d'ostéosynthèse.....</i>	<i>42</i>
♦ <i>Choix des délais d'implantation.....</i>	<i>44</i>
b) <i>Essais préliminaires.....</i>	<i>44</i>
♦ <i>Fixation du métatarsien par plaque vissée sans contention externe.....</i>	<i>44</i>
♦ <i>Fixation du métatarsien par plaque vissée associée à une résine.....</i>	<i>46</i>
♦ <i>Fixation du métatarsien par plaque vissée associée à une résine et à une barre de marche.....</i>	<i>48</i>
2) Choix des examens complémentaires.....	49
B- MATERIELS ET METHODES.....	50
1) Mode opératoire.....	50
2) Soins et examens postopératoires.....	53
3) Sacrifices et prélèvements.....	55
4) Histologie et histomorphométrie.....	55
a) <i>Préparation des lames.....</i>	<i>55</i>
b) <i>Analyse qualitative de la restauration osseuse.....</i>	<i>58</i>
c) <i>Analyse quantitative de la restauration osseuse.....</i>	<i>59</i>
5) Méthodologie statistique.....	60
a) <i>Pièces anatomiques.....</i>	<i>60</i>
b) <i>Microradiographies.....</i>	<i>60</i>
c) <i>Coupes histologiques colorées.....</i>	<i>61</i>
III - RESULTATS.....	63
A- Caractérisation des effectifs.....	63
B- Résultats qualitatifs.....	64
1) Suivi clinique.....	64
2) Suivi radiographique.....	65
a) <i>Examen post-opératoire immédiat.....</i>	<i>65</i>
b) <i>Résultats à 4 semaines.....</i>	<i>66</i>
c) <i>Résultats à 8 semaines.....</i>	<i>67</i>
♦ <i>Groupe 3.....</i>	<i>67</i>
♦ <i>Groupe 2.....</i>	<i>67</i>
♦ <i>Groupe 1.....</i>	<i>67</i>
d) <i>Résultats à 12 semaines.....</i>	<i>68</i>
♦ <i>Groupe 3.....</i>	<i>68</i>

♦ Groupe 2.....	68
♦ Groupe 1.....	68
e) Résultats à 16 semaines.	69
♦ Groupe 3.....	69
@ Stabilité du montage.....	69
@ Ostéoformation.....	69
♦ Groupe 2.....	69
@ Stabilité du montage.....	69
@ ostéoformation.....	69
♦ Groupe 1.....	69
@ Stabilité du montage.....	69
@ Morphologie de l'os originel.....	70
@ Ostéoformation.....	70
3) Microradiographie qualitative.....	71
a) Groupe 3.	71
b) Groupes 1 et 2.	71
4) Histologie qualitative.	72
a) Groupe 3.	72
b) Groupe 2.	72
c) Groupe 1.	73
C- Résultats quantitatifs : Histomorphométrie.....	74
IV - DISCUSSION.....	77
A- Intérêts du modèle.	77
1) Le modèle développé est de réalisation simple et reproductible.....	77
2) Le modèle présente une faible morbidité.....	78
3) Le modèle fait appel à des implants commercialisés en chirurgie vétérinaire.....	79
4) Le modèle développé reproduit des conditions proches de situations rencontrées en clinique humaine.	79
5) Le modèle est un modèle de non-consolidation lorsque la résection dépasse ou égale un rapport L/D = 1.	80
6) Le modèle est compatible avec la substitution osseuse.	82
B- Limites du modèle.....	82
1) La longueur de résection osseuse est limitée.....	82
2) L'appui est limité par la contention externe.....	82
3) La présence d'une résine limite la qualité du suivi radiographique.	83
4) Le coût du protocole est élevé.	84
C- Applications.....	84
CONCLUSIONS	85
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	87

0-78) #() 7#* + 96) 7#

Figure 1 : Vue de profil du champ opératoire ; mesure de la longueur du fût AB et repérage de son centre O. Le diamètre D de la diaphyse est mesuré à son niveau.....	52
Figure 2 : Marquage du point O et des points A' et B' délimitant les berges de résection (A'O = B'O).	52
Figure 3 : Application temporaire de la plaque par implantation des vis 1 et 6.....	52
Figure 4 : Réalisation de l'ostectomie sous irrigation continue après retrait de la plaque.....	53
Figure 5 : Mise en place de la plaque.....	53
Figure 6 : Repères utilisés pour l'analyse d'image.	59

0-78) #() 7#4 , 3 83 + 6 %4 , -) 7#

Photographie 1 : Faillite de la plaque chez la 1 ^{ère} brebis d'essai.	45
Photographie 2 : Migration de vis chez la 2 ^{ème} brebis d'essai.	47
Photographie 3 : Résection stabilisée par plaque associée à une contention externe par résine et barre de marche (brebis 0000, groupe 2, L/D = 1).....	49
Photographie 4 : Confection de la résine incluant une barre de marche	54
Photographie 5 : Le segment intermédiaire comprenant le défaut de substance et les vis les plus centrales est inclus dans la résine.	57
Photographie 6 : Montage du bloc sur socle et réalisation de la coupe.	58
Photographie 7 a et b : Vue de dessus du bloc après l'obtention d'une coupe de 500µm.	58
Photographie 8 a,b,c : Contrôles radiographiques postopératoires immédiats sur trois brebis des groupes 3 (3252 ;L/D = 0,5), 2 (3383 ; L/D = 1) et 1 (3345, L/D = 1075.	58

0-78) #() 7#8%& 0) %9<#

Tableau 1 : Principaux modèles animaux de résection osseuse.	35
Tableau 2 : Caractérisation des effectifs.	63
Tableau 3 : Compte-rendu des examens cliniques et nécropsiques.	65
Tableau 4 : Quantification de l'os néoformé dans le plan médian de la perte de substance dans les groupes 1, 2 et 3.	75

-2863 (9'8-32#

Le chirurgien orthopédique est fréquemment confronté à de grandes pertes de substance osseuse et le comblement de telles pertes de substance osseuse relève toujours du défi à l'heure actuelle. Les greffes autologues cortico-spongieuses assurent une réparation optimale puisqu'elles sont à la fois ostéogènes, ostéo-inductrices et ostéoconductrices ; malheureusement, les quantités disponibles chez un même individu sont restreintes, ce qui limite leur utilisation aux pertes de substance de petite taille. Les allogreffes apportent plus de matériel pour le comblement osseux mais sont fragiles, non ostéogènes, leur incorporation est lente, souvent incomplète. Ces allogreffes représentent un risque non négligeable de contamination bactérienne ou virale pour le receveur. L'allongement osseux peut présenter un intérêt dans un nombre limité de cas mais est souvent mal supporté par le patient et source de complications (71). C'est pourquoi la recherche de nouveaux substituts osseux est très active.

Plusieurs biomatériaux ont déjà été mis au point ; par exemple, le corail est utilisé chez l'homme dans le comblement de pertes de substances osseuses en chirurgie maxillo et craniofaciale en ORL et en chirurgie dentaire depuis une vingtaine d'année. L'évaluation de ce type de biomatériaux nécessite l'utilisation de modèles animaux dans lesquels les contraintes mécaniques et le potentiel de cicatrisation sont proches de ceux de l'homme. Si des modèles de résection de grande taille ont déjà été décrits dans de petites espèces comme le lapin, le rat ou le chat, rares sont ceux développés dans de grandes espèces.

Nous avons donc choisi de mettre au point un modèle de résection osseuse segmentaire de grande taille chez la brebis, conduisant à un défaut de cicatrisation osseuse dans tous les cas en l'absence de remplacement.

Dans une première partie, nous aborderons les indications et les problèmes posés par les résections osseuses de grande taille chez l'homme, et nous présenterons les principaux modèles de résection osseuse déjà existants. Puis, dans la seconde partie, nous présenterons notre modèle expérimental permettant d'aboutir à une non-union ; les résultats de l'expérimentation seront détaillés dans une troisième section. Enfin, dans la discussion, nous analyserons les intérêts et limites de ce modèle ainsi que les perspectives d'utilisation.

- 8%8#() #0%#5 9) 78-3 2 #

A- Les résections osseuses segmentaires de grande taille chez l'homme.

1) Indications cliniques des résections segmentaires diaphysaires de grande taille.

Qu'elle soit d'origine traumatique, infectieuse ou tumorale, toute atteinte irréversible de l'architecture osseuse ou de sa vascularisation peut constituer une indication de résection osseuse segmentaire (13).

Les tumeurs du squelette appendiculaire (ostéosarcomes notamment) ont longtemps été traitées par l'amputation du membre atteint (59, 87). Les progrès effectués au cours des deux dernières décennies dans les traitements adjuvants (radiothérapie et chimiothérapie), la mise au point de prothèses de substitution mieux adaptées, font qu'en pratique on privilégie désormais les techniques de sauvetage (35, 39, 59, 67, 68, 104).

La résection large du segment osseux atteint lorsqu'elle est suivie d'une reconstruction adaptée fournit des résultats fonctionnels supérieurs à ceux de l'amputation sans pour autant hypothéquer la survie des patients. Une étude rétrospective effectuée par ROUGRAF (87) a ainsi récemment montré que la survie des patients à moyen terme (5 à 10 ans) est identique, que les sujets aient subi une amputation ou une intervention chirurgicale de sauvetage du membre.

Les non-unions biologiquement inactives sur fractures anciennes (86), les fractures avec fracas importants (104), les échecs des remplacements osseux par des greffes corticales constituent également des indications de résections osseuses.

2) Problèmes posés par la perte de substance osseuse.

a) Problèmes d'ordre biomécanique.

Le raccourcissement osseux résultant d'une perte de substance aboutit inévitablement au fonctionnement anormal du membre. Par exemple, lorsqu'il affecte un membre inférieur, la dissymétrie observée est toujours invalidante car elle ne peut être compensée sans claudication. Les patients atteints fléchissent le genou lors de l'appui du membre le plus long ou posent la pointe du pied lors de l'appui du membre le plus court (74). La marche est alors moins efficace et nécessite une grande dépense énergétique. L'obliquité du bassin résultant de la dissymétrie des membres inférieurs crée aussi des conditions biomécaniques favorables au développement d'une arthrose coxo-fémorale (74). La bascule du cotyle diminue en effet la couverture de la tête fémorale et majore les contraintes sur les surfaces articulaires congruentes. Le rôle déterminant d'une différence de longueur des membres inférieurs sur le développement d'une dégénérescence discale ou d'une scoliose n'a en revanche pas été démontrée.

Par ailleurs, une fracture d'implant peut constituer une complication de résection segmentaire osseuse, les sollicitations reportées par la perte de substance sur le système de fixation pouvant être importantes.

b) Problèmes d'ordre biologique : les non-consolidations.

Lorsque la perte de substance est peu importante, l'ostéogénèse à partir des abouts osseux parvient à combler l'espace interfragmentaire et à restaurer un os dont les qualités sont identiques à celles de l'os originel. Les mécanismes mis en jeu sont ceux de la cicatrisation et du remodelage osseux.

Lorsque les dimensions de la perte de substance dépassent une valeur critique, ces mécanismes ne parviennent pas, même dans des conditions trophiques normales, à ponter la zone de résection. Le tissu cicatriciel interposé entre les segments osseux non-unis est un tissu fibreux ou cartilagineux (30). En dehors de toute intervention chirurgicale, une telle situation n'évoluera jamais vers la restauration de la continuité osseuse : c'est **la non-consolidation**, véritable impasse évolutive. En France, comme en Allemagne, les termes de non-consolidation, non-union, et pseudarthrose sont utilisés sans distinction de sens. Nous adopterons cette nomenclature (95). Les anglo-saxons considèrent en revanche qu'une pseudarthrose n'est qu'une forme particulière de non-consolidation dans laquelle une

néoarticulation se crée au niveau du foyer non consolidé (62, 109). Cette forme est rare et se traduit par la constitution d'une néocapsule périphérique remplie d'un liquide comparable au liquide synovial et baignant un fibrocartilage déposé en regard des berges segmentaires. En clinique, on estime chez l'homme que l'absence d'évolution radiographique sur des clichés effectués au cours des trois mois suivant le délai jugé « normal » pour la cicatrisation osseuse, caractérise la présence d'une non-consolidation (9). On considère à titre d'exemple que l'absence de consolidation osseuse d'une fracture humérale 8 mois après le traumatisme constitue chez l'homme une non-consolidation (86). Les délais normaux de consolidation osseuse doivent cependant être modulés en fonction de facteurs aussi variés que l'âge, le segment osseux atteint, la gravité de cette atteinte et l'option thérapeutique choisie. Ces délais diffèrent aussi en fonction de l'espèce atteinte (11, 34).

Comprendre la pathogénie des non-consolidations survenant à la suite d'une perte de substance osseuse, c'est avant tout connaître :

- ❑ Le rôle des différents facteurs (vaisseaux, cellules et médiateurs) intervenant dans la consolidation osseuse et leurs interactions,
- ❑ Les particularités de la cicatrisation osseuse en présence de déficits osseux tels qu'elles ont pu être objectivées par l'expérimentation animale,
- ❑ Le contexte clinique très particulier dans lequel s'effectuent les résections aboutissant à la perte de substance osseuse chez l'homme.

◆ **Les acteurs de la restauration osseuse et les mécanismes la régulant.**

Notre propos n'est pas d'exposer en détail la complexité des mécanismes régulant la restauration osseuse. Nous n'en décrivons ici que les aspects les plus fondamentaux, indispensables à la compréhension des choix effectués au cours de notre travail.

@ La matrice osseuse.

L'os mature sec et dégraissé est approximativement constitué par 75 p.cent d'un constituant inorganique, le phosphate de calcium, et par 25 p.cent d'une matrice osseuse extra-cellulaire organique. Cette dernière est formée pour 95 p.cent de fibres de collagène de type I disposées selon une direction variable, englobées dans un ciment mucoprotéique. Les 5 p.cent restants sont constitués de macromolécules glycoprotéiques intervenant dans la fixation du calcium. Les sels minéraux sont présents sous forme de phosphates de calcium amorphes

et de cristaux d'hydroxyapatite. Le tissu osseux d'un homme adulte renferme 95 p.cent du calcium de l'organisme et 85 p.cent de son phosphore.

Le collagène sert de support à l'adhérence cellulaire et procure l'architecture nécessaire à la minéralisation. Il est synthétisé par les ostéoblastes, sous forme de fibrilles de tropocollagène, autour desquelles se ménagent des pores. C'est à leur niveau que se dépose le phosphate de calcium sous forme amorphe.

Le rôle fondamental de la matrice dans l'initiation et la régulation de l'ostéogénèse s'explique par l'importance fonctionnelle des protéines qu'elle contient. En effet, les composés de la matrice sont liés à des facteurs de croissance qui potentialisent la multiplication et la différenciation des cellules précurseurs de l'ostéogénèse.

@ Les cellules synthétisant et résorbant la matrice osseuse.

➤ **Les ostéoblastes** sont des petites cellules polyédriques à cytoplasme basophile, mononuclées, dont l'origine n'est pas encore clairement établie. Elles proviendraient de la différenciation de cellules mésenchymateuses indifférenciées dont l'aspect morphologique est indiscernable de celui des fibroblastes. Ainsi, des cellules issues de l'endoste, de la couche cambiale du périoste et du stroma médullaire, sont capables de se différencier indépendamment de tout stimulus inducteur ; ce sont les cellules précurseurs ostéogéniques prédéterminés (determined osteogenic precursor cells : D.O.P.C.). D'autres cellules présentes dans la moelle osseuse, les tissus conjonctifs et le sang circulant peuvent se différencier sous l'action de facteurs de croissance ; ce sont les cellules ostéoprogénitrices inductibles (inducible osteogenic precursor cells : I.O.P.C.). La différenciation de ces cellules est séquentielle : in vivo, les cellules souches mésenchymateuses se différencient en cellules ostéoprogénitrices puis en pré-ostéoblastes, en ostéoblastes de transition et en ostéoblastes sécrétants.

Le rôle des ostéoblastes est d'élaborer la matrice organique et d'assurer sa minéralisation. Ils peuvent stocker de grandes quantités de calcium et de phosphore. D'autre part, ils synthétisent des facteurs de croissance. L'interaction de ces cellules avec le collagène de type IV et la laminine de la membrane basale des capillaires est suivie de la synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire. Les ostéoblastes se déposent en couches monocellulaires au contact de l'os et déposent une matrice constituée de collagène, de protéines non collagéniques et de protéoglycane : l'ostéoïde. Celle-ci, d'une épaisseur de 8 à 10 μm , se calcifie 10 à 20 jours plus tard, au rythme de 0,75 à 1 μm par jour.

Il est possible d'identifier spécifiquement, par immuno-marquage, les cellules à partir du stade pré-ostéoblastique.

➤ **Les ostéocytes** sont des cellules allongées, mononucléées, possédant de nombreuses extensions cytoplasmiques pénétrant les canalicules en relation avec le canal de Havers. Les ostéocytes voisins sont en contact les uns avec les autres par le biais de zones jonctionnelles situées entre deux extensions cytoplasmiques et au niveau desquelles s'effectuent des échanges moléculaires. Ces connexions sont également présentes entre ostéocytes et ostéoblastes. L'ostéocyte proviendrait de certains ostéoblastes qui ayant synthétisé et minéralisé la matrice osseuse, se trouveraient enfermés dans un système canaliculaire au sein de l'os néoformé (51). La différenciation des ostéoblastes en ostéocytes résulterait de leur interaction avec le collagène de type IV et la laminine de la membrane basale des capillaires mais aussi de leur interaction avec la matrice extracellulaire qu'ils synthétisent et qui contient du collagène de type I, des protéines non-collagéniques comme l'ostéopontine, l'ostéonectine et l'ostéocalcine (51). Les ostéocytes jeunes possèdent une morphologie proche de celle des ostéoblastes alors que les ostéocytes plus anciens, plus profondément enfouis dans l'os sont de taille inférieure et de forme ovoïde.

L'ostéocyte intervient dans la régulation calcique et dans l'entretien et le renouvellement de la matrice osseuse selon des mécanismes non encore élucidés.

Les ostéocytes sont identifiables par immuno-marquage (20).

➤ **Les ostéoclastes** sont de grandes cellules polynucléées, de 20 à 100 µm de diamètre et proviendraient de la différenciation de cellules monocytaires contenues dans le stroma médullaire (48, 51).

La principale fonction des ostéoclastes est d'assurer la résorption de la matrice osseuse minéralisée sur laquelle ils se fixent par le biais de protéines présentes à la surface de l'os : l'ostéopontine et l'intégrine. La résorption s'effectue grâce à la libération par l'ostéoclaste de phosphatases acides, d'anhydrase carbonique qui en abaissant le pH du milieu, détruisent dans un premier temps le cristal osseux. Dans un second temps, la trame collagénique est phagocytée par les ostéoclastes. La lyse protéique s'effectue grâce à l'intervention de protéases. Les débris sont ensuite libérés par exocytose. Les cavités de résorption ou lacunes de Howship, créées par ces cellules, sont ensuite comblées par l'os déposé par les ostéoblastes. L'activité de l'ostéoclaste est sous l'influence de facteurs de croissance et d'un

couple d'hormone à effets antagonistes : la parathormone qui la stimule et la thyrocalcitonine qui la déprime..

➤ **Les basic multicellular units ou BMU** sont des unités fonctionnelles multicellulaires constituées d'ostéoclastes résorbant la matrice osseuse, de vaisseaux et d'ostéoblastes déposant la matrice. Elles assurent le remodelage osseux, que celui-ci soit consécutif à un traumatisme (remodelage d'un cal) ou physiologique. Ces unités créent l'ostéon, structure anatomique constituée d'un canal de Havers central de 22 à 110 μm de diamètre contenant vaisseaux sanguins et lymphatiques, entourés de 4 à 20 couches de lamelles concentriques (51, 90). Cette organisation haversienne est caractéristique de l'os humain : le diamètre de ces ostéons est en moyenne chez l'homme de 200 μm . On la retrouve chez le chien, le porc et à la suite du remodelage secondaire, chez les ruminants pour lesquels l'organisation est au départ lamellaire (28).

@ **Les médiateurs.**

Un grand nombre de facteurs solubles influent localement sur le recrutement, la multiplication et la différenciation des cellules osseuses. L'activité de ces cytokines (facteurs de croissance, interféron, interleukines, facteurs stimulant les colonies) se manifeste aussi bien au cours de la croissance osseuse que du remodelage. Ces facteurs ostéo-inducteurs n'agissent pas seuls mais en association, selon des modalités non encore déterminées. Leur activité se manifeste à plusieurs niveaux (10, 44) :

- ils régulent la synthèse, par les cellules, de protéinases, de protéines porteuses, de prostaglandines, de leucotriènes et de produits du métabolisme de l'oxygène,
- ils régulent la synthèse cellulaire d'autres cytokines agissant sur d'autres cellules,
- ils régulent la production de la matrice extracellulaire,
- ils régulent la production de récepteurs cellulaires de surface.

➤ **Les facteurs de croissance (Growth Factors : GF)** sont des protéines non collagéniques produites par les cellules du stroma médullaire et les ostéoblastes. Présents dans la matrice osseuse, les plaquettes, les ostéoblastes et les cellules du stroma médullaire, les principaux facteurs de croissance sont les Transforming Growth Factors $\beta 1$ et $\beta 2$ (TGF), les plus abondants, les Insulin like Growth Factors (IGF), le basic Fibroblastic Growth Factor (FGF) et le Platelet Derived Growth Factor (PDGF) (58). Lorsque ces facteurs sont en réserve

dans la matrice osseuse, ils sont liés à des protéines porteuses (Binding Proteins Growth Factors : BPGF) qui ont une très forte affinité pour l'hydroxyapatite : c'est le cas des IGF. Ils peuvent aussi être liés à des glycoprotéines (TGF β et PDGF) ou à des glycosaminoglycanes (FGF) de la matrice. Ces liaisons protègent ces polypeptides de la dégradation enzymatique et modulent leur concentration locale et leur activité biologique. Ils stimulent la synthèse de l'ADN, la mitose et la synthèse cellulaires. Les TGF β stimulent ainsi de manière importante la multiplication des cellules précurseurs prédéterminées (pré-ostéoblastes) présentes dans la moelle et le périoste (44). Ils exerceraient également un chimiotactisme vis à vis des ostéoblastes (76) et moduleraient l'angiogénèse aussi bien in vivo qu'in vitro (105).

Les Bone Morphogenetic Protein (BMP) constituent un ensemble de protéines présentes dans la matrice osseuse. Toutes, à l'exception de la BMP-1, présentent une forte homologie de séquence avec le TGF β 1 et ont des effets proches des TGF β 1 et 2 (44). Elles sont donc regroupées dans la super famille des TGF β . La principale fonction des BMP est d'induire la différenciation de cellules souches mésenchymateuses en chondroblastes ou en ostéoblastes en modifiant le phénotype des cellules indifférenciées leur étant sensibles : les Inducible Osteoprogenitor Cells (IOPC), abondamment présentes dans les muscles ou les tissus conjonctifs et dans le stroma médullaire, et les Determined Osteoprogenitor Cells (DOPC) présentes dans le stroma médullaire et à la surface de l'os (36, 60). Le mécanisme de différenciation de ces cellules n'est pas encore clairement établi. Les BMP se fixeraient à leur surface par l'intermédiaire de la fibronectine et modifieraient la charge de la surface membranaire (29). Ceci activerait un gène responsable de la chondrogénèse dans l'ADN. Les cellules ainsi différenciées transmettent l'information génétique à leur descendance, s'intègrent aux autres cellules osseuses et participent au remodelage. Elles produisent par ossification endochondrale un ossicule composé d'un cortex lamellaire et d'une cavité médullaire.

➤ **Les facteurs stimulant les colonies (Colony Stimulating Factors ou CSF)** ont un rôle dans la prolifération des précurseurs des ostéoclastes ou leur différenciation en ostéoclastes. A titre d'exemple le granulocyte macrophage stimulating factor (GM-CSF) intervient à plusieurs stades de la différenciation des ostéoclastes (12).

L'ostéogénèse est donc initiée et régulée par un grand nombre de facteurs qui affectent la prolifération des précurseurs et leur progression en cellules différenciées. Comme le précise MARIE (70), l'activité de formation et la quantité de matrice osseuse synthétisée résultent

principalement de la multiplication cellulaire initiale. La néoformation osseuse est déclenchée par les TGF β libérés par la résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes. Ces facteurs exerceraient un chimiotactisme vis à vis des précurseurs ostéoblastiques jusqu'aux lacunes de résorption puis stimuleraient leur prolifération. Ces cellules libèrent alors des BMP qui permettent leur différenciation en ostéoblastes et la synthèse de la matrice osseuse. Les facteurs de croissance sont libérés au fur et à mesure de la différenciation cellulaire qui est séquentielle, et jouent un rôle autocrine et paracrine (43, 78).

La prolifération et l'activité des cellules ostéoblastiques sont également régulées par un grand nombre d'hormones (32, 70, 90). Celles-ci ont des effets directs sur les ostéoblastes, via des récepteurs spécifiques et modulent l'activité ostéoblastique par l'intermédiaire de facteurs locaux. Nous n'en donnerons que quelques exemples. L'effet mitogène de certaines hormones (œstrogènes, androgènes, progestérone), est induit directement par une stimulation de la synthèse de TGF β et d'IGF par les ostéoblastes (70). La parathormone (PTH) stimule la production de TGF β et d'IGF et de certaines protéines porteuses. La PTH et les glucocorticoïdes modulent la liaison du TGF β à ses récepteurs. Enfin, les effets locaux des facteurs de croissance sont fréquemment modulés et amplifiés par les hormones calciotropes (70).

@ La vascularisation.

Le rôle de la vascularisation dans la cicatrisation et le remodelage osseux a été souligné par de nombreux travaux (84). L'importance de la vascularisation centromédullaire et périostée dans la formation du cal de fracture est démontrée par RHINELANDER *et al.* (85) lors de l'étude par microangiographie du suivi de la cicatrisation osseuse après fracture des os longs. Ces auteurs montrent qu'en l'absence de déplacement majeur des fragments osseux, dans un foyer stable, la vascularisation centromédullaire participe de manière prépondérante à la vascularisation du cal et à la revascularisation des corticales nécrosées. Si, dans un premier temps, la vascularisation périostée est fonctionnellement plus importante du fait de l'obstruction temporaire du canal médullaire par l'hématome, la continuité de l'artère médullaire est, dans ces cas précis, restaurée dans les trois semaines suivant le traumatisme. La vascularisation périostée joue un rôle plus grand en présence d'un déplacement important des fragments osseux ou lorsque le foyer est instable car la continuité de la vascularisation centromédullaire n'est rétablie que tardivement. L'accroissement de la vascularisation périostée provient des muscles voisins endommagés lors du traumatisme. A long terme, lorsque le pontage osseux est acquis et que le remodelage progresse, c'est la vascularisation

centromédullaire qui est la plus active alors que la vascularisation périostée régresse. Les artérioles médullaires traversent alors la corticale dont la porosité s'accroît.

La vascularisation possède un rôle trophique important dans l'ostéogénèse (105). Ce rôle s'explique en partie par le transport de cellules sur le site de remodelage ou de cicatrisation. Des précurseurs d'ostéoblastes présents dans le stroma médullaire ont ainsi accès à la circulation sanguine (20). L'endothélium vasculaire contient par ailleurs des facteurs de croissance et des BMP (facteur angiogène, bFGF, TGF β , BMP-3 ou ostéogénine et BMP-4) et est bordé de cellules, les péricytes, qui pourraient être des précurseurs des ostéoblastes (18, 20). Enfin, la vascularisation apporte l'oxygène nécessaire à la différenciation et au métabolisme des ostéoblastes (18, 20, 84). Les ostéocytes ne sont jamais éloignés d'un canal de Havers de plus de 0,2 mm et d'une structure vasculaire de 0,1 mm à 0,3 mm (51). Bien que les mécanismes de la différenciation des cellules ostéocompétentes ne soient pas encore entièrement définis, l'importance des pressions partielles locales en O₂ et CO₂ est clairement établie. Lorsque le foyer cicatriciel est correctement vascularisé, l'ostéogénèse peut avoir lieu. Lorsqu'en revanche, le foyer cicatriciel est insuffisamment vascularisé (pression partielle en O₂ basse), seul du cartilage se forme (22). Angiogénèse et ostéogénèse sont donc étroitement liés (20).

@ L'environnement mécanique.

Depuis l'hypothèse émise par Wolff, il y a plus d'un siècle, de nombreux faits expérimentaux et cliniques confirment l'importance des contraintes mécaniques dans la détermination de l'architecture osseuse (69). L'augmentation des contraintes appliquées au squelette stimule la formation osseuse et est à l'origine d'un gain de masse osseuse tandis que la diminution des contraintes favorise la perte de masse osseuse. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées concernant les effets des charges mécaniques sur le tissu osseux. Des variations de la pression externe aux cellules peuvent être à l'origine de modifications du métabolisme cellulaire ou bien induire des déformations du cytosquelette, responsables de perturbations du métabolisme cellulaire (69). Les modifications des pressions intra-osseuses peuvent aussi favoriser la circulation des liquides extra-cellulaires dans le tissu osseux et améliorer leur métabolisme. L'augmentation brutale des contraintes est en particulier à l'origine d'une synthèse rapide de prostaglandines (PGE₂) responsables de la stimulation précoce de la résorption osseuse puis secondairement de la libération d'autres facteurs (IGF, TGF, etc.) qui augmentent la formation osseuse (69). Des mécanismes de contrôle d'origine électrique modulent également la résorption et la formation osseuse. Les structures

collagéniques de la matrice extracellulaire, de structure fibrillaire et périodique, donneraient naissance à un potentiel piézo-électrique par modification de leur polarisation spontanée provoquée par des changements de contraintes au niveau de l'os (77). Les régions chargées négativement sont soumises à une augmentation de l'ostéoformation par le biais d'une alcalinisation activant les ostéoblastes (3). Les régions chargées positivement sont soumises à une résorption (17).

Cicatrisation et remodelage osseux dépendent donc de relations complexes existant entre les cellules présentes dans l'os. Ces interactions sont de plusieurs natures et reposent sur la libération par ces dernières de cytokines modulant ou influençant l'activité d'autres cellules, la communication de cellule à cellule par l'intermédiaire de zones jonctionnelles, la synthèse de molécules actives dans la reconnaissance, l'adhérence cellulaire et la production de la matrice extracellulaire. Cicatrisation et remodelage osseux nécessitent également une angiogénèse et une stabilité mécanique suffisantes (20).

♦ **La cicatrisation des pertes de substance osseuses expérimentales : « critical size defect » et non-consolidation.**

Après une destruction mécanique de l'os, l'hématome consécutif à la rupture des vaisseaux du tissu osseux (vaisseaux des canaux de Havers et artères médullaires) et des tissus mous périphériques, se constitue immédiatement. Le traumatisme tissulaire local et la nécrose osseuse sont à l'origine d'une réaction inflammatoire locale responsable d'une exsudation plasmatique et d'une migration leucocytaire (66). Des modifications endocriniennes (augmentation de la concentration sérique de la parathormone, de la calcitonine et de métabolites de la vitamine D) surviennent précocement. Alors que des facteurs de croissance sont libérés (BMP, TGF β) par l'os, la dégranulation plaquettaire libère des médiateurs (PDGF) (20). Ces facteurs exercent un chimiotactisme vis à vis des cellules inflammatoires et des cellules mésenchymateuses (50). Polynucléaires et macrophages débarrassent le foyer de fracture des débris nécrotiques non minéralisés alors qu'une prolifération cellulaire importante se produit au niveau des cellules périostées endostées et médullaires. L'hématome est progressivement colonisé et remplacé par un tissu de granulation dont la constitution dépend de l'envahissement de l'hématome par les capillaires néoformés. Cette néovascularisation provient des artères médullaires et de la vascularisation extra-osseuse. Alors que les fibroblastes synthétisent le collagène et envahissent le tissu de granulation, celui-ci est remplacé par un tissu conjonctif pontant l'espace interfragmentaire.

Ce tissu est colonisé par des cellules mésenchymateuses qui se différencient en chondroblastes ou en ostéoblastes selon les conditions de vascularisation et de stabilité du milieu :

□ **Lorsque la PO₂ est faible ou la stabilité relative**, ces cellules se transforment en chondroblastes : l'ossification du cal s'effectue par ossification endochondrale. Dès que le foyer de fracture est suffisamment stable, le cartilage minéralisé est envahi par des vaisseaux et résorbé par les ostéoclastes. De nouvelles cellules mésenchymateuses se déposent à la surface du cartilage en voie de résorption, se différencient en ostéoblastes qui déposent la matrice osseuse. Ces cellules minéralisent l'ostéoïde par libération de calcium et de phosphore et par cristallisation sous forme de cristaux d'hydroxyapatite au contact des fibres de collagène. Le front d'ossification progresse à partir des berges osseuses.

□ **Lorsque la PO₂ est élevé et la stabilité bonne**, les cellules mésenchymateuses se différencient directement en ostéoblastes qui synthétisent le collagène de la substance fondamentale et qui la minéralisent : c'est l'ossification endomembraneuse qui nécessite une stabilité et une angiogénèse parfaites (20).

Quel que soit le mode d'ossification, le tissu osseux néoformé est tissé, non lamellaire et c'est à proximité des extrémités fracturaires que se situe l'os le plus anciennement formé. Ce n'est qu'une fois remodelé qu'il acquiert la structure haversienne et la macrostructure tubulaire de l'os originel. Le remodelage, assuré par les BMU, s'effectue par résorption osseuse suivie d'une apposition osseuse et est en partie sous la dépendance de facteurs mécaniques (loi de Wolff).

Le schéma décrit ci-dessus correspond à celui de la cicatrisation osseuse telle qu'elle est décrite lors de fractures (19). Envisageons maintenant la cicatrisation osseuse telle qu'elle survient dans des conditions de stabilité satisfaisantes, en présence d'une perte de substance osseuse. Les mécanismes de la cicatrisation diffèrent selon que la perte de substance intéresse tout ou partie de la circonférence osseuse, selon qu'elle est de petite ou de grande taille (89).

L'expérimentation animale a permis de démontrer que le facteur déterminant la consolidation ou la non-consolidation en présence d'une perte de substance osseuse, dans des conditions de stabilité satisfaisantes et dans un environnement biologique normal, étaient la longueur ou le diamètre de celle-ci (89, 91, 100). Il est ainsi possible de déterminer dans chaque espèce, pour un os donné, à un niveau donné, les dimensions de la perte de substance au-delà desquelles la non-consolidation est inévitable. Cette valeur critique, appelée « critical size defect » (CDS) par les anglo-saxons, est mise à profit dans la mise au point des modèles

animaux de non-consolidation osseuse (91). Lorsque la perte de substance est inférieure à cette valeur, la consolidation osseuse a normalement lieu.

Les modèles animaux ont permis d'étudier les modalités particulières de la cicatrisation en présence de déficits osseux plus ou moins importants et d'expliquer la pathogénie des non-consolidations engendrées par la perte de substance osseuse.

@ Restauration osseuse en présence de pertes de substance de petites dimensions, inférieures à la CDS.

Cette restauration est étudiée par SCHENK (89) à partir de modèles développés sur le tibia de lapin et sur le fémur de chien. Cet auteur effectue chez certains sujets des résections circulaires transcorticales de petite taille et n'intéressant qu'une partie de la circonférence osseuse. Il effectue chez d'autres sujets des résections osseuses circonférentielles segmentaires de petites dimensions. Il constate que les mécanismes de la cicatrisation diffèrent selon le type de la perte de substance (circonférentielle ou partielle), son diamètre ou sa longueur.

➤ **Lorsque le déficit transcortical est localisé et de petite taille**, on n'observe jamais de nécrose osseuse au niveau des berges. Une formation osseuse « per primam » à partir des berges s'effectue en 4 à 8 semaines. Si l'ostéoïde se dépose au contact de l'os originel dans tous les cas dès la première semaine, l'architecture de l'os formé à terme diffère néanmoins selon la taille de la perte de substance. Ainsi, lorsque celle-ci est de 200 µm de diamètre, l'os de remplacement possède immédiatement la structure ostéonique de l'os originel. Au-delà (entre 400 et 600 µm), l'os néoformé est d'abord un os tissé cloisonnant la perte de substance et faisant place à un os lamellaire comblant la totalité du défaut de tissu osseux mais ne présentant ni la vascularisation ni l'organisation de l'os d'origine. Ce n'est qu'une fois remodelé qu'il adoptera l'architecture de l'os originel. Des pertes de substance osseuse de plus grande taille (8 mm de longueur sur 6 mm de large), cicatrisent aussi par première intention. A deux semaines, l'hématome se couvre d'une membrane fibreuse tentant de réaliser la jonction entre les berges d'effraction. L'activité cellulaire au niveau de l'endoste et du périoste est très importante et la jonction corticale par l'os tissé s'effectue au niveau de l'endoste à quatre semaines et est complète à huit semaines.

➤ **Lorsque la résection osseuse intéresse la totalité de la circonférence osseuse** (résection osseuse corticale de faible hauteur ou ostéotomie avec persistance d'un espace interfragmentaire de 150 et 300 µm), les modalités de la cicatrisation sont encore différentes.

Contrairement au cas précédent, une nécrose osseuse survient du fait de l'interruption de la circulation sanguine dans les canaux de Havers. Au bout d'une semaine, les cellules mésenchymateuses colonisent l'espace interfragmentaire, et les ostéoblastes déposent l'ostéoïde au contact des berges de résection. L'os présente une architecture dont l'organisation est lamellaire, différente de celle de l'os originel. Le remodelage s'effectue de manière centripète depuis l'os originel jusqu'au centre du remplacement.

@ Non-consolidation osseuse en présence de pertes de substance de grandes dimensions, supérieures à la CDS.

La réalisation de grandes pertes de substance dans un os plat (crâne, mandibule), comme la résection de segments osseux de grandes dimensions sur la diaphyse des os longs, engendrent une non-consolidation sur l'animal de laboratoire. Ainsi, chez le rat et le chien, des résections osseuses circulaires pratiquées dans la calvaria et dépassant respectivement 5 mm et 20 mm de diamètre, ne sont comblées que partiellement par un os lamellaire (91). Le centre du défaut de tissu osseux reste occupé par un tissu fibreux et le comblement osseux n'a pas lieu au terme des six mois d'observation. Des résections segmentaires diaphysaires osseuses, dépassant en longueur une fois et demie le diamètre de l'os, aboutissent comme l'a montré KEY (100), à la non-consolidation. GUILLEMIN décrit parfaitement l'évolution de la cicatrisation osseuse sur le lieu de résection d'un tronçon osseux diaphysaire fémoral de 25 mm de longueur chez le chien (46) : « des travées d'os tissé issues de l'endoste et du périoste tentent de se rejoindre de part et d'autre mais un espace interfragmentaire de trois millimètres de large persiste. Le périoste des berges de résection amorce une restauration mais ne réussit pas la jonction. Au-delà de douze semaines un hiatus de deux millimètres persiste et est comblé par un tissu fibrocartilagineux et n'évoluera plus jusqu'au terme de douze mois. Les travées osseuses issues de l'endoste sont le siège d'une résorption. A cinquante deux semaines, il n'y a pas formation d'os nouveau ». La réparation osseuse suit donc un mode endochondral mais ne suffit pas à restaurer l'os réséqué.

Une perte de substance osseuse constitue un volume devant être comblé ou remplacé au cours du processus de cicatrisation. Plusieurs mécanismes, parfois associés chez un même individu, conduisent à la non-consolidation (91). En présence d'un grand déficit osseux, l'enveloppe périostée des berges de section n'a plus de support mécanique et se replie à l'intérieur de la perte de substance (80). Elle constitue alors un obstacle au pontage en fermant le canal médullaire. Par ailleurs, l'hématome interfragmentaire ne parvient pas à ponter le

déficit osseux. Le maillage nécessaire à l'envahissement du site par les éléments vasculaires et les cellules ostéoprogénitrices fait alors défaut. Il n'y a donc ni support pour les cellules ostéocompétentes de l'hôte, ni obstacle à l'envahissement du défaut de substance par un tissu fibreux gênant l'ostéogénèse. Enfin, les cellules ostéocompétentes sont en nombre insuffisant ou trop éloignées du centre de la lacune pour y être actives. Les médiateurs à l'origine de la mitose et de la différenciation des cellules ostéocompétentes sont également en concentration insuffisante, ou ont une diffusion locale trop limitée pour être actifs au cœur de la perte de substance. Ces phénomènes sont vraisemblablement accrus par la nécrose cellulaire consécutive à la résection segmentaire. La non-consolidation par perte de substance osseuse s'explique principalement par la vitalité insuffisante du site de résection : c'est une non-consolidation biologiquement inactive. Sa prévention et son traitement passent donc par l'accroissement du potentiel ostéogénique du site. La mise en place d'un support permettant l'adhérence et la migration des cellules et maintenant la perméabilité du canal médullaire en limitant son envahissement par un tissu fibreux ou par un tissu osseux, est indispensable.

◆ **Les facteurs aggravant la perte de substance osseuse dans des conditions cliniques.**

Chez l'homme, la perte de substance osseuse est un facteur important dans la pathogénie des non-consolidations survenant à la suite de grandes résections segmentaires diaphysaires. L'essoufflement de la restauration osseuse s'effectue selon des mécanismes identiques à ceux qui ont été décrit en expérimentation animale. Le contexte expérimental est cependant plus simple car la résection osseuse s'effectue dans un environnement biologique normal et dans de bonnes conditions de stabilité. La situation est plus complexe dans le contexte clinique.

A la perte de substance osseuse s'ajoutent en effet des facteurs aggravants : vascularisation ou cellularité déficientes, instabilité du foyer. La résection osseuse s'effectue dans un milieu hostile à la repousse puisqu'elle a lieu dans un contexte traumatique ou de chirurgie oncologique. La violence du traumatisme initial (lors de fracas osseux), le délabrement chirurgical (résections musculaires lors d'exérèse de tumeur maligne par exemple), parfois répété lors de réinterventions, la mise en place d'une grande quantité d'implants métalliques pour stabiliser au mieux des foyers très instables, sont ainsi autant de facteurs qui perturbent les qualités trophiques du site (9, 49, 86, 95, 109). La diminution du pH, qui résulte de l'hypoxie, entraîne par ailleurs une solubilisation du calcium et une

fragilisation osseuse. Lorsqu'il survient à la suite d'une résection tumorale, le remplacement s'effectue chez des patients ayant subi une chimiothérapie ou une radiothérapie adjuvantes. La radiothérapie, aux doses habituellement utilisées en clinique, augmente la porosité de l'os et en diminue la vascularisation et la cellularité (96). La résorption par ostéoclasie est augmentée alors que l'ostéoformation ne l'est pas. Les performances de l'os irradié sont donc diminuées. TAKAHASHI (97) a montré que l'irradiation d'os de lapin à doses supérieures ou égales à celles préconisées en médecine humaine crée un environnement propice au développement d'une non-consolidation. Elle entraîne notamment la libération de radicaux libres. Ces derniers induisent des altérations des membranes cellulaires et de l'ADN aboutissant à la destruction des cellules souches du stroma médullaire, des lignées ostéogènes et hématopoïétiques. L'infection, plus fréquente lors d'interventions chirurgicales longues ou lors de chirurgie oncologique, peut conduire à l'obstruction des canaux de Havers, interférer avec la vascularisation et contribuer au développement d'une pseudarthrose (39, 68). Enfin, lorsque le remplacement s'effectue chez une personne âgée, la restauration osseuse est moins active. Pour BRUDER (20), un nombre insuffisant de cellules souches mésenchymateuses pourrait être en partie responsable de la non-consolidation osseuse chez ces sujets.

Quelle qu'en soit l'origine, une non-consolidation a une incidence psychologique et économique importante. Elle nécessite une ou plusieurs interventions chirurgicales souvent éprouvantes pour le patient. A l'origine d'un handicap moteur, elle peut interférer avec son activité professionnelle. Le traitement et la prévention des pseudarthroses font donc l'objet de nombreux travaux de recherche.

B- Principaux modèles animaux de résection osseuse.

Les modèles de résection osseuse développés chez l'animal sont nombreux. S'ils ont permis de mieux comprendre la pathogénie et la physiopathologie des retards de consolidation ou des non-consolidations, ils permettent désormais d'évaluer la biofonctionnalité des matériaux de restauration osseuse. Les techniques de résection osseuses développées en expérimentation ont pour vocation de créer chez l'animal les conditions d'un retard de consolidation ou d'une non-consolidation biologiquement inactive. Ces modèles permettent alors d'évaluer les capacités de régénération osseuse d'un substitut osseux lorsqu'il est utilisé en remplacement du segment ostectomisé.

La création d'une non-consolidation chez l'animal peut s'obtenir de deux manières. La première est d'empêcher la cicatrisation osseuse par le maintien d'une instabilité dans un foyer d'ostéotomie ou d'ostectomie (89). La distraction, la manipulation des segments osseux

ou l'interposition d'un matériau ou d'un tissu (graisse) empêchent la colonisation osseuse de la perte de substance (9, 25, 91). Ces non-consolidations sont biologiquement actives puisque c'est la mobilité excessive du foyer d'ostéotomie ou l'interposition tissulaire qui empêchent la consolidation osseuse dans un foyer dont le potentiel ostéogénique est intact. Ces modèles de non-consolidations ne permettent pas l'évaluation des capacités de régénération osseuse d'un matériau puisqu'ils introduisent un paramètre supplémentaire : l'instabilité mécanique ou l'interposition tissulaire. La seconde repose sur la création, dans des conditions de stabilité mécanique satisfaisantes, d'une perte de substance osseuse suffisamment importante pour que le pontage à terme soit impossible. C'est celle qui nous intéresse ici, puisque dans ces modèles c'est le potentiel ostéogénique du foyer qui est affecté et non sa stabilité mécanique. L'ensemble de ces travaux repose sur la détermination dans une espèce animale et pour un os donné de la perte de substance osseuse dépassant une valeur critique au-delà de laquelle la cicatrisation osseuse n'aura pas lieu. Ces pertes de substance sont créées au niveau d'os de la face ou de la diaphyse des os longs. Elles sont nécessairement pratiquées chez des sujets adultes dont la croissance osseuse est terminée et dont le potentiel ostéogénique est moins élevé que celui du jeune. Le contrôle radiographique de la fermeture des plaques de croissance est le moyen le plus fiable de vérifier ce paramètre (100).

1) Les modèles de résection développés sur les os de la face.

Les os de la face se forment chez l'embryon par ossification endomembraneuse ou mixte (mandibules). Ce sont des os plats, constitués de deux épaisses lames d'os compact séparées l'une de l'autre par une fine couche d'os spongieux. La cicatrisation et le remodelage osseux s'effectuent en général selon les mêmes mécanismes que ceux décrits pour un os long (20). Si l'os mandibulaire présente des caractéristiques cicatricielles proches de celles du tibia, les os du crâne peuvent néanmoins se comporter différemment d'un os long sur le plan cicatriciel. Peu vascularisés et pauvres en moelle osseuse, ces os présentent en effet un potentiel ostéogénique faible. D'autre part, ils ne sont pas sollicités sur le plan mécanique. Ceci les rend particulièrement intéressants dans la mise au point de modèles de non-consolidation (91).

Les modèles de résections sont développés sur les os du crâne (calvaria) ou les mandibules, os dont l'abord chirurgical est simple, et pour lesquels la stabilité mécanique du site de résection est bonne.

a) Les modèles de calvaria.

Le modèle de calvaria de rat est un modèle très souvent employé dans l'étude préliminaire de nouveaux biomatériaux de substitution osseuse ou dans l'étude comparative de plusieurs matériaux. La réalisation de pertes de substance osseuse de 8 mm de diamètre dans l'os pariétal permet d'obtenir dans cette espèce, une non-consolidation au terme de douze semaines d'observation (91). Ce modèle permet d'étudier les capacités de comblement osseux de petites quantités de matériau sous forme granulaire ou gélatineuse. Le coût de ce protocole est peu élevé et on peut disposer de grands effectifs : c'est l'intérêt principal de ce modèle.

Le modèle de calvaria développé chez le lapin permet de réaliser de plus grands déficits osseux ce qui permet de tester une plus grande quantité de matériau sous forme massive. FRAME (91) a développé un modèle dans lequel une perte de substance de 15 mm de diamètre ne consolidait pas au terme des 36 semaines d'observation.

Un modèle de calvaria a été développé par PROLO chez le chien (91). La création d'une perte de substance de 20 mm de diamètre aboutit à une non-consolidation au terme de 24 semaines d'observation. Ce modèle présente en pratique peu d'intérêt pour des raisons éthiques et financières.

b) Les modèles de résections mandibulaires.

Les modèles de résections mandibulaires ont été principalement développés chez le chien et les primates non-humains. Chez les rongeurs et les lagomorphes, l'abord chirurgical est limité ce qui rend la résection difficile (91). Ces modèles permettent de tester des biomatériaux dans des conditions de mise en charge et de bonnes conditions de stabilité à condition de leur adjoindre un système de contention adapté. Ils se rapprochent en cela plus des modèles de résections segmentaires diaphysaires que les modèles de calvaria qui sont surtout des modèles pour l'étude des complements osseux. L'évaluation de l'implant s'effectue cependant sur un site potentiellement contaminé s'il se produit une effraction de la cavité orale en cours d'intervention. L'antibioprophylaxie, associée à une extraction dentaire trois semaines avant la résection osseuse, limite les risques d'ostéomyélite (91). Les dimensions de la valeur critique ou « critical size defect » (CDS) n'ont pas été déterminées dans les espèces où ces modèles ont été développés. Chez les primates non-humains comme chez le chien, il semble néanmoins qu'une résection mandibulaire minimale de 20 mm de longueur suffit à produire une non-consolidation. A titre d'exemple, chez le chien, une résection mandibulaire de 30 à 40 mm de long stabilisée par plaque engendre une non-

consolidation après 24 semaines d'intervention. Chez le primate non-humain, une résection de 20 mm de long produit une non-consolidation après 26 semaines (91).

2) Les modèles de résections développés sur la diaphyse des os longs.

KEY a été le premier en 1934, à évaluer les capacités de régénération d'un os long après résection segmentaire diaphysaire (100). Il a pu montrer chez le chien adulte qu'une perte de substance osseuse circonférentielle d'une longueur supérieure à une fois et demie le diamètre de l'os réséqué aboutissait, en l'absence de remplacement, à une non-consolidation biologiquement inactive. Depuis, de nombreux modèles de résection segmentaire diaphysaire ont été développés chez le rat, le lapin, le chat, le porc et la brebis. Tous reposent sur les résultats des travaux de KEY. Nous avons choisi de présenter ces modèles en fonction de l'espèce chez laquelle ils ont été développés car c'est souvent en fonction de l'espèce que le modèle est choisi pour des raisons financières, biologiques (particularités de la cicatrisation osseuse), techniques ou éthiques.

a) Les modèles développés chez les rongeurs et les lagomorphes.

Rongeurs et lagomorphes sont des animaux dont le coût à l'achat et à l'entretien sont bas. Ils sont donc très largement utilisés comme modèles.

◆ Les modèles développés chez le rat.

La mise au point de modèles de résections segmentaires diaphysaires chez le rat n'est pas simple. La cicatrisation osseuse dans cette espèce est rapide, s'assortit d'une importante prolifération de tissu cartilagineux. Il est ainsi très difficile d'obtenir une pseudarthrose chez ce rongeur (94). Les résections osseuses effectuées dans cette espèce portent sur le fémur. Les résections médiadiaphysaires de 5 à 8 mm de long, soit 20 à 25 p.cent de la longueur du fût, sont stabilisés par plaques (79, 108), hémifixation externe (34), ou enclouage centromédullaire distractif (94) et permettent généralement d'aboutir à la non-consolidation au terme de douze semaines.

◆ Les modèles développés chez le lapin.

@ Ulna.

Les principaux modèles de résection diaphysaire segmentaires développés chez le lapin s'inspirent de celui de TULI (101) dans lequel une résection médiadiaphysaire ulnaire d'une longueur de 10 à 20 mm est pratiquée. Aucune stabilisation n'est mise à sa place au niveau de l'ulna. En raison d'une synostose physiologique entre radius et ulna chez le lapin, le radius laissé intact, assure en théorie la stabilité du site de résection. Bien que TULI ne rapporte aucune consolidation osseuse au terme des 3 à 4 mois d'observation, certains auteurs observent la consolidation de résections ulnaires après 16 semaines d'observation. HOPP observe ainsi une consolidation chez 33 p.cent des lapins ayant subi une résection de 10 mm de longueur après 6 semaines et LOUISIA observe 2 consolidations à 16 semaines après avoir pratiqué des résections de 20 mm de longueur (53, 63). Même si certaines précautions doivent cependant être respectées (sujets adultes -5 Kg-, résection incluant le périoste ulnaire mais préservant celui de la face palmaire du radius, rinçage du site de résection afin d'éliminer débris osseux et moelle osseuse pouvant y subsister), le modèle de résection ulnaire chez le lapin est plus un modèle de retard de consolidation qu'un modèle de non-consolidation. Ce modèle est néanmoins intéressant en raison de sa simplicité théorique de réalisation. En outre, il préserve l'utilisation normale du membre et permet la mise en charge du biomatériau lorsqu'un remplacement segmentaire est effectué.

La courbure physiologique de l'ulna dans le plan sagittal antéro-postérieur et la présence d'une synostose avec le radius font cependant apparaître plusieurs difficultés techniques. La mise en place d'un biomatériau massif dans la perte de substance est difficile en raison de l'absence de mobilité des extrémités de l'ulna soudées au radius. La stabilité de l'implant en l'absence de montage est également relative. LOUISIA (63) propose d'améliorer cette stabilité en forant la cavité médullaire de l'ulna pour permettre l'enchâssement du biomatériau. Le foret de 4 mm utilisé manuellement pour agrandir celle-ci reste cependant difficile à manipuler, sans endommager l'os ou les tissus périphériques (périoste du radius notamment). GAULLIER (38) stabilise la résection ulnaire par la mise en place d'un enclouage centro-médullaire.

Les modèles de résections ulnaires s'assortissent par ailleurs de difficultés techniques lors de la réalisation d'essais mécaniques ou de coupes sagittales pour la lecture histologique. Les courbures du cubitus et du radius étant variables d'un animal à l'autre, la reproductibilité

des essais biomécaniques et des coupes effectuées n'est pas garantie. Ceci relativise l'analyse des mesures planimétriques effectuées.

@ Radius.

GOGOLEWSKI (42), tirant lui aussi parti de la présence d'une synostose radio-cubitale, pratique des résections radiales de 10 mm de longueur sans stabilisation associée. Il n'obtient pas de consolidation osseuse au terme des 12 mois d'observation ce qui en fait un bon modèle de non-consolidation. La courbure physiologique du radius pose cependant le même problème de reproductibilité dans la réalisation des essais mécaniques et des coupes histologiques que le modèle de TULI.

@ Tibia.

KITSUGIT (61) met au point un modèle de résection diaphysaire tibiale stabilisée par enclouage centro-médullaire. Ce modèle présente de nombreux inconvénients. La résection du périoste n'est pas effectuée ce qui préserve une source importante de cellules ostéocompétentes. L'enclouage centro-médullaire non verrouillé ne neutralisant pas la rotation, l'instabilité du montage est à l'origine d'une mo

conditions de stabilité et de reproductibilité. D'autre part, la consolidation est acquise chez l'un des neuf sujets opérés au terme des 24 semaines d'observation.

@ Ulna.

Les modèles développés chez le chien portent en général sur l'ulna pour des raisons anatomiques identiques à celles qui justifient le choix de cet os chez le lapin. Ils sont inspirés des travaux d'URIST (102) qui montrent qu'une résection osseuse du tiers distal de l'ulna sur une longueur de 25 mm chez des chiens adultes de 20 à 40 Kg ne consolide pas. La résection intéresse le périoste. Aucune contention n'est généralement assurée. Pour des résections plus longues (35 mm soit 3 à 4 fois le diamètre de l'os), une ostéosynthèse est cependant nécessaire et consiste en la mise en place d'une plaque DCP de 3,5 mm et 8 trous sur l'ulna (57). Ces modèles présentent les mêmes avantages que ceux présentés par le modèle lagomorphien : mise en charge du membre et simplicité opératoire. La mise en place du substitut osseux est facilitée par la présence dans cette espèce d'une synostose plus localisée permettant une plus grande mobilité des fragments osseux. Ces modèles souffrent en revanche –comme chez le lapin, des défauts inhérents à la courbure de l'os se traduisant par des difficultés de reproductibilité des essais mécaniques et des coupes histologiques.

@ Fémur.

GUILLEMIN et PATAT (46) décrivent un modèle de résection diaphysaire aboutissant à la pseudarthrose sur des chiens de grand format ayant subi des résections osseuses diaphysaires fémorales obliques de 25 mm de longueur environ. L'os est immobilisé par une plaque de vitallium de 10 trous. Ce mode de fixation est associé à une immobilisation plâtrée pendant 3 semaines. Seize semaines après l'intervention, il persiste un hiatus non minéralisé de 3 à 5 mm et le diamètre de l'os formé de part et d'autre de ce hiatus est inférieur à celui de l'os originel. Vingt-quatre semaines après l'implantation, la taille du hiatus n'a pas changé, une pseudarthrose est formée. Ceci est confirmé à 52 semaines. Ce modèle a pour principal intérêt de disposer d'un délai d'observation suffisamment long pour caractériser de manière univoque une non-consolidation.

@ Tibia.

JOHNSON (56) propose un modèle de résection médio-diaphysaire tibiale de 15 mm de longueur (rapport résection / diamètre diaphysaire = 1 à 1,23) stabilisée par un fixateur externe en cadre, comprenant 3 broches proximales et 3 broches distales non filetées. Les chiens sont sacrifiés 3 mois après l'intervention. De nombreux inconvénients rendent ce modèle inutilisable. La non-consolidation n'est pas systématique même au terme de délais d'observation courts. Un sujet sur trois consolide en l'absence de remplacement. Les sollicitations mécaniques s'exerçant au niveau du site de résection sont variables. La mise en charge du membre est en effet partielle au départ chez tous les animaux et le reste chez certains alors qu'elle devient normale chez d'autres. L'ostéolyse en regard des broches est souvent présente, engendrant des micro-mouvements. Le relâchement des implants au cours du dernier mois d'observation peut donc augmenter l'instabilité dans le foyer de résection et hypothéquer la reproductibilité des manipulations. La perte de substance osseuse n'est donc pas toujours le seul élément déterminant la non-consolidation.

♦ Les modèles développés chez le chat.

TOOMBS (99, 100) pratique chez des chats adultes une résection osseuse tibiale équivalente à 1,25 à 1,5 fois le diamètre de l'os. L'os est stabilisé par mise en place d'une plaque en acier inoxydable (2,7 mm, 8 trous comprenant 3 vis proximales et 3 vis distales) en face médiale de l'os. Une contention externe, dont la nature n'est pas précisée, est maintenue en phase postopératoire pendant deux jours.

Ce modèle est très intéressant. Il aboutit à une non-consolidation au terme des 12 semaines d'observation. Chez 4 sujets, le défaut n'est comblé que par un tissu fibreux. On note toutefois une discrète formation endostée au contact des vis qui tend à obstruer la cavité médullaire. S'il existe une formation discrète d'os chez un sujet, elle ne dépasse pas les deux tiers proximaux de la résection. La technique opératoire est reproductible : l'os est rectiligne chez le chat dans sa partie médiadiaphysaire ce qui permet un cintrage et un positionnement parfait de la plaque sur l'os. Le membre est utilisé normalement au cours des 10 dernières semaines ; c'est donc un modèle en charge. La morbidité de l'intervention est nulle, aucun des montages n'a lâché au cours des 12 semaines d'observation.

Le principal inconvénient de ce modèle réside en fait dans le choix de l'espèce, protégée par les associations luttant contre l'expérimentation animale.

c) Les modèles développés chez les grands animaux de rente.

♦ Modèles développés chez le porc.

A notre connaissance une seule étude portant sur des résections segmentaires a été publiée dans cette espèce. SENDOWSKI (93) décrit un modèle dans lequel il pratique des résections fémorales médiadiaphysaires de 25 mm de long sur des miniporcs Pitman Moore (35-50 Kg) et des porcs Large White (100 Kg). Le remplacement de la perte de substance osseuse est systématique et s'effectue par un implant corallien ou un autogreffon cortico-spongieux. Il propose deux techniques de stabilisation :

- @ Une fixation externe par implants de type FESSA selon une configuration en V dite en « Fouga Magister » employant 8 broches autotaraudeuses de 5 mm.
- @ Une fixation par plaque MACONOR 2 en acier inoxydable maintenue par 6 vis (plaques de dimensions 16 cm x 2 cm x 6 mm pour les porcs Large White de 100 Kg ou de 12.2 cm x 13 cm x 3.8 mm pour les miniporcs de 50 Kg).

Les résultats portant sur des périodes d'observation de 3 à 6 mois montrent que quelle que soit la taille du porc, le fixateur externe est un montage instable provoquant le déplacement du greffon et la production d'un cal exubérant. L'épaisseur musculaire à transfixer chez le porc est importante, ce qui crée un bras de levier important souvent à l'origine du déplacement des fragments osseux. De plus, la plupart des broches se désolidarisent de l'os après résorption osseuse (ostéite raréfiante, nécrose osseuse). La contention par plaque n'est satisfaisante que chez les miniporcs car chez les Large White, la faillite de l'implant est systématique (rupture, arrachage des vis). Outre sa morbidité élevée, ce modèle présente deux inconvénients majeurs. Il ne permet pas de connaître les capacités de consolidation en l'absence de remplacement. D'autre part, la croissance osseuse n'est pas achevée chez les sujets implantés comme en témoigne la présence de plaques de croissance non encore fermées sur les radiographies postopératoires.

♦ Les modèles développés chez la brebis.

Les modèles développés dans cette espèce sont récents. Ils portent sur le tibia, le fémur et le métatarsien.

@ Tibia.

WIPPERMANN (107) montre qu'une résection médiadiaphysaire tibiale de 20 mm de long, stabilisée par plaque latérale en acier inoxydable spécialement conçue pour l'expérimentation, conduit à une pseudarthrose chez 5 brebis sur 6 après 12 semaines

d'observation. Ce modèle limite l'appui initial par ténotomie du tendon d'Achille afin de court-circuiter les sollicitations s'exerçant sur la résection. L'appui sur le membre opéré est partiel dès le cinquième jour postopératoire pour être complet au cours des semaines précédant l'abattage. La morbidité de ce modèle est élevée : 7 complications sont observées parmi les 48 sujets opérés, dont 5 fractures comminutives de la partie proximale du tibia.

MUIR (78) propose deux montages distincts pour stabiliser des résections tibiales de 5 cm de longueur : pose d'une plaque DCP (3,5 mm, 13 trous, 4 vis proximales, 4 vis distales) ou d'un clou centro-médullaire verrouillé (4 vis proximales, 4 vis distales). Ce modèle limite, comme dans le cas précédent, l'appui précoce par la réalisation d'une ténotomie du tendon d'Achille. L'intérêt de ce modèle est limité. Il n'y a pas d'effectif témoin car la perte de substance est immédiatement remplacée par une allogreffe corticale dont les caractéristiques mécaniques initiales sont supérieures à celles de nombreux substituts osseux.

GAO (37) teste deux céramiques sous forme massive après résection segmentaire médio-diaphysaire de 16 mm de longueur stabilisée par deux plaques médiales superposées. Le manque d'effectif témoin ne permet pas de connaître la cicatrisation en présence des pertes de substances ainsi créées. La morbidité du montage est néanmoins faible puisque 11 brebis sur 12 sont exploitables pour l'interprétation.

GUGALA et GOGOLEWSKI (45) proposent la substitution d'un segment diaphysaire tibial de 4 cm par des membranes polymérisées résorbables. La stabilisation se fait par fixation externe. Il n'y a pas d'effectif témoin.

@ Fémur.

EHRNBERG (33) développe chez le mouton adulte un modèle de résection fémorale médio-diaphysaire de 4 cm de longueur. Les segments osseux sont stabilisés par la mise en place d'une hémifixation externe. Ce modèle de non-consolidation est intéressant : aucun pontage osseux n'est observé chez les 4 animaux contrôlés au terme des 16 semaines d'observation. Chez 2 animaux sur 4, aucune néoformation osseuse n'est notée à ce terme. La perte de substance est comblée par un tissu fibreux. La morbidité de ce modèle est en revanche élevée puisque des complications septiques ayant engendré un lâchage d'implant sont observées chez 4 des 30 moutons opérés.

KIRKER-HEAD (60) met au point un modèle de grande résection chez la brebis par ostectomie fémorale de 25 mm de longueur stabilisée par plaque en acier inoxydable. Ce modèle conduit au terme des 12 semaines d'observation à une pseudarthrose en l'absence de remplacement. La morbidité associée à ce modèle est aussi élevée : sur 20 animaux stabilisés

après résection diaphysaire fémorale, 4 (20 p.cent) ont subi un lâchage d'implant précoce. Dans certains cas où le lâchage de plaque est absent, certaines vis (les plus proches de la résection) migrent, comme le montrent les radiographies publiées par l'auteur.

@ Métatarsien.

CLAES (25) développe un modèle de pseudarthrose par la réalisation d'une ostéotomie maintenue en distraction par mise en place d'un fixateur externe. L'espace interfragmentaire ainsi créé ne résulte pas d'une résection mais d'une section suivie d'une distraction. Le fixateur externe neutralise la flexion, la torsion mais pas la compression qu'il autorise à des degrés variables lors de l'appui du membre. Dans ces conditions, un espace interfragmentaire de 5,4 mm de longueur ne cicatrise pas après 9 semaines d'observation. Dans ce modèle, la résection n'est cependant pas le seul facteur déterminant la non-consolidation, la mobilité interfragmentaire entre également en compte.

MATHON *et al.* (71) ont mis au point un modèle de non-union sur le métatarsien de brebis : 2 groupes de 5 brebis subissent des résections métatarsiennes diaphysaires de respectivement 10 mm et 20 mm, l'objectif étant de mettre en évidence la CDS dans cette espèce. La stabilisation se fait par 2 plaques DCP disposées dans des plans orthogonaux, sans contention externe. Après 3 mois d'observation, il est observé des signes de cicatrisation osseuse dans le premier groupe, cependant sans aucun pontage. Aucune néoformation osseuse n'est observée dans le second groupe. Ce modèle de non consolidation est très intéressant et confirme l'hypothèse selon laquelle une résection de 1,5 fois le diamètre de l'os conduit à une pseudarthrose. Ce modèle peut être utilisé pour tester divers matériaux de substitution. Il présente cependant un certain nombre de limites : la présence de 2 plaques dans des plans perpendiculaires rend impossible le suivi radiographique durant 3 mois, jusqu'au sacrifice et retrait de la plaque frontale. D'autre part, le nombre important de vis dans l'os compromet la vascularisation et peut fragiliser les fragments osseux. Enfin, l'abord et la technique sont complexes et le coût du protocole élevé.

d) Les modèles développés chez les primates.

ANDERSSON (6, 7) effectue des résections segmentaires de grande taille sur le fémur, (76 mm), le tibia (63 mm) et l'humérus (50 mm) de babouins. L'os ostectomisé est immédiatement remplacé par un implant en alliage de titane enchâssé dans la cavité médullaire de l'os et le site de résection est stabilisé par la mise en place d'une plaque vissée. Ce modèle est intéressant. Il permet de créer des pertes de substances de grande taille sur des

os porteurs (tibia et fémur) ou sujets à d'importantes sollicitations en traction (humérus). La morbidité du modèle est nulle puisqu'aucune complication n'est répertoriée chez les 38 sujets suivis. Les montages conservent leur stabilité au cours des 6 à 60 mois d'observation en dépit de l'activité physique normale des animaux. En dépit de l'intérêt de ce modèle, certaines réserves doivent être émises. La stabilité du montage est en grande partie liée au choix d'un implant de substitution métallique très résistant sur le plan mécanique. Il ne peut donc être utilisé lors de remplacement par des matériaux plus fragiles. Aucun effectif témoin n'a d'ailleurs été étudié en parallèle des sujets implantés.

COOK (26) propose deux modèles de résection ulnaire et tibiale dans lesquels la perte de substance osseuse de 20 mm de longueur est immédiatement remplacée par des implants en collagène de type I véhiculant une BMP (rhOP-1). Aucune complication post-opératoire n'est notée au cours des 20 semaines d'observation. Aucun effectif témoin n'est cependant étudié en parallèle des sujets ayant subi un remplacement.

Les principaux m

espèce animale	auteur	os	l ou d (mm)	résection périostée	ostéosynthèse	délais (semaines)	effectif témoin	morbidité
RAT	Takagi Urist	calvaria	8	oui	0	12	+	0
	Wernzt	fémur	5	oui	P	12	+, c=18%	?
	Einhorn		6	oui	FE	12		?
	Siegal		7	oui	ECMD			0
Wolff		8	oui	P, CE	8-16	+	?	
LAPIN	Frame	calvaria	15	oui	0	24	+	0
	Dahners	ulna	10	oui	0	6	+, c=33%	?
	Cook		15	oui	0	8-12		0
	Gaullier		20	oui	ECM	8		+
	Bolander		20	oui	0	12		+, c=1/3
	Louisia		20	oui	0	16	+++	0
	Gogolewski	radius	10	oui	0	52	+	0
Kitsugi	tibia	16	non	ECM (CE)	25	?	+++	
CHIEN	Prolo	calvaria	20	oui	0	24	+	0
	-	mâchoire	>20	oui	P	24	+	0
	Schenk	radius	3	oui	0	16	+, c=12%	0
	Johnson		25	oui	FE	24		+, c=1/9
	Nilsson	ulna	25	oui	0	12	0	0
	Moore		25	non	ECM	24	0	0
	Johnson		35	oui	P	14	0	?
Guillemin	fémur	25	oui	P + CE	52	+	0	
Johnson	tibia	15	oui	FE	12	+, c=1/3	+	
CHAT	Toombs	tibia		oui	P	12	+	0
PORC (large white)	Sendowski	fémur	25	oui	FE ou P	24	0	+++
PORC (yucatan)	Sendowski	fémur	25	oui	FE P	24 24	0 0	+++ 0
BREBIS	Ehrnberg	fémur	40	oui	FE	16	+	++
	Gerhart		25	oui	P	12-52	+	++
	Wipperman	tibia	20	oui	P (T)	12	+, c=1/6	++
	Muir		50	oui	P, ECMV	14	0	0
	Gao		16	oui	2 P	16	0	0
Claes	métatarsien	5.4	oui	FE	9	+	?	
PRIMATES NON-HUMAINS	Andersson	humérus	50	oui	P	24-240	0	0
	Andersson	fémur	76	oui	P	24-240	0	0
	Andersson	tibia	63	oui	P	24-240	0	0
	Cook	ulna tibia	20 20	oui oui	CE ECM, CE	20 20	0 0	0 0

Tableau 1 : Principaux modèles animaux de résection osseuse.

P	plaque vissée
FE	fixateur externe
ECMD	enclouage centromédullaire distractif
ECM	enclouage centromédullaire
CE	contention externe
T	ténectomie
ECMV	enclouage centromédullaire verrouillé
c	taux de consolidation osseuse
?	non déterminé
+	complications rares
++	complications fréquentes
+++	complications très fréquentes

C- Etude critique des modèles de résection osseuse : choix d'un modèle animal.

Les modèles de calvaria ont pour principal intérêt leur simplicité de mise en œuvre et leur faible coût. Ils sont donc surtout intéressants pour l'évaluation de nouveaux substituts osseux ou pour la comparaison de plusieurs biomatériaux. En outre, ce sont des modèles de comblement dans un os membraneux, non en charge et non des modèles de résection en région corticale diaphysaire. Dans le contexte proche de la clinique dans lequel nous voulons élaborer notre modèle afin d'évaluer nos matériaux, il nous faut choisir une résection diaphysaire. Le modèle choisi doit être simple, reproductible et fiable. Il doit aboutir à la non-consolidation en l'absence de remplacement au terme du délai d'observation fixé et permettre de tester par la suite la biofonctionnalité d'un matériau de substitution osseuse dans des conditions de stabilité maximale. Il doit nécessiter une ostéosynthèse qui ne doit pas interférer avec l'implant ou la cicatrisation osseuse. Enfin, le site de résection doit être mis en charge.

Nous devons d'abord choisir l'espèce animale chez laquelle on souhaite évaluer des matériaux puis l'os sur lequel s'effectuera l'ostectomie.

1) Choix de l'espèce animale.

Parmi les petites espèces, le rat et le lapin sont souvent choisis en raison de leur faible coût d'achat, la facilité de leur hébergement, la simplicité de l'acte chirurgical et des soins post-opératoires. Ils ont cependant une grande capacité de régénération osseuse associée à une importante prolifération de tissu cartilagineux (65). La reconstruction osseuse repose sur la formation d'ostéons peu nombreux et d'un système haversien moins complexe que celui présent chez les espèces de grand format (108). Chez le rat, le cobaye et le lapin, la restauration osseuse est bien différente de celle décrite chez l'homme et les résultats qui découlent de ces expérimentations surpassent en général ceux observés en clinique. C'est la raison pour laquelle ces animaux ne sont souvent utilisés que dans les travaux de recherche préliminaires : Ils ne pouvaient être retenus ici compte tenu du cahier des charges fixé.

Parmi les espèces de format intermédiaire, le chien et le chat constituent des modèles intéressants. L'os des carnivores a une structure haversienne ostéonique analogue à celle de l'homme. Les modalités de la cicatrisation et du remodelage osseux sont également très proches. Certaines caractéristiques anatomiques et biomécaniques différencient cependant l'os

des carnivores de l'os humain. Les corticales sont en particulier plus fines chez ceux-ci. La mise en charge des biomatériaux implantés sur un membre inférieur est moins importante dans ces espèces en raison de leur poids et de leur posture quadripodale. Enfin et surtout, ces espèces sont de moins en moins utilisées pour des raisons financières et éthiques. Les mini-porcs ou micro-porcs sont des modèles très intéressants car leurs modalités de cicatrisation osseuse sont proches de celles de l'homme. Leur prix d'achat reste élevé.

Rapport-Gratuit.com

modèle humain que ne sont les rongeurs. Enfin le laboratoire de recherches orthopédiques bénéficie de l'accès aux installations de l'INRA de Jouy-en-Josas, tant pour l'hébergement de ces animaux que pour les interventions chirurgicales. Nous avons donc choisi la brebis comme modèle.

2) Choix de l'os.

De nombreux modèles ont été développés chez la brebis à partir de résections fémorales (41) ou tibiales (107) stabilisées par plaque, enclouage centro-médullaire verrouillé ou fixateurs externes. Bien que permettant des ostectomies de grandes dimensions (15 à 50 mm), ces os porteurs présentent des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles qui peuvent limiter la reproductibilité des manipulations et qui entraînent surtout une morbidité élevée (41, 107).

Le fémur n'offre pas de repères anatomiques identifiables de manière systématique et précise et sa diaphyse n'est pas rectiligne. La reproductibilité des résections et des montages est donc difficile. En raison de l'importance des attaches musculo-tendineuses et ligamentaires, cet os est soumis à d'importantes sollicitations qu'il peut être difficile de neutraliser et ce d'autant plus qu'il ne se prête pas aux contentions externes par résine. Il est en effet impossible d'immobiliser l'articulation coxo-fémorale. Le fémur bénéficie d'une importante couverture musculaire ce qui peut favoriser la repousse osseuse au détriment de la mise au point d'un modèle de non-consolidation.

L'abord chirurgical du tibia est rapide et simple. Il se prête à tous les types de fixation. La reproductibilité des résections osseuses est possible car on dispose de repères anatomiques précis et palpables. Cet os n'est cependant pas rectiligne dans le plan frontal et présente une torsion physiologique qui peut compromettre la reproductibilité des montages orthopédiques, du positionnement des implants, des coupes histologiques et des essais mécaniques. De plus, la contention externe par une résine est comme pour le fémur, difficile à mettre en œuvre car elle nécessite l'immobilisation du membre à partir du grasset. Il est donc impossible de limiter les efforts s'exerçant sur le montage lors de grandes résections tibiales ou fémorales par contention externe. C'est la raison pour laquelle les complications par lâchage d'implant sont nombreuses. Nous avons écarté le choix d'un modèle portant sur ces deux os.

Le métatarsien présente en revanche de nombreux avantages. C'est un os suffisamment long pour y réaliser une résection de grande taille. Il présente les caractéristiques anatomiques d'un os long (corticale d'os compact épaisse, cavité médullaire développée, massifs métaphyso-épiphysaires bien différenciés). C'est un os porteur, soumis à

des sollicitations biomécaniques connues (28). Il est dépourvu d'attaches musculaires. Cette caractéristique peut entraver la cicatrisation osseuse. Enfin, et surtout, sa topographie et sa forme se prêtent à la simplicité et à la reproductibilité des manipulations. Son abord chirurgical est simple. C'est un os droit, qui ne présente pas de torsion physiologique. Les sections osseuses et les montages, l'orientation des pièces pour l'examen radiographique et le repérage des plans de coupes pour l'histologie sont reproductibles. Par ailleurs, les essais mécaniques peuvent être effectués sans qu'aucune torsion physiologique ne vienne perturber la nature des efforts imposés à l'os. Sa section circulaire présente un diamètre constant sur les deux tiers médio-diaphysaires. Il est donc simple de remplacer l'os par un biomatériau cylindrique et de maintenir des conditions de stabilité reproductibles. La fixation interne peut être efficacement complétée par une contention externe, en raison de la proximité des rayons osseux à la peau. Le métatarsien présente donc dans l'espèce ovine des caractéristiques anatomiques et biomécaniques qui le rendent très intéressant pour la mise au point d'un modèle de résection osseuse.

D- But de l'expérimentation.

Nous avons vu que les modèles de résection déjà développés chez le grand animal sont intéressants mais souvent difficilement reproductibles, dotés d'une morbidité élevée, et lourds sur les plans technique et financier. Nous avons vu l'intérêt sur les plan anatomique, biomécanique et histologique que peut présenter un modèle développé à partir du métatarsien de brebis. Nous avons choisi de mettre au point notre propre modèle afin, dans une seconde étude, de tester deux types d'implants.

Ce modèle de résection diaphysaire segmentaire de grande taille sur le métatarsien de brebis devait répondre au cahier des charges fixé : accessibilité, simplicité de mise en œuvre, reproductibilité, fiabilité et obtention d'une non-consolidation en l'absence de remplacement.

— ୩୩ ୧୫) ୬ -) ୦୭#) ୫# ୩) ୫, ୩ () ୭#

A- ETUDES PRELIMINAIRES.

1) Modèle de résection segmentaire osseuse de grande taille.

Les choix de l'espèce animale et de l'os étant fixés, plusieurs paramètres devaient être définis : la longueur de la résection osseuse, le mode de fixation de l'os et les délais d'observation.

a) Hypothèses de travail.

◆ Choix de la longueur de résection osseuse.

KEY a été le premier à monter, il y a 60 ans, que le diamètre de l'os détermine grossièrement la longueur minimale du segment osseux devant être réséqué sur un os long pour que se produise une pseudarthrose. L'hypothèse de KEY selon laquelle une résection au moins égale à 1,5 fois le diamètre de l'os est nécessaire pour engendrer une non-consolidation, s'applique parfaitement au modèle canin chez lequel cet auteur l'a vérifiée. Elle ne s'applique cependant pas à toutes les espèces. TOOMBS (100) démontre ainsi qu'une résection de moindre longueur ($L/D = 1,25$) suffit à engendrer une pseudarthrose chez le chat. En revanche, chez le rat, comme chez le lapin, espèces chez lesquelles il est très difficile de créer une non-consolidation (94), des résections plus longues ($L/D > 2$) sont nécessaires (52, 63, 106). Ces différences s'expliquent par des potentiels de cicatrisation osseuse différents d'une espèce à l'autre. La longueur de résection nécessaire à l'obtention d'une non-consolidation sur un os long, ne dépend pas seulement de l'espèce. D'autres critères interviennent également comme la vascularisation de l'os réséqué et l'importance des contraintes subies par le cal.

Chez la brebis, le rapport L/D est défini par WIPPERMANN (107) sur le tibia et par GEHRART (41) sur le fémur. Ces auteurs montrent qu'après résection d'un segment osseux diaphysaire de 25 mm de longueur, on obtient une non-consolidation au terme de 12 semaines d'observation. La longueur de résection nécessaire au développement d'une pseudarthrose sur le métatarsien reste néanmoins à définir. CLAES a bien utilisé le métatarsien de brebis pour définir un modèle de pseudarthrose (25), mais à l'espace interfragmentaire, de 5 mm de longueur, s'ajoute une mobilité interfragmentaire prédéterminée. Notre cahier des charges

nous imposait un mode de fixation stable, où seule la perte de substance est à l'origine de la pseudarthrose ou du retard de consolidation. Nous appuyant sur les travaux de KEY et de CLAES nous avons donc choisi arbitrairement une résection selon des rapports L/D de 0,5 (groupe 3), 1 (groupe 2) et 2 (groupe 1). Nous pensions obtenir au terme du délai fixé, une consolidation systématique chez tous les sujets du groupe 3, une consolidation chez certains sujets du groupe 2 et aucune consolidation chez ceux du groupe 1.

♦ **Choix du mode d'ostéosynthèse.**

L'implant choisi devait être suffisamment rigide pour permettre une mise en charge en présence d'une perte de substance osseuse circonférentielle. Il devait présenter une résistance en fatigue suffisante, car il serait maintenu pendant plusieurs mois. Il ne devait pas interférer avec la cicatrisation osseuse notamment par la libération de produits de corrosion. Sa mise en place, enfin, devait être simple et reproductible. Les soins postopératoires devaient être limités.

Trois types de montage peuvent être mis en place sur le métatarsien de brebis : la fixation externe, l'enclouage centro-médullaire verrouillé et la plaque vissée.

La fixation externe en cadre a déjà été utilisée sur le métatarsien de mouton par CLAES (25). Ce type de montage neutralise les sollicitations en compression, traction, cisaillement, torsion et flexion. Nous n'avons cependant pas retenu cette fixation pour deux raisons. Les soins postopératoires sont contraignants car réguliers et coûteux, difficiles à mettre en œuvre chez le mouton, surtout dans une région anatomique constamment souillée. Le montage manque par ailleurs de fiabilité (33, 54, 55, 58). Une lyse osseuse autour des broches est en effet fréquente lors de la mise en place des implants. Elle résulte de la nécrose osseuse liée à l'échauffement lors du forage, de contraintes excessives en cisaillement et compression à l'interface broche-os ou d'une ostéomyélite survenant à la suite d'une contamination à partir des zones cutanées que perforent les broches (54). Le montage devient alors instable ce qui compromet la reproductibilité des interventions.

L'enclouage centro-médullaire verrouillé neutralise les sollicitations en flexion, en extension, en rotation, en traction et en compression. Sa position, proche de l'axe neutre de l'os, le rend très efficace sur le plan biomécanique. Il ne nécessite par ailleurs aucun soin postopératoire spécifique. Il présente cependant des inconvénients rédhibitoires vis à vis du cahier des charges fixé. L'enclouage direct par insertion entre les deux phalanges n'est possible, du fait de leur très faible écartement, que pour des clous de faible diamètre, insuffisamment rigides en l'absence de contact osseux entre les deux segments de la résection

(23). L'enclouage rétrograde à partir du site de résection en direction du calcaneum endommage par ailleurs de manière irréversible le massif tarsien. Ce montage implique enfin la mise au point d'un clou verrouillé spécifique et de son matériel ancillaire, ce qui majore le coût du protocole. Par ailleurs, les prototypes n'ont pas les mêmes garanties de qualité que les pièces effectuées en grande série, soumises à des contrôles de qualité parfaitement codifiés. Enfin, le recours à un matériel non commercialisé ne permettrait pas à d'autres équipes d'utiliser ce modèle.

La plaque vissée neutralise, comme les montages précédents, les sollicitations en flexion, extension, compression, rotation et cisaillement. Elle est simple à mettre en place en face latérale et n'exige aucun soin postopératoire spécifique. Une plaque DCP[®] (Synthes, Covely, Saint Genin, France), étroite (longueur = 98 mm, largeur = 10 mm et épaisseur = 3,5 mm), pour vis corticales de 3,5 mm de diamètre, en acier inoxydable, est commercialisée pour l'orthopédie vétérinaire. Comportant 8 trous, elle est suffisamment longue pour permettre l'ancrage de 3 vis dans les segments osseux proximal et distal. Son épaisseur n'interfère pas avec le recouvrement cutané.

Le problème majeur posé par ce type de fixation est d'ordre biomécanique. L'absence de contact entre les deux fragments osseux reporte l'ensemble des sollicitations sur la plaque et les vis. Les travaux effectués par PALME ont montré que le métatarsien de mouton est essentiellement soumis à des sollicitations en compression et en flexion (28). Lors de la marche, du début à la fin de la phase d'appui, l'axe longitudinal de l'os décrit un secteur angulaire compris entre 55° et 95°, par rapport à l'horizontale. La face dorsale de l'os est déformée en compression. Le métatarsien est donc soumis à un moment fléchissant dans le plan sagittal auquel s'ajoute l'action compressive du poids. Placée à distance de l'axe neutre de l'os, la plaque est soumise lors de la marche à d'importants efforts. Les vis font l'objet d'importantes forces de cisaillement. La mise en place de la plaque en face plantaire offre un meilleur compromis sur le plan mécanique (76) mais l'abord chirurgical est plus complexe. Cette dernière est en effet recouverte de tendons fléchisseurs, de structures vasculaires et nerveuses importantes dont la rétraction est difficile et complique la mise en place de la plaque. La pose de la plaque en face dorsale place celle-ci dans des conditions mécaniques très défavorables car celle-ci supporte toutes les contraintes (76). La mise en place de la plaque en face latérale ne lui permet pas de s'opposer de manière optimale au moment fléchissant mais ce positionnement reste relativement favorable à la plaque (76). Il est en revanche très défavorable aux vis. Les corticales latérale et médiale, plus épaisses que les corticales dorsale et plantaire, offre cependant un meilleur ancrage pour les vis. L'abord

chirurgical est par ailleurs plus simple en face latérale qu'en face palmaire. Nous avons choisi de stabiliser la résection métatarsienne par la mise en place d'une plaque en face latérale.

◆ Choix des délais d'implantation.

La vocation principale d'un modèle de résection osseuse est de permettre de tester les biomatériaux de restauration osseuse. Un tel modèle n'a pas nécessairement pour but d'aboutir à la pseudarthrose, mais doit créer une perte de substance suffisante pour qu'au terme du délai d'observation fixé, la cicatrisation n'ait pas lieu. La notion de pseudarthrose n'est donc pas fondamentale puisqu'un substitut osseux testé en expérimentation animale ne présente un intérêt que s'il permet une cicatrisation osseuse rapide du défaut de tissu, en général 4 à 6 mois. C'est une des raisons qui, ajoutée aux considérations financières, limite généralement les délais d'observation à 2 mois (25), 3 mois (34, 40, 58, 60, 81, 96, 106, 107, 108), 4 mois (33, 37, 63, 73, 89, 91, 93), exceptionnellement 6 mois ou plus (4, 42, 46, 58, 61). Quelle que soit l'espèce étudiée, un délai de 2 mois est trop court pour préjuger de l'évolution ultérieure d'un modèle de résection. A titre d'exemple, LOUISIA (63) montre chez le lapin, qu'une résection ulnaire de 15 mm de long ne cicatrise pas en 8 semaines alors qu'elle cicatrise chez certains sujets en 12 semaines.

Les délais habituellement retenus dans les modèles de résection osseuse développés chez la brebis sont de 12 semaines (40, 107) ou 16 semaines (33, 37). Nous avons dans un premier temps, arbitrairement limité notre période d'observation à 16 semaines. Dans l'hypothèse où l'ostéoformation est faible et n'évolue pas radiographiquement au cours des 8 dernières semaines d'observation, on peut espérer être dans une situation de non-consolidation. Si l'histologie confirme l'impasse évolutive, ces délais sont maintenus. Dans l'hypothèse contraire, ces délais sont prolongés de 8 semaines.

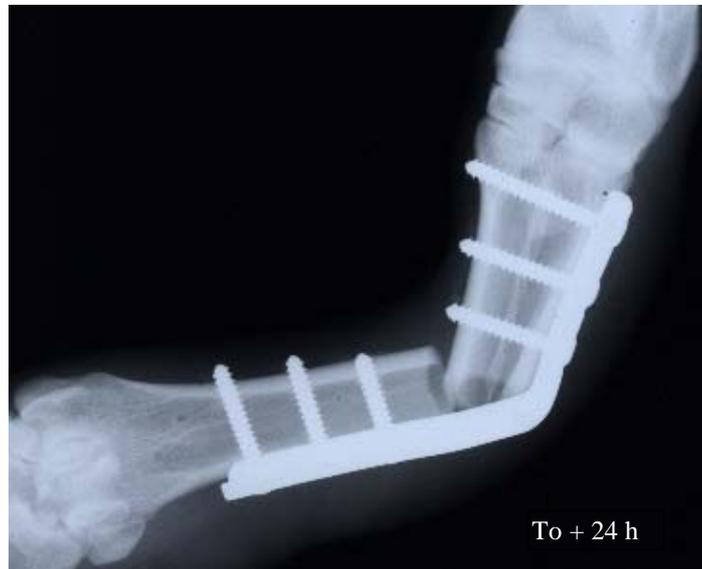
L'implantation de quelques animaux doit nous permettre de valider nos hypothèses de travail.

b) Essais préliminaires.

◆ Fixation du métatarsien par plaque vissée sans contention externe.

Une brebis subit une résection médiodiaphysaire d'une longueur équivalente au diamètre de l'os dans sa partie centrale ($L/D = 1$). La résection est stabilisée par la mise en place de la plaque citée précédemment. Seules les 3 vis les plus proximales et les plus distales sont mises en place. Les deux trous de vis centraux situés en regard de la résection, sont laissés vacants. Aucune contention externe n'est mise en place. Dans l'heure qui suit le réveil,

l'appui sur le membre opéré conduit à la flexion latérale du métatarsien dans sa partie centrale. Les clichés radiographiques effectués alors montrent (photographie 1) une flexion à 70° de la plaque, en regard de la surface de section proximale, associée à une déviation médiale du segment osseux distal. L'ancrage des vis est conservé.



Photographie 1 : Faillite de la plaque chez la 1^{ère} brebis d'essai.

L'animal est immédiatement sacrifié par injection intraveineuse d'un barbiturique (Dolethal[®]) et la plaque prélevée. La déformation de la plaque se situe en regard du trou de vis n°4 centré sur le site de résection. Le métal est déformé en face latérale et la plaque a subi une flexion latérale couplée à une torsion lors de la mise en charge au cours du réveil.

L'échec de la contention par la seule mise en place de la plaque était prévisible et confirme la disproportion entre l'importance des sollicitations et la fragilité de l'implant. Les sollicitations sont entièrement prises en charge par la plaque en regard de la perte de substance osseuse. La présence d'une perte de substance circonférentielle et de trous vacants diminue la rigidité en torsion du système de fixation (31, 82, 95). La présence d'une perte de substance osseuse sous la plaque augmente le risque de faillite d'implant car elle augmente le moment de flexion et diminue le moment d'inertie (72, 82). La présence d'une perte de substance osseuse en regard d'un trou de vis inoccupé soumet celui-ci à des sollicitations 14 fois supérieures à celles enregistrées lorsque celui-ci repose sur l'os (82). Ceci explique l'importante déformation en regard du trou n° 4. Une expérimentation effectuée sur des cylindres en matériau composite, stabilisés après résection, par plaques DCP[®] 4,5 mm de 10 trous (Synthes, Covely, Saint Genin, France), a montré qu'en l'absence des deux vis situées dans les trous les plus proches de la résection, la rigidité de la plaque diminuait de 35 p. cent.

Cette rigidité diminuait de 60 p. cent lorsque les 4 vis les plus proches de la résection étaient absentes (82).

♦ **Fixation du métatarsien par plaque vissée associée à une résine.**

Chez la seconde brebis, le membre est immobilisé en période postopératoire immédiate par la mise en place d'une résine Dynacast® (Laboratoires Fisch, Centravet, Plancœt, FRANCE), de 10 cm de largeur, partant d'en dessous du grasset et s'étendant jusqu'au bout des onglons. Cette contention externe est mise en place en maintenant le jarret et les articulations métatarso-phalangiennes en positions semi-fléchies.

L'animal prend appui normalement sur le membre opéré le lendemain de l'intervention. Le premier contrôle radiographique effectué 4 semaines plus tard montre, en dépit d'un examen clinique normal (photographie 2) : une migration des deux vis les plus proximales (n°1 et n°2) avec un décollement de la moitié proximale de la plaque, une importante réaction périostée en regard de la partie supérieure de la plaque et une bascule plantaire modérée du segment osseux proximal associée à un affaissement de l'espace interfragmentaire.

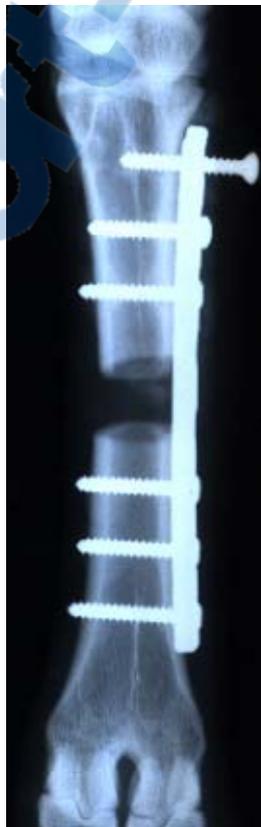
L'échec de ce second montage est plus difficile à expliquer que le précédent. La mise en place de la résine supprime une grande partie des sollicitations à l'origine de la flexion de la plaque précédente. Chez ce second sujet, la plaque n'a d'ailleurs pas subi de déformation. Le comblement du trou de vis n° 1 après 4 semaines d'observation évoque une migration précoce de la vis. Cette migration peut s'expliquer de différentes manières. L'hypothèse d'un remodelage précoce de l'os autour de l'implant du fait de l'importance des sollicitations est peu probable car il n'a pas été observé sur des résections tibiales ou fémorales de brebis stabilisées par plaques (40, 107). L'évolution d'une ostéomyélite chronique est improbable : on ne note aucune lyse autour des vis restant en place et aucun signe clinique susceptible d'évoquer une infection n'est présent. Aucun prélèvement pour examen bactériologique n'a néanmoins été pratiqué. Bien que le serrage des vis ait toujours été vérifié, un serrage défectueux ne peut être exclu. Une mise en charge excessive du membre reste l'hypothèse la plus probable.

Notre montage cumule en effet deux inconvénients majeurs :

- la perte de substance qui reporte l'ensemble des sollicitations sur la plaque en regard de la lacune à l'interface os/vis ;
- la présence de deux trous inoccupés, en regard de la lacune qui diminue la rigidité de la plaque.

Ces inconvénients peuvent être corrigés en augmentant la rigidité du montage ou en diminuant l'importance des sollicitations s'exerçant sur l'implant.

La mise en place d'une plaque plus épaisse (plaque étroite DCP[®] de 4,5 mm ou plaque DCP[®] large de 3,5 mm) pose des problèmes dans la reproductibilité des montages. Plus longues que les plaques étroites de 3,5 mm, elles nécessitent un chantournage systématique car elles butent sur un relief osseux en regard de l'épiphyse proximale. La mise en place de deux plaques perpendiculaires confère au montage une meilleure résistance à la rupture en torsion (72) mais peut engendrer des troubles trophiques vasculaires à l'origine d'une faillite des implants (82, 95). Aucune plaque à partie centrale pleine commercialisée en France ne présente, à notre connaissance, des dimensions ou une disposition des vis qui permettent son utilisation dans le modèle de résection que nous souhaitons développer. La fabrication de prototypes sur mesure est possible : elle nous écartait cependant d'un de nos objectifs qui était de développer un modèle utilisable par tous. L'augmentation du diamètre des vis permet de diminuer l'importance des contraintes à l'interface os/vis. Aucune vis corticale en acier inoxydable d'un diamètre supérieur (4 mm) susceptible d'être insérée dans les trous de la plaque utilisée n'était, à notre connaissance, commercialisée en France.

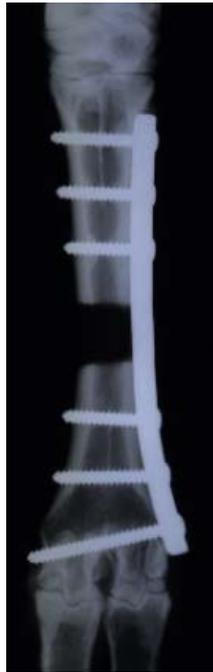


Photographie 2 : Migration de vis chez la 2^{ème} brebis d'essai. To + 4 semaines.

Nous avons donc préféré conserver l'implant d'origine et diminuer l'importance des sollicitations s'exerçant à son niveau en modifiant la contention externe. Celle-ci neutralise les sollicitations en flexion en bloquant les articulations situées de part et d'autre du métatarsien (83). Les sollicitations en traction ou en compression subsistent cependant. L'inclusion dans la résine d'une barre de marche devait permettre de court-circuiter une partie des contraintes en compression s'exerçant sur l'os (64).

♦ **Fixation du métatarsien par plaque vissée associée à une résine et à une barre de marche.**

Une troisième brebis (0000) subit une intervention identique à celle des deux premières brebis mais une barre de marche de 5 mm de diamètre est incluse dans la résine. Par ailleurs, afin d'éviter les sollicitations violentes subies par le montage lors des chutes sur le sol survenant en cours de réveil, l'animal n'est autorisé à se tenir debout qu'une fois son équilibre rétabli. Par opposition aux carnivores qui n'adoptent la station debout que plusieurs heures après l'extubation, les petits ruminants cherchent en effet à se relever dans la demi-heure qui suit celle-ci. Leur équilibre à ce stade est encore précaire et les chutes sont brutales et répétées. Ceci soumet le montage à de violents efforts en flexion et en torsion. L'examen radiographique effectué 16 semaines plus tard montre que le montage a conservé sa stabilité. La néoformation osseuse est à ce stade minimale et l'espace interfragmentaire est presque entièrement radiotransparent (photographie 3). L'analyse histologique effectuée sur ce métatarsien confirme la faible production osseuse, située dans la continuité des corticales sectionnées et ne dépassant pas quelques millimètres de longueur. L'espace interfragmentaire est entièrement comblé par un tissu fibreux très dense. L'examen en microscopie fluorescente montre que l'ostéogénèse en regard de la perte de substance est peu active. L'os néoformé est par ailleurs en cours de résorption. Ce métatarsien est inclus dans l'un des effectifs (groupe 2 : L/D = 1) de notre travail et le délai d'observation de 16 semaines conservé chez les sujets suivants.



T0 + 16 semaines

Photographie 3 : Résection stabilisée par plaque associée à une contention externe par résine et barre de marche (brebis 0000, groupe 2, L/D = 1)

2) Choix des examens complémentaires.

Notre principal objectif était d'objectiver la présence d'une non-consolidation osseuse. Nous avons choisi une étude morphologique par le biais de l'étude radiographique et histologique ; Un contrôle radiographique mensuel a été pratiqué chez tous les animaux jusqu'à leur sacrifice afin de juger de l'évolution du cal. Une fois les métatarsiens prélevés, une coupe de 500 μm était réalisée dans le plan sagittal médian en vue de l'examen histologique et microradiographique.

Nous avons volontairement exclu de notre travail l'étude des propriétés mécaniques du remplacement osseux. Les tests en flexion ou en torsion classiquement mis en œuvre aboutissent par ailleurs à la destruction des pièces anatomiques ce qui limite la reproductibilité de la réalisation des coupes histologiques et rend impossible la quantification tissulaire par analyse d'image.

B- MATERIELS ET METHODES.

1) Mode opératoire.

Dix brebis non castrées de race pré-Alpes âgées de 18 mois à 2 ans sont opérées en respectant les règles usuelles de l'asepsie en orthopédie. Après une diète de 24 heures, les animaux sont anesthésiés selon un protocole associant :

- induction par injection intraveineuse d'un mélange de sulfate d'atropine (Atropine[®]) à raison de 0,25 mg, de pentobarbital à raison de 2,5 ml et de pentotal à raison de 500 mg permettant l'intubation endotrachéale.
- entretien : un mélange O₂ / Halothane (Fluothane[®]) à une concentration de 1,5 % à 2,5 % est délivré au moyen d'un circuit ouvert.

Le sujet est positionné en décubitus latéral droit. Le membre postérieur gauche est tondu depuis la moitié de la jambe jusqu'aux onglons qui sont enveloppés dans un gant de latex. Il est suspendu à une potence, savonné sept fois au moyen d'un savon antiseptique (polyvidone iodée, Bétadine savon[®]), aspergé d'une solution antiseptique (polyvidone iodée, Bétadine solution dermique[®]), puis cerné de champs opératoires. Son extrémité est recouverte de deux jerseys tubulaires stériles. Peau et jerseys sont incisés en face latérale du métatarsien, depuis l'articulation tarso-métatarsienne jusqu'à l'articulation métatarso-phalangienne. Le derme est cousu au jersey, de part et d'autre de l'incision. Le tissu conjonctif sous-cutané est incisé sur cette même ligne, en prenant soin d'épargner la veine métatarsienne qui croise l'os dans son tiers distal. Les espaces tarso-métatarsien et métatarso-phalangiens sont repérés par la mise en place de deux aiguilles (20G) intra-articulaires de manière à déterminer le centre géométrique de la diaphyse sur lequel est centrée la résection. La longueur du métatarsien est mesurée à l'aide d'un pied à coulisse (figure1) et un marquage est effectué en face latérale de l'os, à l'aide d'une mèche de 2,5 mm, à mi-distance des deux aiguilles. Ce point marque le centre de la résection osseuse. Le diamètre antéro-postérieur de l'os est mesuré au moyen du pied à coulisse. Les faces crâniale et plantaire de l'os sont dégagées après incisions longitudinales crâniale et caudale du fascia profond. Ces deux incisions respectent impérativement le périoste. La dissection à l'aide des ciseaux de Mayo droits permet de récliner crânialement les tendons des extenseurs et caudalement ceux des fléchisseurs. On préserve au cours de cette dissection les artères dorsale et plantaire qui courent longitudinalement le long de l'os, sous les gaines tendineuses. Les traits de sections proximal

et distal sont ensuite marqués sur la face dorsale du métatarsien au moyen d'une lame de bistouri Blade Parker n°20. Celle-ci est profondément engagée dans l'os de manière à créer une gorge dans laquelle s'engagera la scie-fil (figure 2). Les longueurs des résections diaphysaires respectent un rapport L/D égal à, selon les animaux, 0,5 (groupe 3), 1 (groupe 2) et 2 (groupe 1).

La plaque DCP 3,5 mm étroite[®] 8 trous est cintrée de manière à s'adapter à l'os. Ceci implique de lui faire adopter une légère concavité des extrémités distale et proximale. Elle est centrée sur le futur site de résection de manière à ce que le lieu de forage des vis les plus proches du centre soit au moins à 5 mm des surfaces de section (figure 3). Elle doit également être centrée sur l'os dans le plan antéro-postérieur. Une vis est implantée temporairement dans chaque segment osseux : la première, près du trait de section, sur le fragment distal (n°6), la seconde, la plus proximale sur le segment proximal (n°1). Ces vis maintiennent la plaque pendant le forage et le taraudage des 4 trous restants dans lesquels, à ce stade, aucune vis n'est implantée (figure 3). Les forages (diamètre = 2,5 mm) s'effectuent à vitesse lente et sous irrigation continue au moyen de sérum physiologique de manière à éviter l'ostéolyse thermique. Une mèche neuve est employée toutes les deux brebis. Le taraudage s'effectue à l'aide d'un taraud[®] (Synthes, Covely, Saint-Genin, France) de 3,5 mm de diamètre après mesure des profondeurs de forage au moyen d'une jauge. Le taraud est changé toutes les 4 brebis.

La plaque est enlevée et le segment osseux à réséquer est dégagé sur sa face médiale. Il est isolé des structures tendineuses voisines par la mise en place d'écarteurs de Hohmann[®]. Deux traits de section parallèles, partant du bord dorsal du métatarsien, sont effectués de part et d'autre du repère au moyen d'une scie fil de Gigli (diamètre de 1 mm). Les deux sections sont effectuées sous aspersion continue de sérum physiologique de manière à limiter les phénomènes d'échauffement et la nécrose osseuse en résultant (figure 4). On élimine les restes de périoste qui auraient pu subsister et de tissu conjonctif pouvant s'interposer dans le site de résection. Ce dernier est ensuite rincé au moyen de sérum physiologique stérile. La plaque est mise en place (figure 5). Le serrage des vis est soigneusement contrôlé. Le tissu conjonctif sous-cutané est suturé par un surjet à points simples (polyglactin Vicryl[®], déc. 4). La peau est suturée au moyen de points simples séparés (polyamide monobrin Ethicrin[®], déc. 2).

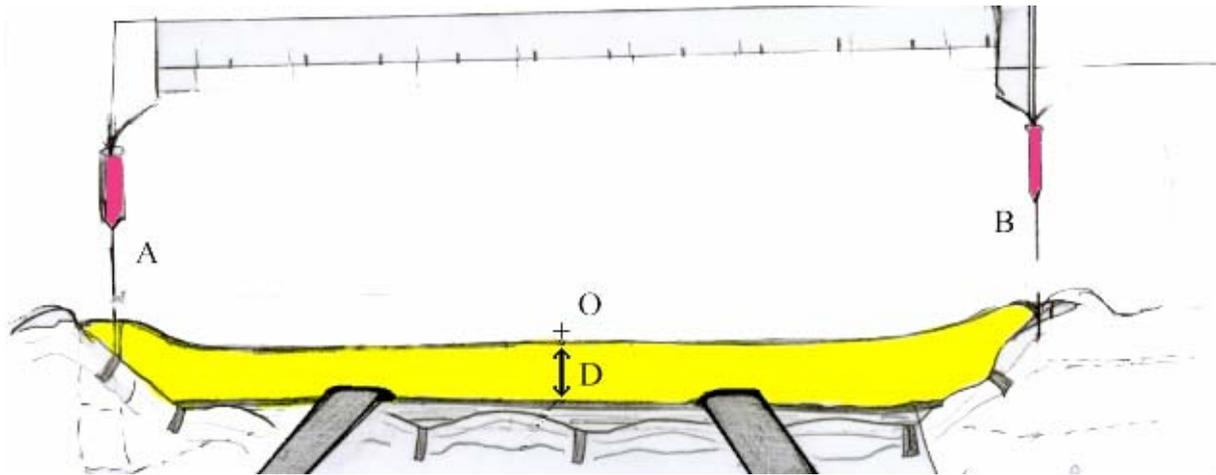


Figure 1 : Vue de profil du champ opératoire ; mesure de la longueur du fût AB et repérage de son centre O. Le diamètre D de la diaphyse est mesuré à son niveau.

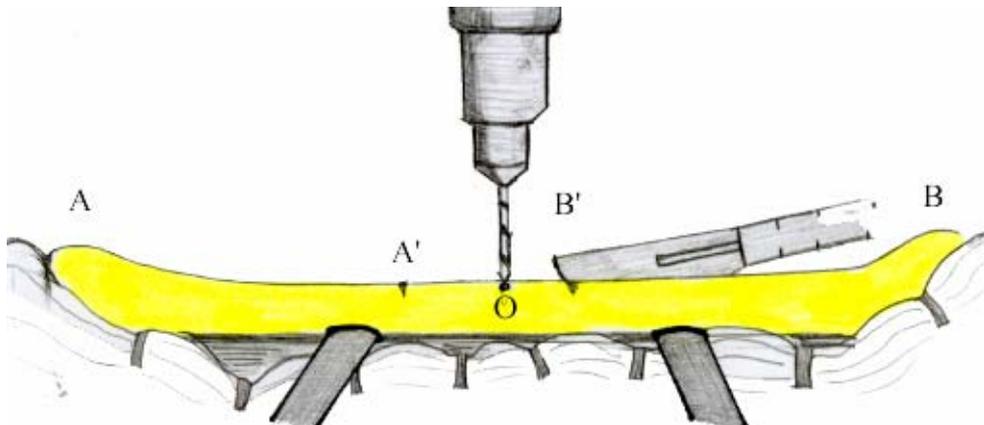


Figure 2 : Marquage du point O et des points A' et B' délimitant les berges de résection ($A'O = B'O$).

Dans le groupe 3, $A'B' = L = 0,5 D$, dans le groupe 2, $A'B' = L = 1D$ et dans le groupe 1, $A'B' = L = 2D$.

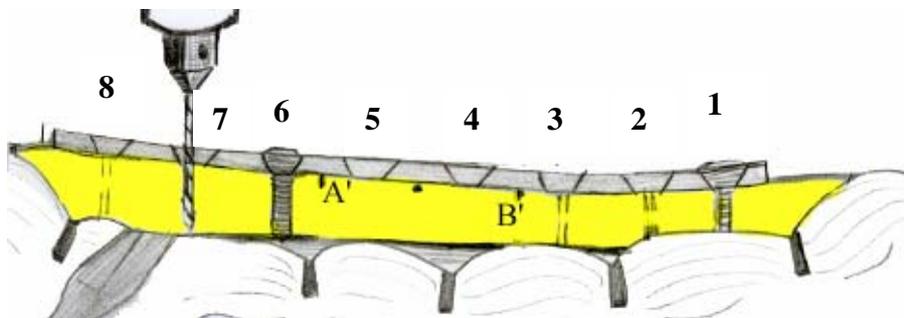


Figure 3 : Application temporaire de la plaque par implantation des vis 1 et 6. Les trous des vis 2, 3, 7, et 8 sont alors forés et taraudés.

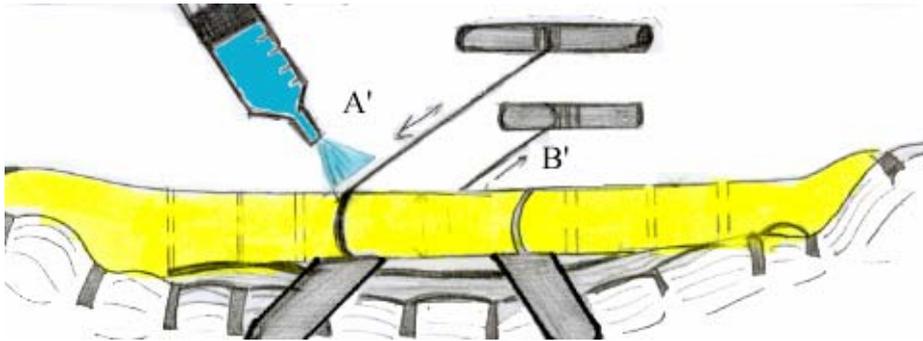


Figure 4 : Réalisation de l'ostectomie sous irrigation continue après retrait de la plaque.

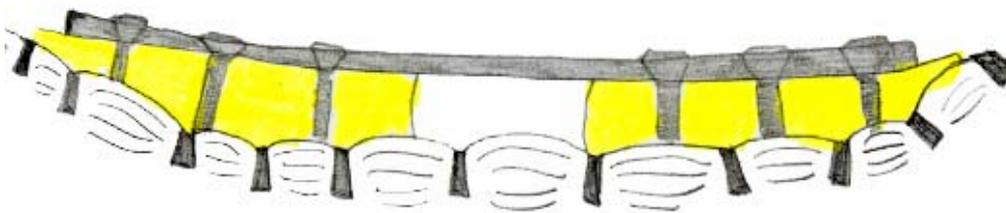


Figure 5 : Mise en place de la plaque

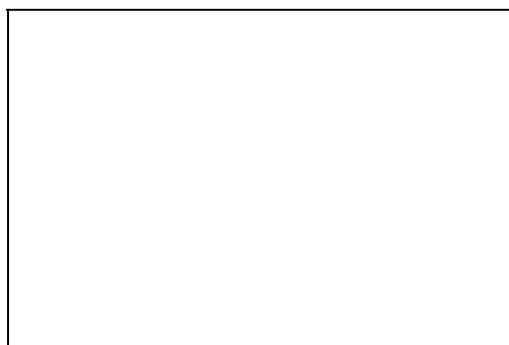
On mesure pour chaque métatarsien des groupes 1, 2, 3, la longueur du segment effectivement réséqué (L). On en déduit la valeur du rapport L/D.

2) Soins et examens postopératoires.

Un contrôle radiographique du montage (clichés de face et de profil) est immédiatement pratiqué. Il est suivi d'une immobilisation pendant 16 semaines dans une résine prenant les articulations sus- et sous-jacentes au métatarsien. L'articulation du jarret est placée en position physiologique, c'est-à-dire en flexion modérée. La plaie est couverte d'une compresse. Le membre est recouvert d'un jersey tubulaire puis bandé avec une bande et demie de Sofban[®] (Smith and Nephew, Coveto, 85601 Montaigu, France) de 10 cm de largeur. Ce léger matelassage est remonté jusqu'à 3 cm en dessous de la tubérosité tibiale. Deux bandes de résine Dynacast[®] de 10 cm de largeur sont alors mises en place (photographie 4). Une barre de marche en acier de 5 mm de diamètre remontant au-dessus du jarret jusqu'à mi-hauteur de la jambe est plaquée contre la première résine. Elle est enfouie sous deux bandes supplémentaires de résine (photographie 4). Le jersey est retroussé sur le bord supérieur de la résine et plaqué contre celle-ci au moyen d'Elastoplaste[®] (photographie 4).

Les animaux reçoivent une antibioprofylaxie (Pénicilline à raison de 500 000 UI matin et soir en I.M.) pendant 5 jours.

Le réveil est étroitement surveillé : la station debout n'est autorisée que tardivement. La contention externe est maintenue pendant quatre mois, jusqu'au sacrifice de l'animal. Pendant ce délai, les animaux sont libres de leurs mouvements dans leur box. Un contrôle radiographique est pratiqué au travers de la résine sous anesthésie générale, 4 semaines, 8 semaines et 12 semaines après l'intervention. Ces contrôles comprennent un cliché de face et deux clichés effectués de trois-quart. A chaque contrôle, une antibioprofylaxie (Pénicilline à raison de 500 000 U.I. matin et soir en I.M.) est mise en œuvre pendant 5 jours.



Photographie 4 : Confection de la résine incluant une barre de marche

3) Sacrifices et prélèvements.

Chaque sacrifice est précédé de deux injections de Terramycine® (chlorhydrate d'oxytétracycline) à raison de 33 mg/Kg I.V. 20 jours et 5 jours avant la date du sacrifice. Toute prise d'oxytétracycline oralement ou de façon parentérale peut être visualisée au microscope à fluorescence. L'euthanasie des animaux est pratiquée 16 semaines après l'intervention. Une autopsie est pratiquée sur tous les animaux. Le membre postérieur est prélevé après désarticulation du genou et la résine est immédiatement enlevée. La présence éventuelle de plaies cutanées et leurs localisations sont consignées. La pièce est dépecée et seul le métatarsien et la dernière rangée des os du tarse sont conservés ainsi que les structures ligamentaires, capsulaires et tendineuses adjacentes à l'os. La stabilité du montage est testée manuellement en imprimant des mouvements de torsion et de flexion à l'os. Le métatarsien est ensuite radiographié sur films standards de face, de profil, de trois-quarts antérieur et postérieur.

L'analyse qualitative de ces clichés porte sur :

- la stabilité du montage,
- les modifications éventuelles de l'os originel,
- la présence éventuelle d'une continuité sur les corticales latérale, médiale, antérieure et postérieure au niveau du site de résection,
- la présence éventuelle d'une continuité médullaire,
- l'importance, la forme globale et la radiodensité de la néoformation osseuse dans la perte de substance.

Le métatarsien est ensuite placé dans une solution de formol tamponnée à 10 p.cent.

4) Histologie et histomorphométrie.

a) Préparation des lames

La préparation des métatarsiens en vue de l'examen histologique s'effectue comme suit :

- **Fixation du métatarsien** 15 jours dans une solution de formol tamponné à 10 p. cent.
- **Rinçage** du métatarsien fixé pendant 24 heures, sous irrigation aqueuse continue.

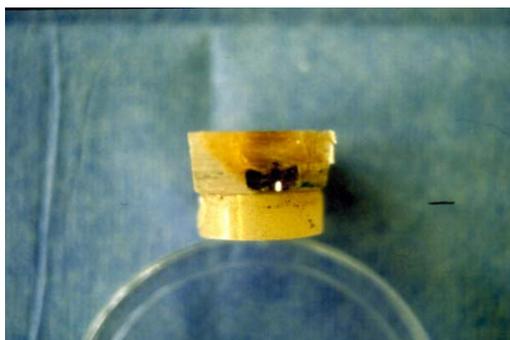
- **Section** du métatarsien en trois tronçons. Cette section s'effectue à la scie à main. On ne conserve pour l'examen que la pièce centrale incluant le site de résection. Celle-ci comprend l'os, la plaque et les deux vis les plus proches des surfaces de section.
- **Déshydratation** de la pièce en vue d'inclusion dans le polyméthyl méthacrylate (PMMA) dans des bains de concentrations en éthanol croissantes.
- **Inclusion dans le polyméthyl méthacrylate** : celle-ci s'effectue successivement dans des bains xylène-méthanol 0%, méthanol 1%, méthanol 2%. Chaque bain dure 3 jours et s'effectue en automate (Shandon S.A., 95610, Eragny, France). Entre chaque bain, on procède à un débullage (aspiration sous vide pendant une heure).
- **Dégrossissage de la pièce polymérisée**. On fraise l'excès de PMMA de manière à obtenir un bloc quadrangulaire. (Photographie 5).
- **Réalisation de radiographies haute définition**. Le bloc est posé sur l'une des faces perpendiculaires à celle où se trouve la plaque, contre le film de manière à ce que les rayons incidents soient perpendiculaires à cette face. Les films utilisés sont des films X-O mat 6B, 6BR, GBX₂ des laboratoires Kodak. L'appareil de radiographie est un Faxitron[®] (Hewlet Packard, Oregon, 97128, U.S.A.) réglé sur 42 kv pendant 1 minute.
- **Montage du bloc sur socle** : le bloc une fois radiographié est monté sur un socle en résine polymérisable (Technovit[®]), la plaque reposant contre le socle (photographie 6). Celui-ci permet de maintenir la pièce contre la scie lors de la réalisation des coupes. Les vis proximale et distale au site de résection sont enlevées par résection de la partie où elles sont implantées à la scie à main .
- **Réalisation de deux coupes de 500 µm d'épaisseur** au moyen d'une scie circulaire annulaire (Leica Inst., D 6907 Nussloch, Germany) 1600 munie d'une lame de 300 µm d'épaisseur. La surface de section est parallèle à la plaque. La première coupe s'effectue un peu au-dessus du plan médian de la diaphyse osseuse. Elle est conservée mais ne sera pas collée. La deuxième coupe est effectuée immédiatement au-dessous, exactement dans le plan médian (photographies 6 et 7). Chaque coupe est poncée sur l'une de ses faces dans le sens longitudinal puis transversal sur des papiers de grains décroissants

(320 puis 1200) de manière à éliminer les raies créées par la scie circulaire. Seule la seconde coupe, effectuée dans le plan médian, est collée.

- **Compression de la coupe sous plaques à l'étuve**, à 39°C pendant 24 heures, de manière à obtenir une coupe plane facile à coller.
- **Collage sur lame plastique** (épaisseur 1700 μm). La coupe est collée, face polie contre la colle, sur une lame plastique à l'aide de quelques gouttes de Loctite 407[®]. Elle est ensuite placée sous compression à l'étuve pendant 24 heures.
- **Ponçage** de la coupe jusqu'à obtenir une coupe de 120 μm , sur disques de 320 μm puis polissage sur feutre sur grains d'alumine (3 μm) jusqu'à ce que la coupe fasse 100 μm . Cette opération élimine les rayures circulaires provoquées par la scie.
- **Réalisation de microradiographies à partir de la lame poncée**. Seule la coupe médiane est microradiographiée pour chaque métatarsien, sur film Kodak haute résolution à l'aide du Faxitron (45 kv pendant 4 minutes).
- **Coloration de la lame**. La lame est trempée 1 minute dans une solution Bleu de Stévenel maintenue à 60°C au bain-marie puis rincée à l'eau distillée à 60°C par trempage et séchée. Elle est ensuite introduite dans une solution de Picro-Fuschine de Van Gienson pendant une minute puis rincée à l'alcool à 100°C et séchée.



Photographie 5 : Le segment intermédiaire comprenant le défaut de substance et les vis les plus centrales est inclus dans la résine.



Photographie 6 : Montage du bloc sur socle et réalisation de la coupe.
Celle-ci est parallèle à la plaque et passe par le plan médian.



a



b

Photographie 7 a et b : Vue de dessus du bloc après l'obtention d'une coupe de 500µm.
Cette coupe est collée sur lame plastique.

b) Analyse qualitative de la restauration osseuse.

Une première analyse qualitative est effectuée à partir de la microradiographie effectuée sur chaque métatarsien. Elle porte sur le rétablissement de la continuité corticale en regard de la perte de substance et la présence éventuelle d'une obstruction du canal médullaire par l'os néoformé.

Une deuxième analyse qualitative est effectuée à partir de la coupe histologique colorée. La lecture s'effectue en microscopie fluorescente et phonique. On caractérise :

- l'organisation architecturale de l'os néoformé,
- la présence éventuelle d'une continuité corticale,
- la nature des tissus déposés dans l'espace interfragmentaire,
- la différenciation d'un canal médullaire,
- l'importance du remodelage au niveau de l'os néoformé et au niveau de l'os originel,
- l'importance de l'ostéogénèse en regard de la perte de substance.

c) Analyse quantitative de la restauration osseuse.

La quantification de l'os néoformé est effectuée à partir des microradiographies à l'aide d'un analyseur d'image (Olympus, programme CUE 2, version 3.0, Avril 1987). Celles-ci sont disposées sur un négatoscope placé sous une caméra vidéo noir et blanc (Sony) équipée d'un objectif 60 mm (Nokon, AF Micro Nikkor).

Après étalonnage de l'analyseur, 8 mesures sont effectuées sur chaque microradiographie (figure 6). Elles concernent :

- La surface du cadre de sélection pour la mesure de l'os néoformé dans la totalité de la perte de substance (s_o) et la surface du cadre de sélection pour la mesure de l'os néoformé dans la cavité médullaire (s_m).
- La surface totale d'os (mm^2) formé dans la surface de résection ($s_{os\ tot}$).
- La surface d'os formé (mm^2) en regard du canal médullaire ($s_{os\ med}$).
- Les hauteurs (mm) des surfaces de résection situées de part et d'autre de la perte de substance (y_1, y_2).
- Les hauteurs (mm) du canal médullaire au niveau des surfaces de résection (y'_1, y'_2).
- La longueur de la résection au centre du défaut de substance (l).

Chaque mesure est effectuée 5 fois. Seule la dernière est conservée pour analyse.

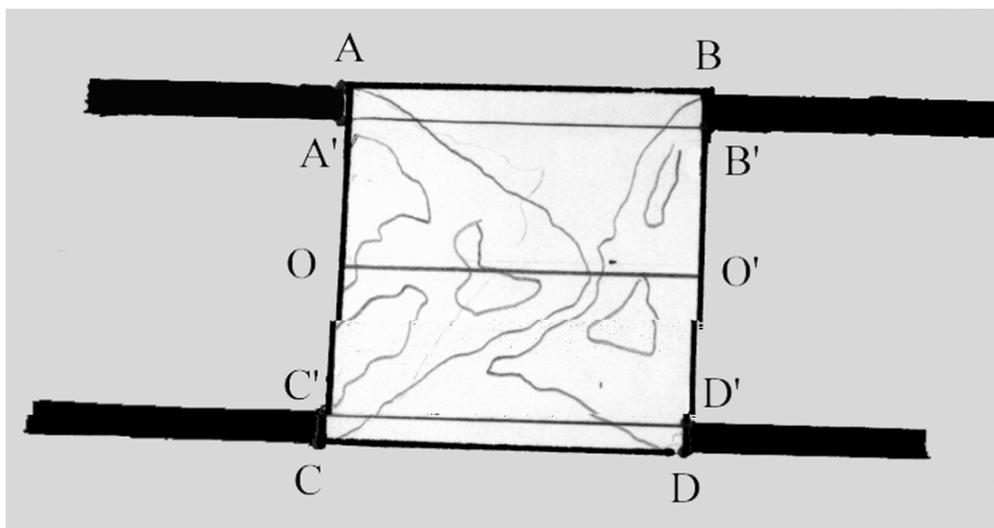


Figure 6 : Repères utilisés pour l'analyse d'image.

$ABCD = s_o$ = surface du cadre de sélection pour la mesure de l'os néoformé dans la totalité de la perte de substance.

$S_{os\ tot}$: surface totale occupée par l'os néoformé dans le défaut de substance.

$A'B'C'D' = s_m$ = surface du cadre de sélection pour la mesure de l'os néoformé dans la cavité médullaire.

$S_{os\ med}$: surface médullaire occupée par l'os néoformé dans le défaut de substance.

$AC = y_1$ et $BD = y_2$, $A'C' = y'_1$ et $B'D' = y'_2$

$A'O = OC'$; $B'O' = O'D'$; $OO' = l$

On calcule ensuite pour chaque microradiographie :

- La surface (mm^2) du site de résection (surf tot).
- La surface (mm^2) de la partie de la résection étant dans le prolongement du canal médullaire (surf med).
- La surface (mm^2) de la partie de la résection étant dans le prolongement du canal médullaire et occupée par l'os néoformé (surf os med)).
- La surface (mm^2) de la partie de la résection étant dans le prolongement des corticales et occupée par l'os néoformé (surf os cort).
- Le pourcentage de la surface totale de résection occupé par l'os néoformé (p. cent os total).
- Le pourcentage de la surface du défaut de substance occupé par l'os néoformé dans le prolongement du canal médullaire sectionné (p. cent os médullaire).
- Le pourcentage de la surface du défaut de substance occupé par l'os néoformé dans le prolongement des corticales sectionnées (p. cent os cortical).

5) Méthodologie statistique.

a) Pièces anatomiques.

Notre analyse porte sur la comparaison des longueurs de résections osseuses dans les groupes 1, 2 et 3.

b) Microradiographies.

Notre analyse porte sur :

- La comparaison des surfaces totales d'os déposé (s os tot) dans le défaut de substance dans les groupes 1, 2 et 3.
- La comparaison des pourcentages de la surface totale du défaut de substance occupé par l'os néoformé (p. cent os total), dans les groupes 1, 2 et 3.
- La comparaison des pourcentages de surface occupée par l'os néoformé dans les groupes 1, 2 et 3, en partie périphérique du défaut de substance, dans le prolongement des corticales sectionnées (p. cent os cortical), en partie centrale de la lacune en regard du canal médullaire sectionné (p. cent os médullaire).

Pour chaque métatarsien, seule la coupe effectuée dans le plan médian, parallèle au plan de la plaque, est analysée.

c) Coupes histologiques colorées.

Notre analyse a porté sur :

- La liaison éventuelle entre une continuité périostée et endostée à l'interface os originel/os néoformé et pontage osseux.
- La liaison éventuelle entre l'absence de pontage cortical et l'obstruction du canal médullaire par l'os néoformé.

Pour chaque métatarsien, seule la coupe effectuée dans le plan sagittal médian, parallèle au plan de la plaque, est analysée.

Les tests statistiques utilisés dans l'interprétation des résultats sont :

- Un test de Student après analyse de la variance (table de F point 2,5 p. cent). Les différences entre groupes sont considérées significatives au risque de 5p. cent ($p < 0.05$).
- Le calcul du coefficient de corrélation et de t et la confrontation de ce dernier à la valeur de t au risque $\alpha = 0,05$.
- Le test de l'écart induit (92). Les différences sont significatives si $2p < \text{ou} = 0,05$ et $2p$ fixe le degré de signification.

A- Caractérisation des effectifs.

5 brebis (groupe 1 : 3431, 3345, 3416, 3323, 3003) subissent une résection osseuse dont le rapport moyen L/D est 1,92. La longueur de résection moyenne est 25,4 mm.

3 brebis (groupe 2 : 3326, 3383, 0000) subissent une résection osseuse dont le rapport moyen L/D est 1. La longueur de résection est 13 mm chez tous les sujets.

3 brebis (groupe 3 : 3252, 3263, 3364) subissent une résection dont le rapport moyen L/D est 0,51. La longueur de résection est comprise entre 6 et 8 mm.

Une brebis (3003) appartenant au groupe 1 est exclue de notre étude car elle présente une faillite d'implant. Ces résultats sont consignés dans le tableau 2.

Groupe 1	L (mm)	D (mm)	L/D
3431	25	13	1,92
3345	25	13	1,92
3416	26	13	2,00
3323	25	13	1,92
3003	26	14	1,86
MOYENNE	25,40	13,20	1,93
VARIANCE	0,30	0,20	0,00
ECART-TYPE	0,55	0,45	0,05
Groupe 2	L (mm)	D (mm)	L/D
3326	13	13	1,00
3383	13	13	1,00
0000	13	13	1,00
Groupe 3	L (mm)	D (mm)	L/D
3252	6,5	13	0,50
3263	6	13	0,46
3364	8	14	0,57

Tableau 2 : Caractérisation des effectifs.

B- Résultats qualitatifs.

1) Suivi clinique.

Toutes les brebis reprennent appui sur le membre opéré au cours des premières 24 heures suivant l'intervention, et le conservent jusqu'au sacrifice. Certaines d'entre elles se tiennent d'ailleurs en appui bipodal lorsqu'elles se hissent sur les barrières des boxes. Un amyotrophie modérée du membre opéré est présente chez toutes les brebis dès la troisième semaine postopératoire. Résines et barres de marche ne présentent pas d'altération macroscopiquement décelable au cours des 16 semaines d'observation exception faite d'une corrosion superficielle, présente sur toutes les extrémités des barres de marche. Celle-ci ne compromet pas les qualités mécaniques de la barre. Une brebis (3431) appartenant au groupe 1 présente 2 semaines après l'intervention, une plaie de frottement, avec effraction de l'épiderme en regard du bord supérieur de la résine, sous la tubérosité tibiale. Le bord de la résine est alors matelassé avec une collerette de coton et d'Elastoplaste[®]. Des soins locaux (Bétadine solution dermique[®]) quotidiens ont été effectués jusqu'à cicatrisation.

L'autopsie pratiquée immédiatement après l'euthanasie chez tous les sujets ne révèle aucune anomalie susceptible d'évoquer une affection quelconque. Après le retrait de la résine on note des plaies superficielles en regard des articulations interphalangiennes latérale et médiale, sans effraction articulaire ainsi que des plaies superficielles en regard de la pointe du calcanéum chez plusieurs brebis (tableau 3). L'examen des métatarsiens effectué lors du prélèvement, après dépeçage, montre le recouvrement complet des implants par un tissu fibreux très dense chez tous les animaux. La manipulation des métatarsiens en flexion et torsion ne révèle aucune mobilité anormale du site de résection sur 10 métatarsiens ; une instabilité marqué est notée sur un métatarsien (3003 du groupe 1) qui présente un lâchage d'implant. Aucun signe compatible avec l'évolution d'une ostéomyélite chronique n'est mis en évidence sur cette pièce qui est exclue de notre analyse.

Il est noté par ailleurs en regard du site de résection osseuse une diminution très nette du diamètre de la pièce anatomique.

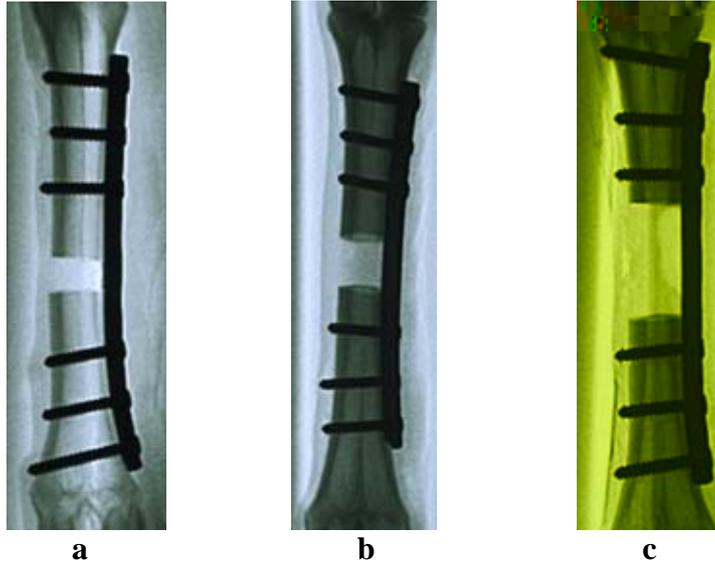
N° de Brebis	Instabilité du montage	Amyotrophie	Autopsie	Plaies sur jarret	Plaies métacarpo-phalangiennes
Groupe 3					
3252	non	oui	ras	non	oui
3263	non	oui	ras	oui	non
3364	non	oui	ras	non	oui
Groupe 2					
3326	non	oui	ras	oui	oui
3383	non	oui	ras	non	oui
0000	non	oui	ras	non	non
Groupe 1					
3431	non	oui	ras	oui	oui
3345	non	oui	ras	non	non
3416	non	oui	ras	non	non
3323	non	oui	ras	non	non
3003	oui	oui	ras	non	non

Tableau 3 : Compte-rendu des examens cliniques et nécropsiques.

2) Suivi radiographique

a) Examen post-opératoire immédiat.

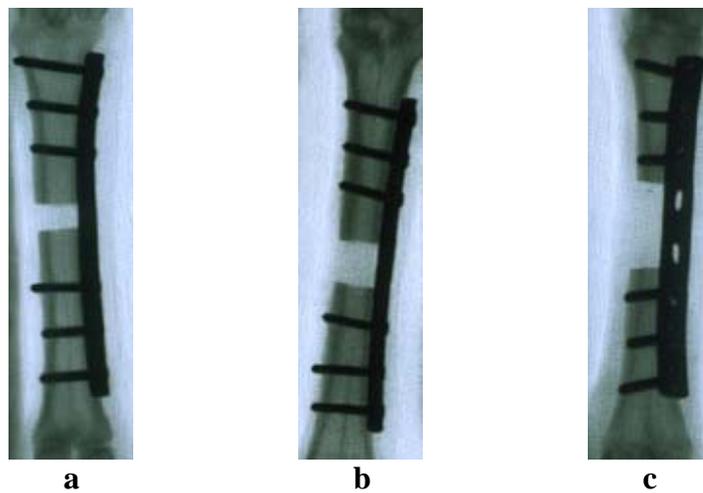
Les sections osseuses sont perpendiculaires à l'axe longitudinal de la diaphyse exceptions faites de celles pratiquées sur les brebis 3431 (groupe1), 3252 et 3263 (groupe 3). La plaque est correctement appliquée sur l'os dans tous les cas (photographies 8a, b, et c).



Photographie 8 a,b,c : Contrôles radiographiques postopératoires immédiats sur trois brebis des groupes 3 (3252 ;L/D = 0,5), 2 (3383 ; L/D = 1) et 1 (3345, L/D = 2)

b) Résultats à 4 semaines.

Toutes les brebis ont subi un contrôle radiographique à ce terme exception faite de 2 brebis du groupe 3 (3364, 3263). Le montage est stable chez toutes et on ne distingue aucune néoformation osseuse au contact des berges de section (photographies 9 a, b, et c).



Photographie 9 a,b,c : Contrôles radiographiques à 4 semaines sur trois brebis des groupes 3 (3252, L/D = 0,5), 2 (3383, L/D = 1) et 1 (3345, L/D = 2).

c) Résultats à 8 semaines.

◆ Groupe 3.

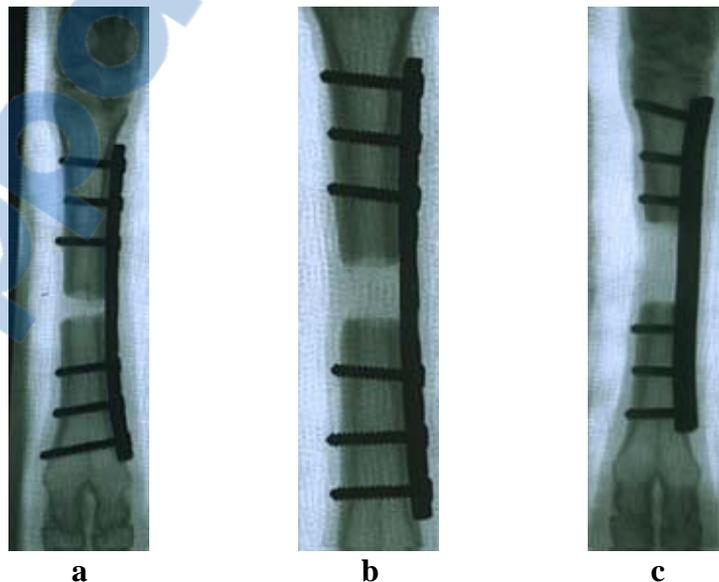
Le montage est stable chez tous les sujets. Une néoformation osseuse est visible en regard des corticales situées sous la plaque chez trois brebis de ce groupe (photographie 10 a).

◆ Groupe 2.

Le montage est stable chez tous les sujets. On ne note aucune ostéoformation sur les brebis 3383 et 0000 (photographie 10 b). Une néoformation osseuse est visible en regard du canal médullaire et des corticales opposées à la plaque chez la brebis 3326.

◆ Groupe 1.

Seules trois brebis (3323, 3431, et 3345) subissent un contrôle radiographique à ce terme. Le montage est stable chez les trois sujets. Une réaction osseuse endostée en regard des vis proximales ou distales est présente sur les 3 métatarsiens. On note une néoformation osseuse très faible en regard de la corticale supérieure sectionnée sur les métatarsiens des brebis 3323 et 3431 et en regard de la section inférieure sur le métatarsien 3323. Aucune néoformation osseuse n'est visible sur le métatarsien 3345 (photographie 10 c).



Photographie 10 : Contrôles radiographiques à 8 semaines sur trois brebis des groupes 3 (3252 : L/D=0.5), 2 (3383 : L/D=1) et 1 (3345, L/D=2).

d) Résultats à 12 semaines.

♦ Groupe 3

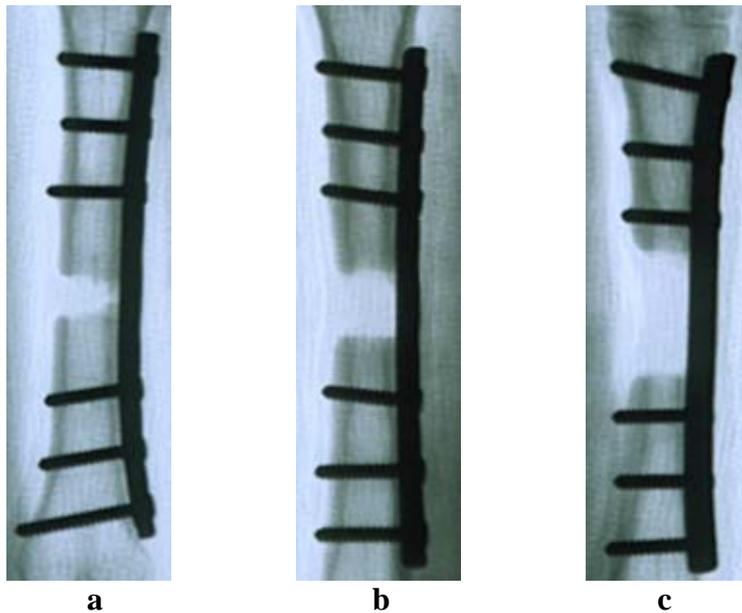
Le montage est stable chez tous les sujets. La néoformation osseuse, située sous la plaque, a progressé entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine (photographie 11 a).

♦ Groupe 2.

Le montage est stable chez tous les sujets. On note un début d'ostéoformation sur les métatarsiens des brebis 0000 et 3326. Aucune évolution n'est constatée chez la brebis 3383 (photographie 11 b).

♦ Groupe 1.

Seules trois brebis (3323, 3431 et 3345) ont subi les contrôles radiographiques à 3 mois. L'image radiographique à ce terme ne différait pas de celle observée 4 semaines plus tôt (photographie 11 c).



Photographie 11 a, b, et c : Contrôles radiographiques à 12 semaines sur trois brebis des groupes 3 (3252), 2 (3383) et 1 (3345, L/D=2).

e) Résultats à 16 semaines.

◆ Groupe 3

@ Stabilité du montage.

On note une lyse osseuse autour d'une vis proximale (n°3) sans migration associée sur la pièce 3364 et une importante réaction endostée en regard des vis sur 13 des 18 corticales d'ancrage proximal et 8 des 18 corticales d'ancrage distal. Les plaques n'ont subi aucune déformation macroscopiquement visible.

@ Ostéoformation.

Il existe une formation osseuse, bien minéralisée, en contact avec les berges de la résection sur toutes les pièces. La formation osseuse la plus importante est celle observée sur la brebis 3364. Le cal formé n'est cependant unitif chez aucune des brebis car un interligne radiotransparent de quelques millimètres persiste sur toutes les pièces (photographie 12 a).

◆ Groupe 2.

@ Stabilité du montage.

On ne note aucune lyse osseuse autour des vis et il existe une importante réaction endostée sur 17 des 18 corticales d'ancrage proximal et 12 des 18 corticales d'ancrage distal. Les plaques n'ont subi aucune déformation visible.

@ ostéoformation.

On ne note quasiment aucune formation osseuse chez une brebis (brebis 0000). Il existe une discrète formation osseuse, peu minéralisée, en contact avec les berges de la résection, et plus importante en regard des corticales latérales situées sous la plaque, chez les 2 autres (photographie 12 b).

◆ Groupe 1.

@ Stabilité du montage.

Le foyer de résection est stable dans 4 (3416, 3345, 3323 et 3431) des 5 résections. Chez tous ces animaux la plaque est bien appliquée sur l'os et n'a subi aucune déformation radiographiquement décelable. On note une réaction endostée en regard des vis sur 22 des 24 corticales d'ancrage proximal et sur 13 des 24 corticales d'ancrage distal. Une lyse osseuse

discrète est notée en regard de la vis proximale n°2 sur la pièce 3345 et en regard des vis proximales n° 1, 2 et 3 sur la pièce 3416. Dans ce dernier cas, la vis n° 1 a migré de 1 ou 2 mm mais reste implantée partiellement dans la corticale opposée à la plaque.

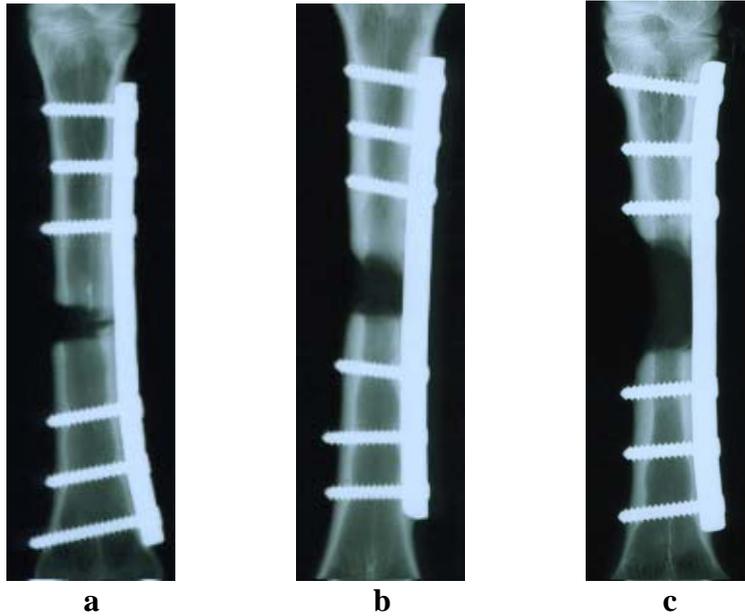
Le foyer de résection est instable dans le métatarsien 3003. Les trois vis proximales se sont arrachées de l'os et la plaque s'est décollée de l'about osseux proximal. Cette dernière ne semble pas cependant s'être déformée et le fragment proximal reste dans l'alignement du fragment distal, en dépit d'une translation frontale de 4 mm environ. Sur cette dernière, les trous correspondant aux lieux d'implantation des vis sont déjà comblés par un tissu osseux d'origine endostée.

@ Morphologie de l'os originel.

La pièce 3431 présente un amincissement de toutes les corticales des segments osseux supérieur et inférieur. Un amincissement cortical n'est visible sur les pièces 3416 et 3323 que sur les corticales du segment inférieur. Il semble plus marqué en face latérale, sous la plaque, mais celle-ci est en partie masquée par la présence de l'implant métallique ce qui rend la lecture difficile. La pièce 3345 ne présente pas d'amincissement cortical.

@ Ostéoformation.

Il existe une discrète formation osseuse, peu minéralisée, en contact avec les berges de la résection chez 3 des 5 brebis. L'os déposé est plus développé en face latérale, sous la plaque, dans la partie supérieure de la résection (photographie 12 c). On ne note pratiquement aucune formation osseuse chez une brebis (3431) . Dans tous les cas, la production osseuse n'est pas suffisante pour occuper le tiers moyen de la résection. Une formation osseuse minéralisée d'origine périostée, recouvrant en partie l'extrémité supérieure de la plaque est présente, à des degrés variables, sur toutes les pièces exception faite de la 3431. Elle est très importante sur la pièce 3003.



Photographie 12 a, b et c : Contrôles radiographiques à 16 semaines sur trois brebis des groupes 3 (3252), 2 (3383) et 1 (3345, L/D=2).

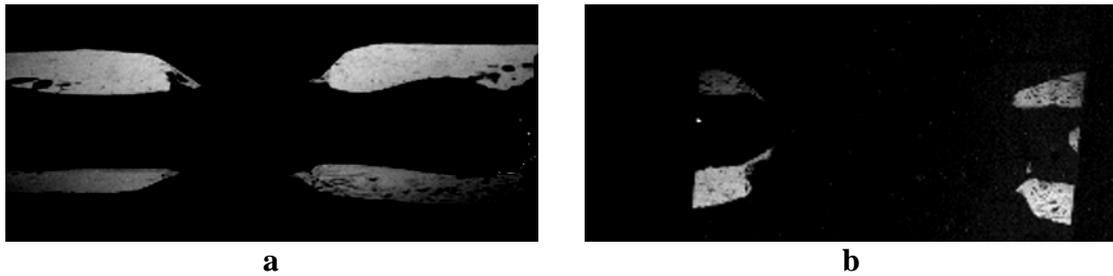
3) Microradiographie qualitative.

a) Groupe 3.

L'os néoformé se dépose uniquement dans le prolongement des corticales dans les deux premiers prélèvements (3252 et 3263). Il prend alors la forme d'un éperon d'origine principalement périostée, moins épais que la corticale adjacente et ne dépassant pas 2 mm de longueur. Dans le dernier prélèvement (3364), un éperon périosté envahit le centre de la résection, en regard du canal médullaire sans toutefois l'obstruer.

b) Groupes 1 et 2.

L'os néoformé se limite dans les deux groupes à de courts éperons d'origine principalement périostée ne dépassant pas 3 mm de longueur appuyés sur les berges des corticales réséquées. Ces dernières sont arrondies (photographies 13 a et b).



Photographie 13 a et b : Microradiographies de deux coupes sagittales médianes effectuées sur deux métatarsiens des groupes 2 (3383) et 1 (3345).

4) Histologie qualitative.

a) Groupe 3.

Aucun des spécimens ne présente de pontage osseux. L'os néoformé se situe dans la continuité des berges corticales. Il présente une structure haversienne à proximité de celles-ci et une structure d'os tissé en regard du site de résection dans le tiers moyen de celle-ci. L'ostéogénèse est ici très active comme le montre l'examen des coupes en microscopie fluorescente, et s'effectue au contact d'un tissu fibreux. Le canal médullaire est obstrué par l'os néoformé dans un cas (3364) et par un tissu fibreux très dense dans les deux autres cas. Aucune matrice cartilagineuse n'est visible. Le périoste de l'os d'origine et la face externe de l'os néoformé le plus ancien sont le siège d'une importante ostéoclasie périostée se manifestant par la présence de nombreux ostéoclastes apposés sur une corticale déchiquetée. Des lacunes de résorption intracorticales sont observées sur l'une (3364) des 12 corticales examinées dans cet effectif.

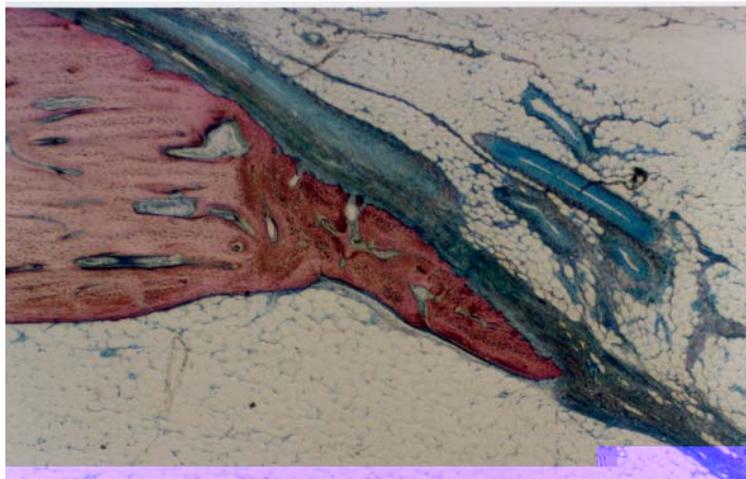
b) Groupe 2.

Aucun des spécimens ne présente de pontage osseux. L'os néoformé sous forme de courts éperons est dans la continuité des berges corticales. Il présente une structure haversienne à proximité de celles-ci et une structure d'os tissé en regard du site de résection. L'ostéogénèse est ici peu active. Le canal médullaire n'est jamais obstrué par l'os néoformé mais par un tissu fibreux très dense. Un îlot cartilagineux est visible au centre de la résection sur la coupe correspondant au métatarsien 3326. Le périoste de l'os d'origine et la face externe de l'os néoformé sont le siège d'une importante ostéoclasie périostée. Des lacunes de résorption intracorticales sont observées sur l'une des corticales du métatarsien 3383.

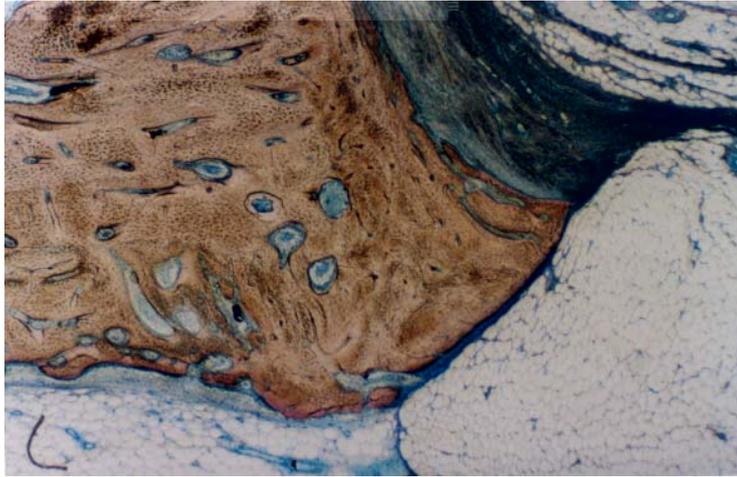
c) Groupe 1.

Aucun des spécimens ne présente de pontage osseux. L'os néoformé est exclusivement déposé dans la continuité des berges corticales et prend la forme de courts éperons osseux (photographies 14 et 15). Il présente une structure haversienne à proximité des berges de section et une structure d'os tissé en regard du site de résection. L'ostéogénèse est peu active (photographies 16 a et b). Il n'y a pas d'obstruction du canal médullaire par de l'os néoformé et aucun des spécimens ne présente de matrice cartilagineuse. Un tissu fibreux très dense s'est déposé dans le site d'ostectomie dans tous les cas et obstrue le canal médullaire bilatéralement.

Le périoste de l'os d'origine et la face externe de l'os néoformé sont le siège d'une importante ostéoclasie périostée. Le remodelage est peu actif au sein des corticales originelles. Des lacunes de résorption intracorticales sont présentes sur tous les métatarsiens examinés dans cet effectif.



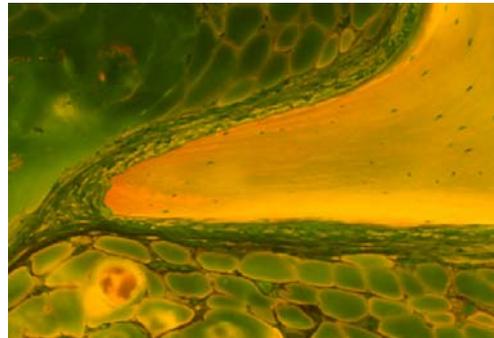
**Photographie 14 : Coupe histologique non décalcifiée effectuée sur le métatarsien 3345 (groupe 1) et colorée au bleu de Stévenel et à la micro-fuschine de Van Gienson (G X 25)
Éperon osseux néoformé au contact d'une berge de section corticale.**



**Photographie 15 : Coupe histologique non décalcifiée effectuée sur le métatarsien 3431 (groupe 1) et colorée au bleu de Stévenel et à la picro-fuchsine de Van Gienson
Eperon osseux néoformé au contact d'une berge de section corticale (G x 125).**



a



b

**Photographie 16 a et b : Coupes histologiques non décalcifiées effectuées sur le métatarsien 3431 et examinée en microscopie fluorescente (G x 125)
L'ostéogénèse en regard du site de remplacement au sein des éperons osseux néoformés est peu active ; elle persiste principalement sur la face endostée.**

C- Résultats quantitatifs : Histomorphométrie.

La totalité des mesures et calculs de surface effectués dans chacun des groupes concernant la quantification de la néoformation osseuse est répertoriée dans le tableau 4.

La surface du défaut de substance occupée par l'os néoformé est :

- 11.35 mm² +/- 7.79 p.cent dans le groupe 3,
- 6.45 mm² +/- 2.27 p.cent dans le groupe 2
- 8.04 mm² +/- 4.2 p.cent dans le groupe 1.

N° de Brebis	y1 (mm)	y2 (mm)	l (mm)	s tot (mm ²)	sO (mm ²)	s os tot (mm ²)	% os tot
Groupe 3							
3252	11,00	11,83	6,98	79,67	87,20	3,34	4,19
3364	12,18	12,32	9,20	112,69	115,00	18,90	16,77
3263	11,74	11,74	7,84	92,04	103,00	11,80	12,82
Groupe 2							
0000	11,05	10,86	13,02	142,63	141,00	4,00	2,80
3326	12,52	12,86	13,30	168,78	179,00	8,49	5,03
3383	9,34	10,37	12,95	127,62	140,00	6,85	5,37
Groupe 1							
3431	8,56	11,00	23,96	234,28	290,00	9,07	3,87
3345	10,18	8,86	23,17	220,48	248,00	5,38	2,44
3416	8,08	10,23	26,83	245,65	307,00	13,50	5,50
3323	9,88	8,95	25,54	240,39	258,00	4,19	1,74
moyenne	9,17	9,76	24,87	235,20	275,75	8,04	3,39
variance	1,03	1,08	2,68	117,84	754,92	17,59	2,08
écart-type	1,01	1,04	1,64	10,86	27,48	4,19	1,66
Groupe 1							
Groupe 1	y'1 (mm)	y'2 (mm)	l (mm)	s med (mm ²)	sm (mm ²)	s os med (mm ²)	% os med
3431	5,67	6,94	23,96	151,10	128,00	1,54	1,02
3345	5,92	5,92	23,17	137,04	136,00	1,78	1,30
3416	6,45	7,48	26,83	186,97	136,00	1,39	0,74
3323	4,69	5,13	25,54	125,50	73,70	0,00	0,00
moyenne	5,68	6,37	24,87	150,15	118,43	1,18	0,77
variance	0,54	1,10	2,68	711,92	903,26	0,64	0,23
écart-type	0,74	1,05	1,64	26,68	30,05	0,80	0,56

Tableau 4 : Quantification de l'os néoformé dans le plan médian de la perte de substance dans les groupes 1, 2 et 3.

y1, y2 : hauteurs (mm) des surfaces de résection situées de part et d'autre du défaut de substance

y'1, y'2 : hauteurs (mm) du canal médullaire au niveau des surfaces de résection

l : longueur de la résection (mm) au centre du remplacement

s tot: surface totale de la perte de substance (mm²)

s med: surface de la perte de substance située en regard du canal médullaire de l'os originel (mm²)

sm : surface du cadre de sélection pour la mesure de l'os néoformé dans la cavité médullaire (mm²)

sO : surface du cadre de sélection pour la mesure de l'os néoformé dans la totalité du défaut de substance (mm²)

s os tot : surface totale d'os déposé dans la perte de substance (mm²)

s os med : surface médullaire occupée par l'os néoformé dans le défaut de substance (mm²)

% os total: pourcentage de la surface totale de la perte de substance occupée par l'os néoformé

% os med : pourcentage de la surface du défaut de substance occupé par l'os néoformé dans le prolongement du canal médullaire sectionné

-: #(-7' 977-3 2#

A- Intérêts du modèle.

1) Le modèle développé est de réalisation simple et reproductible.

La section osseuse réalisée au moyen de la scie fil permet d'obtenir des plans de section approximativement perpendiculaires au grand axe de l'os. La précision de la résection est de 0,5 mm. Les segments osseux sectionnés ont une longueur comprise entre 24 et 25 mm. Cette technique est donc reproductible et permet la mise en place par la suite d'un implant dans un espace de dimensions sensiblement constantes .

L'application de la plaque ne nécessite aucun chantournage et son cintrage ne pose pas de problème particulier. Le centrage de la plaque sur le site de résection de manière à ce que les vis situées de part et d'autre de la résection soient situées à 5 mm du trait de section s'effectue sans difficulté. Cette distance doit être impérativement respectée. Les vis les plus proches de la perte de substance sont en effet les plus sollicitées mécaniquement (76). On sait par ailleurs qu'une vis n'est solidement ancrée dans l'os que si elle est éloignée d'un trait de fracture d'une distance au moins égale au double du diamètre de l'âme, soit ici 5 mm (82).

Le métatarsien est un os droit, qui ne présente pas de torsion physiologique . Sa section circulaire présente un diamètre constant sur ses deux tiers médiadiaphysaires. L'orientation des pièces pour l'examen radiographique et le repérage des plans de coupe pour la microradiographie et l'histologie sont donc reproductibles ce qui permet la comparaison des quantités d'os formés par analyse d'image. Ce n'est pas le cas des modèles développés sur l'ulna qui, quelle que soit l'espèce, présentent une courbure physiologique qui gêne la reproductibilité des coupes. Celles-ci ne passent en effet jamais dans le même plan ce qui rend impossible la quantification tissulaire par analyse d'image (63). Dans notre modèle, des essais mécaniques peuvent être effectués sans qu'aucune torsion physiologique vienne perturber la nature des efforts imposés à l'os. Ce n'est pas le cas des modèles développés sur l'humérus (5), le radius (42, 89), l'ulna (53, 81), le fémur (5, 41, 46) et le tibia (5, 58, 61, 107).

2) Le modèle présente une faible morbidité.

Les seules complications observées l'ont été en phase post-opératoire. La contention externe est bien tolérée chez toutes les brebis. Quelques plaies de frottement en regard de la partie haute de la résine ont néanmoins été observées chez les premiers sujets opérés. La confection d'une résine moins haute et le renforcement du matelassage dans sa partie supérieure permettent d'éviter ces complications. Quelques effractions cutanées ont été notées au retrait de la résine. Localisées en regard de l'une ou de l'autre des articulations interphalangiennes ou sur la pointe du jarret, elles ne sont jamais associées à une atteinte osseuse (ostéomyélite), ou articulaire (arthrite septique). Ces complications n'affectent pas de manière sensible l'appui du membre. Seule une faillite d'implant a été constatée. Elle a concerné un sujet ayant subi la résection la plus longue ($L/D = 2$) et a été précoce puisqu'à 16 semaines le trajet des vis était déjà comblé par de l'os tissé. L'origine de ce lâchage n'a pas pu être déterminée avec certitude. Il est vraisemblablement d'origine mécanique car la partie supérieure du montage semble soumise à des sollicitations plus importantes qu'en partie inférieure. Une lyse discrète autour des vis a été ainsi principalement observée sur les vis proximales et les réactions endostées ont été plus nombreuses en regard des vis proximales. L'absence de lyse osseuse autour des vis distales écarte l'hypothèse d'une ostéomyélite sans toutefois l'exclure car aucun prélèvement bactériologique n'a été effectué.

Notre modèle présente donc une faible morbidité, notamment lorsqu'on le compare à d'autres modèles déjà développés chez la brebis. GEHRART (40) rapporte un lâchage d'implant chez 20 p. cent des brebis ayant subi une résection fémorale de 25 mm de long stabilisée par plaque. WIPPERMAN (107) observe 7 complications (fractures et lâchages d'implants) chez 48 brebis ayant subi une résection tibiale de 20 mm de longueur stabilisée par plaque. Ces deux sites d'implantation s'assortissent donc d'une morbidité généralement élevée. GAO (37) a néanmoins récemment mis au point un modèle de résection segmentaire tibiale doté d'une faible morbidité. Une résection de 16 mm de longueur stabilisée par deux plaques superposées permet l'interprétation des résultats chez 11 brebis sur 12. Aucun effectif témoin n'est cependant étudié et la perte de substance, systématiquement remplacée par une céramique massive, est comblée en 6 semaines par l'os néoformé. Il est donc difficile de comparer ce modèle aux modèles précédents.

La faible morbidité présentée par le modèle métatarsien développé ici est liée à la possibilité d'associer à notre montage une contention externe efficace. L'immobilisation des articulations sus et sous-jacentes neutralise en partie les contraintes en flexion s'exerçant sur

la plaque et évite la rupture d'implant. L'incorporation dans la résine d'une barre de marche diminue en théorie la mise en charge du métatarsien en compression (64). Une telle contention ne peut être appliquée sur le fémur puisqu'il est impossible d'immobiliser l'articulation coxo-fémorale. Une contention externe peut être appliquée sur le tibia mais son efficacité mécanique est relative en raison de l'importance des masses musculaires qui éloignent la résine de l'os. Les complications sont d'autre part plus élevées lorsque la résine est montée au dessus du grasset car l'amyotrophie rend la résine plus lâche ce qui provoque des plaies de cisaillement en regard de la cuisse.

On retrouve dans notre modèle la même reproductibilité et la même fiabilité que celles observées dans le modèle de TOOMBS (99, 100) lors de mise en place d'une plaque sur le tibia du chat. Le montage interne, exception faite de la taille des implants, est d'ailleurs dans les deux cas identique : pose d'une plaque D.C.P maintenue par trois vis proximales et trois vis distales, les deux trous de vis centraux étant laissés vacants. Les sujets de cette étude n'ont pas reçu de contention externe mais sont restés étroitement confinés en cage, ce qui a pu participer à la bonne tenue des montages. Le chat est un animal léger (poids de 4 Kg en moyenne), ce qui limite l'importance des sollicitations. Un montage identique en localisation fémorale effectué chez le chien (poids de 25 Kg en moyenne) a conduit à une rupture d'implant dans trois cas sur six (111).

3) Le modèle fait appel à des implants commercialisés en chirurgie vétérinaire.

L'ostéosynthèse est effectuée au moyen de plaques et vis en acier inoxydables couramment utilisés en médecine vétérinaire. Le recours à un matériel fabriqué en grande série en fait un modèle accessible à tous. C'est un avantage majeur sur d'autres modèles qui nécessitent la fabrication d'implants spécifiques : fixateurs externes (25, 33) ou clous verrouillés (78). Ces prototypes sont souvent coûteux et leur qualité moins constante.

4) Le modèle développé reproduit des conditions proches de situations rencontrées en clinique humaine.

L'environnement biologique et mécanique dans lequel s'effectuent, chez l'homme, les remplacements de grandes pertes de substance osseuse est, nous l'avons vu, très hostile à la repousse osseuse. Les qualités trophiques du site receveur sont fortement réduites par le traumatisme chirurgical, la présence d'implant, la chimiothérapie ou la radiothérapie

adjuvante. Le remplacement s'effectue souvent sur des os porteurs sur lesquels s'appliquent d'importantes sollicitations. Dans un tel contexte, les non-consolidations ne sont pas rares (12, 16, 35, 39, 65, 86, 97). Notre modèle est développé chez un animal adulte de grand format dont l'os possède une architecture complexe et dont le remodelage secondaire est proche de celui de l'homme (28). Il porte sur un os porteur : les biomatériaux qui y seront testés seront donc soumis à d'importantes sollicitations mécaniques. Il permet la réalisation de résections de grande taille ($L/D = 2$) et nécessite une ostéosynthèse. Il crée enfin des conditions très hostiles à la repousse osseuse puisqu'en dépit de longueurs de résection parfois faibles ($L/D = 0,5$), la continuité corticale n'est pas rétablie à 16 semaines et la repousse osseuse est peu importante. Le métatarsien de brebis est dépourvu d'attaches musculaires et n'est entouré que de structures tendineuses ; cela limite la contribution tissulaire et vasculaire locale à la cicatrisation osseuse.

Au terme de 16 semaines, l'examen radiographique permet en effet de caractériser chez tous les sujets, et ce quelle que soit la longueur de résection pratiquée, l'absence de consolidation. On retrouve les images radiographiques caractéristiques, à savoir la persistance d'une interligne radiotransparente et la présence d'un cal osseux qui ne pont pas l'espace interfragmentaire. L'os néoformé est présent en petites quantités, au contact des surfaces de section dont les bords sont émoussés. Les éperons osseux ne dépassent jamais quelques millimètres de longueur.

S'il n'y a pas de consolidation osseuse à 16 semaines, peut-on pour autant parler de pseudarthrose ?

5) Le modèle est un modèle de non-consolidation lorsque la résection dépasse ou égale un rapport $L/D = 1$.

Les éperons osseux formés au contact des corticales sectionnées ne dépassent jamais quelques millimètres de longueur et la quantité d'os formé dans la perte de substance en l'absence de remplacement est très peu importante. Mesurée dans le plan sagittal médian, elle occupe ainsi en moyenne seulement :

11 +/- 6p. cent de la surface du défaut de substance pour un rapport $L/D = 0,5$

4 +/- 1p. cent pour un rapport $L/D = 1$

3 +/- 2p. cent pour un rapport $L/D = 2$.

Si l'on se réfère à la définition clinique d'une pseudarthrose, c'est l'absence d'évolution radiographique vers la cicatrisation au cours des trois mois qui suivent le délai normal de guérison qui définit la pseudarthrose. Il est impossible, lorsque l'on crée un modèle de non-consolidation, de définir une non-consolidation en termes stricts de délais. On peut néanmoins estimer que lorsque le cal osseux produit est peu important, ce qui est le cas ici lors de résection de rapports L/D égaux à 1 ou 2, l'absence d'évolution radiographique au cours des dernières semaines d'observation permet de suspecter une non-consolidation.

L'examen radiographique montre qu'il n'y a aucune évolution du cal osseux entre les 12^{ème} et 16^{ème} semaines chez tous les sujets des groupes 1 et 2. La présence d'une non-consolidation est confirmée par l'examen des coupes en microscopie fluorescente qui montre que l'ostéogénèse est faible au niveau de l'os néoformé et qu'elle est presque uniquement localisée sur l'endoste des berges de résection. L'os déjà déposé est par ailleurs en quantité insuffisante pour produire à terme un pontage sur les métatarsiens des groupes 1 et 2 et subit déjà une résorption du côté de la perte de substance. Enfin, l'espace interfragmentaire est entièrement comblé par un tissu fibreux et ne contient ni cartilage, ni os. La résection, chez la brebis, d'un segment osseux métatarsien, conduit donc en l'absence de remplacement, à une non-consolidation, dès lors que la longueur de résection égale ou dépasse le diamètre du fût. C'est un modèle de non-consolidation en dépit d'un délai d'observation court. Ces résultats confirment la validité de l'hypothèse de KEY selon laquelle une résection osseuse diaphysaire supérieure en longueur à 1,5 fois le diamètre de l'os aboutit à une pseudarthrose. Ils rejoignent ceux de TOOMBS (100) puisque dans le modèle développé chez le chat, une longueur de résection égale au diamètre de l'os suffit à produire une non-consolidation.

On ne peut en revanche parler de non-consolidation lors de résection de taille inférieure. Dans le groupe 3 (L/D = 0,5), l'os néoformé occupe chez un sujet 17 p. cent de la surface du défaut osseux. L'ostéof ormation progresse chez tous les animaux entre la 12^{ème} et la 16^{ème} semaine. L'examen des coupes histologiques en fluorescence montre une ostéogénèse au contact des éperons osseux en regard de l'espace interfragmentaire. Le délai d'observation retenu est donc, pour ce groupe, trop court et il peut encore, à 16 semaines ne s'agir pour certains sujets que de retards de consolidation.

La formation osseuse obtenue dans notre modèle est en deçà de celle que l'on observe lors de résections de rapport équivalents chez d'autres espèces : lapin (15, 52), rat (106), chien (46). A titre d'exemple, WERNTZ (106) obtient une consolidation osseuse à 12 semaines chez 18 p. cent des rats ayant subi une résection fémorale de rapport L/D égal à 1. LOUISIA (63) montre que le modèle de TULI (101), développé sur l'ulna de lapin, n'est en fait qu'un

modèle de retard de consolidation puisque la guérison osseuse peut survenir en l'absence de remplacement après un délai de 4 mois. Ce modèle, pourtant couramment utilisé pour tester de nouveaux biomatériaux (15, 27, 63, 101) ne reproduit donc pas les conditions critiques rencontrées en clinique et ne permet pas une évaluation suffisamment objective du matériau. GUILLEMIN *et al.* ont développé un modèle de non-consolidation chez le chien par résections fémorales ou cubitales mesurant 25 mm de long suivi pendant 52 semaines (46). Douze semaines après l'intervention, seul persiste un hiatus de 3 mm. Les qualités trophiques des sites fémoral et cubital chez le rat, le lapin et le chien sont donc nettement supérieures à celles du métatarsien de brebis dans lequel la repousse osseuse est moindre.

6) Le modèle est compatible avec la substitution osseuse.

Un substitut osseux (corail par exemple), sous la forme d'un cylindre compact, peut être impacté dans le site de résection, et maintenu simplement à l'aide de fils résorbables tressés encerclant la plaque et l'implant. Il sera montré dans une étude ultérieure à ce travail que le mode d'ostéosynthèse et la contention externe limitent les sollicitations sur les biomatériaux.

B- Limites du modèle.

1) La longueur de résection osseuse est limitée.

En raison du mode de fixation retenu, les résections ne peuvent dépasser un rapport $L/D = 2$. Ayant un rôle de soutien, la plaque doit en effet impérativement être ancrée dans l'os par 3 vis proximales et 3 vis distales (82). De plus, une distance minimale de 5 mm (2 fois le diamètre de l'âme de la vis) doit être respectée entre les berges de section et le trou des vis les plus proches de l'ostectomie (82).

2) L'appui est limité par la contention externe.

Notre modèle est un modèle en charge : l'appui du membre est constant chez toutes les brebis qui sont libres de leurs mouvements dans leurs boxes. On observe d'ailleurs chez tous les sujets des réactions endostées en regard des corticales dans lesquelles sont implantées les vis, qui peuvent correspondre à la présence de contraintes importantes à l'interface os/vis

(76). La mise en charge reste cependant partielle car la résine limite les sollicitations en flexion et la barre de marche, en principe, les sollicitations en compression (83). La plaque est d'autre part à l'origine d'un « effet bouclier » qui diminue les contraintes au niveau de l'os (24, 75, 76, 103, 110).

L'examen histologique, limité aux corticales proches de la résection, montre la présence d'une ostéoclasie périostée sur les corticales antérieure et postérieure chez toutes les brebis. Chez certains animaux, cette ostéoclasie semble compensée par une apposition osseuse endostée. Chez d'autres, elle ne l'est pas et l'endoste est aussi le siège d'une ostéoclasie. Nous ne disposons malheureusement pas de témoins qui nous permettent d'assurer que cette ostéoclasie résulte bien d'une réduction de contraintes. Cette ostéoclasie peut en effet seulement correspondre au remodelage osseux physiologique.

Quelle que soit la manière dont s'effectue la réduction de la mise en charge dans notre modèle, elle ne nous écarte pas du contexte clinique dans lequel nous avons souhaité le placer. La mise en charge est en effet limitée chez l'homme en phase post-opératoire d'interventions similaires. La réduction des contraintes peut en revanche pénaliser la cicatrisation et le remodelage dans le site de remplacement (1, 2, 5, 8, 14, 21, 24, 88, 98).

3) La présence d'une résine limite la qualité du suivi radiographique.

La lecture des clichés effectués lors du suivi radiographique est parfois gênée par le maillage de la résine se superposant au site de résection. La réalisation de deux fenêtres dans la résine en regard de l'espace interfragmentaire simplifierait l'interprétation des clichés mais fragiliserait la contention. La contention externe est indispensable car la présence de la plaque ne suffit pas pour maintenir la stabilité des abouts osseux. Deux zones sont particulièrement exposées à des contraintes excessives : le centre de la plaque, situé en regard de la résection, et les 3 vis proximales. C'est d'ailleurs à leur niveau qu'est noté le plus grand nombre de lyses osseuses. L'efficacité biomécanique de la barre de marche, couramment utilisée en chirurgie des gros animaux, est contestée (64). Nous l'avons néanmoins conservée pour l'ensemble de nos manipulations.

La contention externe n'est pas la seule technique permettant de limiter l'appui chez les quadrupèdes. Des ténotomies peuvent être pratiquées pour limiter la mise en charge. Quel que soit le lieu de leur réalisation, elles n'ont qu'une efficacité relative puisqu'elles ne limitent l'appui que dans les premières semaines post-opératoires. WIPPERMANN (107) a

ainsi montré que la ténatomie du tendon d'Achille chez la brebis permet de limiter l'appui mais pendant une période très brève, puisqu'après deux jours, les animaux prennent appui partiellement sur leur membre et que la cicatrisation du tendon est complète en 6 à 8 semaines. Ces techniques sont donc intéressantes lorsque l'on espère une cicatrisation osseuse suffisamment solide pour permettre l'appui complet du membre dans les 4 à 6 semaines suivant la résection. La reprise de la mise en charge est alors progressive. Ces conditions sont loin d'être remplies dans notre étude puisqu'aucun des animaux ne présente à ce stade de consolidation osseuse clinique.

4) Le coût du protocole est élevé.

Comme pour tout modèle développé sur un animal de grand format, le coût du protocole limite le nombre de sujets opérés. La puissance de l'analyse statistique est donc diminuée et seules les différences importantes sont objectivables (92).

C- Applications.

Nous savons qu'une non-union est obtenue après résection osseuse diaphysaire égale ou supérieure en longueur à une fois le diamètre de l'os (groupes 1 et 2 de notre étude). Ce fait est directement applicable à l'étude du comportement de substituts osseux ou de substances ostéo-inductrices.

Le laboratoire de recherches orthopédiques de la faculté de médecine de Lariboisière Saint-Louis a mis au point un implant hybride associant du corail et des cellules de moelle osseuse fraîche autologue. Ce biomatériau, évalué au cours d'une étude préliminaire dans un modèle de résection ulnaire développé chez le lapin s'est révélé prometteur. Le modèle utilisé nous éloignait cependant du contexte dans lequel s'effectuent généralement les remplacements segmentaires chez l'homme. Le lapin est un animal léger dont le potentiel de cicatrisation osseuse est élevé. Les résultats de ce premier travail pourront donc être validés dans notre modèle de résection, plus proche du contexte clinique, comme nous avons pu le démontrer.

' 3 2 ' 097-3 2 7#

Le modèle présenté ici est un modèle de non-union lorsque la longueur de la résection est supérieure ou égale au diamètre de l'os : aucune cicatrisation osseuse n'est observée au terme des 16 semaines d'observation, et une pseudarthrose biologiquement inactive est objectivée dans les groupes 1 et 2.

Le cahier des charges fixé a été respecté : ce modèle est accessible à tous, simple à mettre en œuvre, exigeant peu de soins post-opératoires et donc reproductible. Ce modèle est fiable, sa morbidité est faible. Enfin, développé chez un animal adulte, de grand format, présentant une architecture osseuse complexe, il reproduit un environnement biologique et mécanique proche du contexte clinique humain.

La topographie et la forme du métatarsien de brebis se prêtent au remplacement segmentaire osseux : sa section circulaire présente un diamètre constant sur les deux tiers médio-diaphysaires. Il est donc simple de remplacer l'os par un biomatériau cylindrique, tout en conservant un alignement, un contact proximal et distal satisfaisants. Le substitut s'adapte parfaitement à la perte de substance et se trouve dans de bonnes conditions de stabilité.

Ce modèle sera utilisé pour évaluer des biomatériaux de remplacement osseux.

6 ŽHŽTGPEGU#DKDNQITCRJKSWGUG#

- 1. AKESON W.H. The effects of rigidity of internal fixation plates on long bone remodeling. A biomechanical and quantitative histological study. *Acta Orthop. Scand.*, 1976, **47** (3), 241-249.
- 2. AKESON W.H., COUTT R.D. et WOO S.L. Principles of less rigid internal fixation on fracture healing. *Can. J. Surg.*, 1980, **23** (3), 235-239.
- 3. AMOUROUX J. Architecture dynamique du tissu osseux. *In: Imagerie de l'os et de la moelle*. Montpellier: Sauramp PS, 1995, 13-18.
- 4. ANDERSON H. The mechanism of bone induction and bone healing by human osteosarcoma cell extracts. *Clin. Orthop.*, 1995, **313**, 129-134.
- 5. ANDERSON L. Compression plate fixation and the effect of different type of internal fixation on fracture healing. *J. Bone and Joint Surg.*, 1965, **47** (A), 191-208.
- 6. ANDERSSON G., GAECHTER A., GALANTE J. et ROSTOKER W. Segmental replacement of long bones in Baboons using a fiber Titanium implant. *J. Bone and Joint Surg.*, 1978, **60** (A), 31-40.
- 7. ANDERSSON G., LEREIM P., GALANTE J. et ROSTOKER W. Segmental replacement of long bones in Baboons with fiber metal implants and autologous bone grafts of different particle size. *Acta Orthop. Scand.*, 1982, **53**, 349-354.
- 8. ARO H.T. et CHAO E.Y.S. Bone healing patterns affected by loading, fracture fragment stability, fracture type, and fracture site compression. *Clin. Orthop.*, 1993, **293**, 8-17.
- 9. ARON D.N. Delayed union and non union. *In: BOJRAB J., CRANE S.W., and ARNOCZKY S., editors. Current techniques in small animal surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990, 407-411.
- 10. BALDET P. Le micro-environnement osseux. Structure et principales modalités réactionnelles. *In: Architecture et résistance mécanique osseuse*. Paris: Masson, 1993, 13-26.
- 11. BARRON S., ROBB R., TAYLOR W. et KELLY P. The effect of fixation with intramedullary rods and plates on fracture-site flow and bone remodeling in dogs. *J. Bone and Joint Surg.*, 1977, **59** (A), 376-385.
- 12. BELL R. Fractures following limb-salvage surgery and adjuvant irradiation for soft tissue sarcoma. *Clin. Orthop.*, 1991, **271**, 265-271.

- 13. BIEBER E. et WOOD M.B. Bone reconstruction. *Clinics in plastic surg.*, 1986, **13** (4), 645-655.
- 14. BLENMAN P.R., CARTER D.R. et BEAUPRE G.S. Role of mechanical loading in the progressive ossification of a fracture callus. *J. Orthop. Res.*, 1989, **7**, 398-407.
- 15. BOLANDER M.E. et BALIAN G. The use of demineralized bone matrix in repair of segmental defects : augmentation with extracted matrix proteins and a comparison with autologous grafts. *J. Bone and Joint Surg.*, 1986, **68** (A), 1264-1274.
- 16. BONARIGO B. et RUBIN P. Nonunion of pathologic fracture after radiation therapy. *Radiology*, 1967, **88**, 889-898.
- 17. BONNEL F. Os cortical et os trabéculaire : un point de vue mécanique finaliste *In: Architecture et résistance mécanique osseuse*. Paris: Masson, 1993, 1-12.
- 18. BRIGHTON The pericyte as a possible osteoblast progenitor cell. *Clin. Orthop.*, 1992, **275**, 287-299.
- 19. BROWN S.G. et KRAMERS P.C. Indirect bone healing. *In: BOJRAB J., editor. Diseases mechanisms in Small Animal Surgery*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993, 1201.
- 20. BRUDER S.P., FINK D.J. et CAPLAN A.I. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair and skeletal regeneration therapy. *J. Cell Biochemistry*, 1994, **56**, 283-294.
- 21. CARTER D.R. Changes in long bone structural properties during the first 8 weeks of plate implantation. *J. Orthop. Res.*, 1984, **2** (1), 80-89.
- 22. CARTER D.R., BLENMAN P. et BEAUPRE G. Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *J. Orthop. Res.*, 1988, **7**, 736-748.
- 23. CHRISTEL P., MEUNIER A., ABOLS Y., SEDEL L. et LERAY J. Caractéristiques comparées du cal après enclouage centro-médullaire avec clou en acier ou en carbone-epoxy. *In: 4ème symposium international de Strasbourg*. Strasbourg, 1984.
- 24. CLAES L. The mechanical and morphological properties of bone beneath internal fixation plates of different rigidity. *J. Orthop. Res.*, 1989, **7** (2), 170-177.
- 25. CLAES L., WILKE H.J., AUGAT P., SUGER G. et FLEISHMANN The influence of fracture gap size and stability on bone healing. *In: 40th Ann. Meeting Orthop. Res. Soc.*, 1994.,203-235

- 26. COOK S.D., WOLFE M.W., SALKED S.L. et RUEGER D.C. Recombinant human osteogenic protein 1 heals segmental defects in non-human Primates. *J. Bone and Joint Surg.*, 1995, **77** (A), 734-735.
- 27. COOK S.D. et RUEGER D.C. Osteogenic protein 1. *Clin. Orthop.*, 1996, **324**, 29-38.
- 28. DAILLANT P. *Le remaniement adaptatif de l'os en présence de remplacements segmentaires*. Thèse Doctorat de Sciences, Paris VII, 1987, 284 p.
- 29. DAMIEN C.J. et PARSONS J.R. Bone graft and bone graft substitutes : a review of current technology and applications. *J. Appli. Biomater.*, 1991, **2**, 187-208.
- 30. DUPUIS M.G., DOSCH J.C. et FAVREUL E. Os, matériaux d'ostéosynthèse et implants. *In: Imagerie de l'os et de la moelle*. Montpellier: Sauramp, 1995, 41-47.
- 31. EDGERTON B.C., KAI-NAN A. et MORREY B.F. Torsional strength reduction due to cortical defects in bone. *J. Orthop. Res.*, 1990, **8**, 851-855.
- 32. EHRNBERG A. Enhancement of bone formation in rabbits by recombinant human growth hormone. *Acta Orthop. Scand.*, 1993, **64** (5), 562-566.
- 33. EHRNBERG A. Comparison of demineralized allogeneic bone matrix grafting (the Urist procedure) and the Ilizarov Procedure in large diaphyseal defects in sheep. *J. Orthop. Res.*, 1993, **11**, 438-447.
- 34. EINHORN T.A. The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix. *J. Bone and Joint Surg.*, 1984, **66A** (2), 274-279.
- 35. ENNEKIN W., EADY J. et BURCHARDT H. Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental defects. *J. Bone and Joint Surg.*, 1980, **62 A**, 1039-1058.
- 36. FORREL E.B. et STRAW R.C. Bone morphogenetic proteins and bone derived growth factors. *Vet. Comp. Orthop. Trauma.*, 1993, **6**, 166-171.
- 37. GAO T.J. Comparative study on potential of natural coral and tricalcium phosphate cylinders in healing a segmental diaphyseal defect in sheep. *In: WILSON, HENCH, and GREENSPAN, editors. Bioceramics*. Ponte Vedra:, 1995, 199-204.
- 38. GAULLIER O. *Etude d'un biomatériau hybride dans un modèle de grande résection osseuse chez le lapin*. Mémoire de diplôme d'études approfondies en biomécanique de l'appareil locomoteur et biomatériaux de remplacement, Paris VII, 1996, n°27.
- 39. GEBHARDT M.C. The use of bone allografts for limb salvage in high grade extremity osteosarcoma. *Clin. Orthop.*, 1991, **270**, 181-196.
- 40. GEHRART T.N. Healing of large mid-femoral segmental defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein (BMP2). *In: 37th Ann. Meeting Orthop. Res. Soc.*, 1991. *Orthop. Res. Soc.*, 172-183

- 41. GEHRART T.N. Long term healing of large mid-femoral segmental defects in sheep using recombinant human bone morphogenic protein 2 and inactive decalcified ovine bone matrix. *In: 40th Ann. Meeting Orthop. Res. Soc.*, 1994. Orthop. Res. Soc.,505-511
- 42. GOGOLEWSKI S., MAINIL VARLET P, PINEDA L. et MEINIG R. Bone regeneration with resorbable polymeric membranes. *In: 41st Ann. Meeting Orthop. Res. Soc.*, 1995. Orthop. Res. Soc.,13-16
- 43. GOLDBERG V.M. Bone grafting : role of histocompatibility in transplantation. *J. Orthop. Res.*, 1985, **3**, 389-404.
- 44. GOLDRING S. et GOLDRING M. Cytokines and skeletal physiology. *Clin. Orthop.*, 1996, **324**, 13-23.
- 45. GUGALA Z. et GOGOLEWSKI S. Regeneration of Segmental Diaphyseal Defects in Sheep Tibiae Using Resorbable Polymeric Membranes : A Preliminary Study. *J. Orthop. Trauma.*, 1999, **13** (3), 187-195.
- 46. GUILLEMIN G. *Contribution à l'étude du devenir d'un fragment de squelette de corail madréporaire implanté dans la diaphyse des os longs chez le chien.* Thèse de Doctorat de Sciences, Paris VII, 1981, 80 p.
- 47. HECKMAN J. The use of a morphogenetic protein in the treatment of non-union in a canine model. *J. Bone and Joint Surg.*, 1991, **73-A** (5), 750-764.
- 48. HIRANO H. et URIST M.R. Bone forming and bone resorbing cell lines derived from bone marrow in tissue culture. *Clin. Orthop.*, 1981, **154**, 234-248.
- 49. HOEFLE W. Delayed fracture union, nonunion and malunion. *In: BOJRAB, editor. Diseases mechanisms in small animal surgery.* 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993, 1201-1208.
- 50. HOLLINGER J. et BATTISTONE G. Biodegradable bone repair materials. *Clin. Orthop.*, 1986, **207**, 209-305.
- 51. HOLLINGER J. et MC ALLISTER B. Bone and its repair. *In: WILSON, HENCH, and GREENSPAN, editors. Bioceramics.* Ponte Vedra:, 1995, 3-10.
- 52. HOLMES R.E. Effect of implant degradation rate on bone repair. *In: 16th Ann. Meeting Soc. Biomater.*, 1990.,290-302
- 53. HOPP S.G., DAHNERS L.E. et GILBERT J.A. A study of the mechanical strength of long bone defects treated with various bone substitutes : an experimental investigation in the rabbit. *J. Orthop. Res.*, 1989, **7**, 579-584.
- 54. HULSE D. et HYMANN B. Biomechanics of fracture fixation failure. *Vet. Clin. North Am.*, 1991, **21** (4), 647-667.

- 55. JIUNN-JER W., SHYR H., CHAO E. et KELLY P. Comparison of osteotomy healing under external fixation devices with different stiffness characteristics. *J. Bone and Joint Surg.*, 1984, **66-A** (8), 1258-1264.
- 56. JOHNSON A.L., STEIN L.E. et ROE S.C. Evaluation of collagen as a retainer for autogenous cancellous bone used in repair of full thickness cortical bone defects. *Vet. Surg.*, 1987, **16** (2), 146-150.
- 57. JOHNSON E.E. Autogenic cancellous bone grafts in extensive segmental ulnar defects in dogs. *Clin. Orthop.*, 1989, **243**, 254-265.
- 58. JOHNSON K.D. Porous ceramics as bone graft substitutes in long bone defects : a biomechanical, histological and radiographic analysis. *J. Orthop. Res.*, 1996, **14**, 351-369.
- 59. KENAN S. et LEWIS M. Limb salvage in pediatric surgery. *Orthop. Clin. North Am.*, 1991, **22** (1), 121-131.
- 60. KIRKER-HEAD C. Recombinant bone morphogenetic protein : novel substances for enhancing bone healing. *Vet. Surg.*, 1995, **24**, 408-419.
- 61. KITSUGIT T., YAMAMURO T. et KOKUBO A. Bonding behavior of a glass ceramic containing apatite and wollastonite in segmental replacement of the rabbit tibia under load-bearing condition. *J. Bone and Joint Surg.*, 1989, **71-A** (2), 264-272.
- 62. LIMEIRA DOS SANTOS F et VOLPON J.B. Experimental nonunion in dogs. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 1984, **187**, 260-271.
- 63. LOUISIA S. *Mise au point d'une technique de grande résection chez le lapin : application à l'étude de l'adjonction de moelle osseuse au corail naturel*. Mémoire de diplôme d'étude approfondie en biomécanique de l'appareil locomoteur et biomatériaux de remplacement., Paris VII, 1994, 40 p.
- 64. MAC-CLURE S., WATKINS J., BRONSON D. et ASHMAN R. In vitro comparison of the standard short limb transfixation casts in equine forelimbs. *Am. J. Vet. Res.*, 1994, **55** (9), 1331-1334.
- 65. MAC-KEE M.D., RICHARDS R.R. et BERTOIA J.T. The influence of muscle flap coverage on the strength of osteotomy union following devascularization of a segment of tibia cortex. *In: 35th Ann. Meeting Orthop. Res. Soc.*, 1989.,481-490
- 66. MAC-KIBBIN B. The biology of fracture healing in long bones. *J. Bone and Joint Surg.*, 1978, **60-B** (2), 150-162.
- 67. MAINARD D., DELAGOUTTE J.P. et WEPIERRE G. Les substituts de l'os. *In: Actualités en biomatériaux*. Paris: Romillat, 1990, 128-146.

- 68. MANKIN H.J. Long-term result of allograft replacement of bone tumors. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 1996, **324**, 86-97.
- 69. MARCELI C. Le remodelage osseux : stimuli mécaniques et facteurs cellulaires de régulation. *In: Architecture et résistance mécanique osseuse*. Paris: Masson, 1993, 27-35.
- 70. MARIE P.J. Facteurs de croissance et ostéogénèse : applications à la reconstruction osseuse. *Innov. Tech. Biol. Med.*, 1995, **16** (1), 68-76.
- 71. MATHON D.H., FRAYSSINET P., ASIMUS E., CHANOIT G., COLLARD P. et AUTEFAGE A. Development of a Segmental Long-bone Defect Model in Sheep. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol*, 1998, **11**, 1-7.
- 72. MENSCH J.S., MARKOLF K.L., ROBERTS S.B. et FINERMAN G.M. Experimental stabilization of segmental defects in the human femur. *J. Bone and Joint Surg.*, 1976, **58-A**, 185-190.
- 73. MOORE D.C., CHAPMAN M.W. et MANSKE D. The evaluation of a biphasic calcium phosphate ceramic for use in grafting long bone diaphyseal segmental defects. *J. Orthop. Res.*, 1987, **5**, 356-365.
- 74. MOSELEY C.F. Legg-length discrepancy. *Pediatric clinics of north America*, 1986, **33** (6), 1385-1394.
- 75. MOYEN B.J., LAHET P.J., WEINBERG E.H. et HARRIS W.H. Effects on intact femora of dogs of the application and removal of metal plates. A metabolic and structural study comparing stiffer and more flexible plates. *J. Bone and Joint Surg.*, 1978, **60** (7), 940-947.
- 76. MOYEN B.J., COMTET J.J. et RUMELHART C. La plaque d'ostéosynthèse : considérations mécaniques et perspectives d'avenir. *In: Troisièmes journées*

- 81. NILSSON O.S. Bone repair induced by bone morphogenetic protein in ulnar defects in dogs. *J. Bone and Joint Surg.*, 1986, **68-B** (4), 635-642.
- 82. OLMSTEAD M.L. Complications of fractures repaired with plates and screws. *Vet. Clin. North Am.*, 1991, **21** (4), 669-686.
- 83. PARENTE E.J. et NUNAMAKER D. Stress protection afforded by a cast on plate fixation of the distal forelimb in the horse in vitro. *Vet. Surg.*, 1995, **24**, 49-54.
- 84. RAND J. A comt.23993 Tm(NTE E6.10707 635.89984 Tmarision of theefefecn o)Tj0.0005 Tc 0.7

- 96. TAKAGI K. et URIST M.R. The role of bone marrow in bone morphogenetic protein induced repair of femoral massive diaphyseal defects. *Clin. Orthop.*, 1982, **171**, 224-231.
- 97. TAKAHASHI S. Long term changes in the Haversian system following high-dose irradiation. *J. Bone and Joint Surg.*, 1994, **76-A** (5), 722-738.
- 98. TERJESEN T. et SVENNINGSSEN S. Function promotes fracture healing. Plate fixed osteotomies in rabbits. *Acta Orthop. Scand.*, 1986, **57** (6), 523-525.
- 99. TOOMBS J. et WALLACE L. Evaluation of autogenic and allogeneic cortical chip grafting in a feline tibial non union model. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46** (2), 519-528.
- 100. TOOMBS J., WALLACE L., BJORLING D. et ROWLAND G. Evaluation of Key's hypothesis in the feline tibia : an experimental model for augmented bone healing studies. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46** (2), 513-518.
- 101. TULI S.M. et SING A.D. The osteoinductive property of decalcified bone matrix. *J. Bone and Joint Surg.*, 1978, **60-B**, 116-123.
- 102. URIST M.R. A bovine low molecular weight bone morphogenetic protein (BMP) fraction. *Clin. Orthop.*, 1982, **162**, 220-232.
- 103. URIST M.R. et MIKULSKI A.J. Endogenous lipids in matrix-induced bone morphogenesis. *Clin. Orthop.*, 1995, **313**, 120-128.
- 104. VANDER-GRIEND R. The effect of internal fixation on the healing of large allografts. *J. Bone and Joint Surg.*, 1994, **76-A** (5), 657-663.
- 105. VILLANUEVA J. et NIMNI M. Modulation of osteogenesis by isolated calvaria cells : a model for tissue interactions. *Biomaterials*, 1990, **11**, 19-21.
- 106. WERNTZ J.R., LANE J.M., KLEIN C. et DECARLO E. The osteogenic potential of bone marrow to heal segmental long bone defects. *In: 33rd Ann. Meeting Orthop. Res. Soc.*, 1987. Orthop. Res. Soc., 441
- 107. WIPPERMANN B.W. Healing of a segmental defect in the sheep tibia filled with a hydroxyapatite ceramic augmented by basic fibroblast growth factor and autologous bone marrow. *In: 40th Ann. Meeting Orthop. Res. Soc.*, 1994. Orthop. Res. Soc., 545
- 108. WOLFF D., GOLDBERG V.M. et STEVENSON S. Histomorphometric analysis of the repair of segmental diaphyseal defects with ceramic and titanium fibermetal implants : effects of bone marrow. *J. Orthop. Res.*, 1994, **12**, 439-446.
- 109. WOODWARD J.C. et RISER W.H. Morphology of fracture nonunion and osteomyelitis. *Vet. Clin. North Am.*, 1991, **21** (4), 813-843.

- 110. WU J., CHAO E. et KELLY P.J. Comparison of osteotomy healing under external fixation devices with different stiffness characteristics. *J. Bone and Joint Surg.*, 1984, **66A** (8), 1258-1264.
- 111. ZARDIACKAS L.D. Torsional properties of healed canine diaphyseal defects grafted with a fibrillar collagen and hydroxyapatite-tricalcium phosphate composite. *J. Appl. Biomater.*, 1994, **5**, 277-283.

CARACTERISATION D'UN MODELE DE RESECTION SEGMENTAIRE DIAPHYSAIRE DE GRANDE TAILLE CHEZ LA BREBIS

Nom : BORREL

Prénom : Virginie

RESUME :

L'objectif est de mettre au point un modèle de non-union sur l'os long d'un animal de grande taille, dont l'architecture osseuse se rapproche de celle de l'homme. Nous expérimentons sur 11 métatarsiens gauches de brebis adultes : une résection osseuse médiadiaphysaire est effectuée, de longueur équivalente à la moitié du diamètre de l'os sur 3 d'entre eux (groupe 3, $L/D = 0,5$), égale au diamètre de l'os sur 3 autres (groupe 2, $L/D = 1$), et équivalente au double du diamètre de l'os sur les 5 autres (groupe 1, $L/D = 2$). Le site de résection est stabilisé par plaque DCP fixée par 3 vis proximales et 3 vis distales. Une résine avec barre de marche incorporée complète la stabilisation interne. Le montage est simple à réaliser, fiable et reproductible. Au terme des 16 semaines d'observation, aucun pontage osseux n'est observé ; une non-union biologiquement inactive est objectivée par examens radiographiques, histologiques et histomorphométriques dans les groupes 1 et 2.

Ce modèle peut être utilisé pour l'étude du comportement de substituts osseux.

Mots-clés : résection osseuse, non-union, brebis, métatarse, substitut osseux.

Jury :

Président :	Pr.
Directeur :	Pr. FAYOLLE
Assesseur :	Pr. DENOIX

Adresse de l'auteur :

Melle BORREL Virginie
16, rue de la Molaise
89200 Annay La Côte

DEVELOPMENT OF A SEGMENTAL LONG-BONE DEFECT MODEL IN EWE

Surname : BORREL

First name : Virginie

SUMMARY :

The object is to carry out a nonunion model on the long bone of a large animal which the bone structure looks almost the man's. We test on eleven metatarsus of mature ewes : we perform a segmental osteperiosteal defect long as the half diameter of the bone for three ewes (group 3, L/D = 0,5), long as the diameter of the bone for three others (group 2, L/D = 1), and twice as long as the diameter for the last five (group 1, L/D = 2). The defect setting is stabilized by a lateral plate with three proximal and three distal fixing screws. A resin with an incorporated walking bar makes the internal fixation complete. The setting is easily done, reliable and reproducible. At the end of the sixteen weeks of observation, we notice no evidence of a healing process : a biologically inactive nonunion is observed by x-ray and histological examinations in the first and the second groups.

This model can be used for testing the behaviour of bone substitute.

Key-words : bone defect, nonunion, ewe, metatarsus, bone substitute.

Jury :

Président :	Pr.
Director :	Pr. FAYOLLE
Assessor :	Pr. DENOIX

Author's address :

Mrs BORREL Virginie
16, rue de la Molaise
89200 Annay La Côte

