

Pansement pour fracture

Un pansement à l'ADN accélère la cicatrisation osseuse.

Chaque année, en France, des milliers de personnes souffrent de fractures osseuses dont certaines se réparent mal. Peut-on favoriser la cicatrisation des os ? À l'Université du Michigan, Jeffrey Bonadio et ses collègues ont utilisé un pansement constitué d'une éponge naturelle imbibée d'ADN pour réparer des os de rats sectionnés. Une cicatrisation osseuse parfaite a été obtenue en quelques semaines.

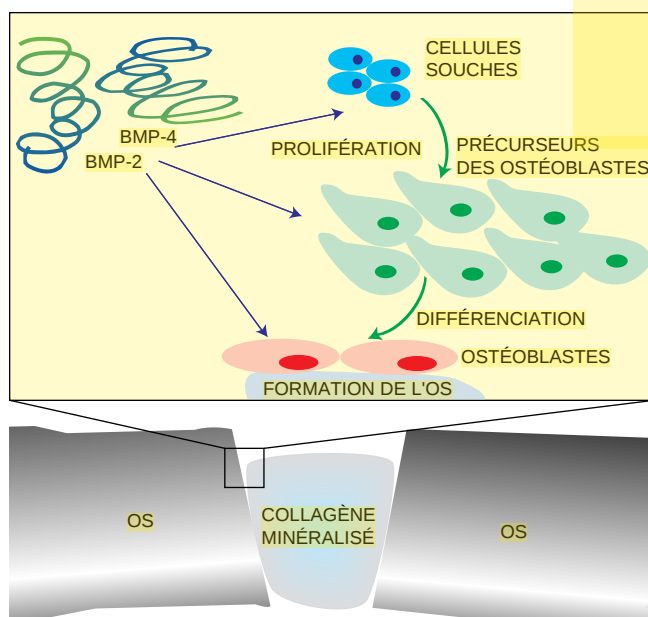
Chez les organismes supérieurs, l'os remplit deux fonctions physiologiques : une fonction de soutien et de protection des organes vitaux, grâce à sa résistance et à sa solidité, et une fonction métabolique. Au cours de son développement normal, l'os est constamment remodelé. Deux types de cellules assurent cette fonction : les ostéoclastes détruisent l'os, tandis que les ostéoblastes le construisent.

En 1965, M. R. Urist a montré que, chez l'animal, l'implantation d'os déminéralisé dans un site non squelettique (abdomen ou muscle) déclenche l'ostéogenèse (formation osseuse). La formation des os est contrôlée par des protéines nommées *bone morphogenetic proteins* ou BMP (protéine de la morphogenèse osseuse).

Après une cassure, comment l'os se consolide-t-il ? Les protéines BMP présentes dans l'os lui-même déclenchent la prolifération de cellules pouvant donner naissance à des populations cellulaires différentes. Après différenciation, sous l'action des BMP, les ostéoblastes présents à proximité de la cassure synthétisent une protéine, le collagène. Ces cellules adhèrent aux fibres existantes et continuent la production du collagène dont la minéralisation donnera de l'os nouveau.

Pour tester l'action de ces protéines osseuses, on les a purifiées, puis asso-

ciées à un support qui les protège et qui sert aussi de germe, pour l'édification de l'os néoformé. Ainsi l'effet d'une protéine osseuse la BMP-2 (produite par recombinaison génétique) a été évalué sur des fémurs de rats fracturés. La BMP-2 associée à une matrice de collagène, utilisée comme support, montre à l'examen radiologique une augmentation significative de la construction osseuse. De plus, des tests mécaniques ont révélé



Après une fracture, les protéines BMP activent les mécanismes de la formation osseuse, en provoquant la prolifération et la différenciation de cellules souches en ostéoblastes. Les ostéoblastes migrent vers la matrice de collagène, y adhèrent et synthétisent du collagène qui, en se minéralisant, forme de l'os. Véritables usines à BMP, les cellules hôtes en contact avec une éponge imbibée d'ADN codant une BMP favorisent la consolidation des fractures osseuses.

une parfaite union fonctionnelle entre les bords du défaut et l'os nouvellement formé. Chez le babouin, animal plus proche de l'homme que le rat ou la souris, plusieurs études réalisées avec la BMP associée à du collagène ont également montré une parfaite cicatrisation de l'os sectionné.

Jusqu'à aujourd'hui, toutes les études réalisées avec les BMP utilisaient de grandes quantités de protéines purifiées,

coûteuses à produire. De plus, ces protéines sont rapidement dégradées par diverses enzymes. Aussi, la durée de vie des protéines utilisées directement n'est que de 90 secondes, limitant leur action. D'autre part, les fortes doses utilisées sont toxiques.

UN PANSEMENT ÉPONGE

Pour pallier ces inconvénients, J. Bonadio et ses collègues ont eu l'idée de tester, non des protéines BMP purifiées, mais directement de l'ADN qui code l'une de ces protéines, la BMP-4. On a retiré cinq millimètres d'un os d'une quinzaine de rats de laboratoire. Dans un cas, on a utilisé des morceaux d'éponges naturelles imbibées de collagène et d'ADN codant la BMP-4. Dans d'autres cas, on ajoutait également un fragment d'ADN codant une hormone qui régule le métabolisme osseux. Ces éponges étaient ensuite implantées à la place du morceau d'os manquant. Le résultat est spectaculaire : neuf semaines suffisent pour obtenir une cicatrisation osseuse parfaite et, lorsque les deux ADN sont associés, le temps de consolidation est réduit de moitié.

Cette façon d'administrer localement l'ADN codant des protéines participant à la formation osseuse protège les protéines des dégradations. Les BMP-4 sont produites par des cellules de la peau (les fibroblastes) présentes en grande quantité à proximité d'une blessure. Les mécanismes de protection interne de ces cellules évitent à la BMP produite d'être dégradée trop rapidement. De plus, comme la production des protéines est lente, l'organisme ne reçoit plus des doses de BMP élevées, ce qui évite toute toxicité.

Cette accélération de la consolidation des fractures osseuses ouvre des perspectives en chirurgie orthopédique. D'autres facteurs de croissance et de différenciation interviennent pour la formation osseuse, et des expérimentations avec les ADN codant ces facteurs sont en cours. Après avoir montré que cette méthode permet une reconstruction osseuse de grande taille (par exemple chez le singe), cette approche peu coûteuse devrait rapidement être testée chez l'homme.

Abderrahim LOMRI,
INSERM Unité 349, Paris