



UMR-CNRS 7052, Faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis

3. Les matrices utilisées pour les implants favorisant la recolonisation osseuse d'une lésion de grande taille sont de natures variées. Ici, il s'agit d'un bloc de corail [il mesure 2,5 centimètres de hauteur]. La structure de cet implant [observée à droite en microscopie électronique à balayage] est poreuse, ce qui facilite la colonisation par les cellules réimplantées ainsi que par les vaisseaux sanguins qui repoussent et irriguent l'os en formation. L'implant est biodégradable et finit par disparaître, remplacé par l'os néoformé.

Transplanter des pièces osseuses de grande taille pose des difficultés. Les cellules éloignées des vaisseaux souffrent d'un manque d'oxygène et de nutriments, et n'éliminent pas aisément les déchets accumulés. On espère généralement qu'après transplantation, le biomatériau jouera un rôle « d'éponge » et absorbera les fluides biologiques permettant un apport en oxygène et en nutriments suffisant pour la survie des cellules souches. Les cellules en hypoxie (manque d'oxygène) émettent des signaux qui alertent le système vasculaire, lequel déclenche la croissance de nouveaux vaisseaux. Ces signaux de détresse sont des facteurs de croissance, tels VEGF ou bFGF. Ajoutés au biomatériau, ces facteurs accélèrent la vascularisation de l'implant. Même si les résultats expérimentaux sont encourageants, des essais cliniques contrôlés seront nécessaires pour évaluer l'intérêt clinique réel de ce type de thérapie.

Stimuler les cellules souches à l'aide de facteurs de croissance

Les tissus capables de régénération (dont l'os) contiennent naturellement des cellules souches, d'où l'idée de développer des « engrais à cellules souches » qui déclencheraient la prolifération et la différenciation en cellules squelettiques de ces cellules. Ces substances sont produites par génie génétique et administrées au patient en association à un biomatériau. Elles posent deux difficultés : elles sont très facilement dégradées et doivent être libérées progressivement à des doses physiologiques.

Au cours du développement, les cellules souches prolifèrent, puis se spécialisent progressivement : un être humain constitué d'environ 100 000 milliards de cellules réparties en 200 types cellulaires est issu d'une unique cellule. La nature a élaboré au cours de l'évolution (François Jacob aurait dit bricolé) un système de communication permettant la différenciation coordonnée de ces cellules dans le respect rigou-

reux du plan d'organisation de l'embryon. Le décodage, encore partiel, de cette forme de « langage » a notamment permis l'identification des facteurs de croissance qui commandent la migration, l'adhésion, la prolifération, l'apoptose ou la différenciation des cellules.

Depuis une trentaine d'années, différents facteurs de croissance pouvant présenter un intérêt thérapeutique ont été identifiés. C'est le cas de l'érythropoïétine, dont l'administration provoque un accroissement rapide et notable du nombre de globules rouges. On a isolé à partir de la matrice osseuse des facteurs de croissance qui accélèrent la réparation de l'os : on les nomme protéines de la morphogénèse osseuse. Leur adjonction à un biomatériau déclenche la colonisation par des cellules mésenchymateuses voisines qui prolifèrent, se différencient en chondrocytes et sécrètent une matrice extracellulaire qui se minéralise. À ce stade, un réseau vasculaire envahit l'implant et de l'os commence à se former, tandis que le cartilage calcifié est résorbé. Les applications thérapeutiques de ces molécules concernent essentiellement le traitement des pseudarthroses (absence de consolidation d'une fracture) et les arthrodèses du rachis (on déclenche la fusion de deux vertèbres, car le disque qui les séparerait n'est plus fonctionnel).

Nous l'avons souligné, ces facteurs de croissance doivent être libérés de façon contrôlée, ce qui représente une des difficultés de la méthode. Divers types de matrice contrôlant cette diffusion sont à l'étude. Les unes sont synthétiques, les autres naturelles, d'autres encore hybrides. Ces matrices doivent créer un environnement autorisant la colonisation par les cellules souches et par les vaisseaux sanguins (dans le cas de l'os), et la production de tissu squelettique. La matrice doit aussi protéger le facteur de croissance des attaques enzymatiques lancées par l'organisme contre tous les corps étrangers, et le libérer progressivement à des doses physiologiques.

Ces avancées de la biologie permettent d'entrevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques en orthopédie. Les premiers résultats sont encourageants et suggèrent que ces techniques ont un réel intérêt. Toutefois, la production des cellules à réimplanter reste fastidieuse et les matrices permettant la transplantation des cellules et la libération contrôlée des facteurs de croissance devront être améliorées. Enfin, ces stratégies thérapeutiques sont en concurrence avec d'autres méthodes, dont l'utilisation d'autogreffes. Chacune de ces techniques a probablement sa place dans l'arsenal du chirurgien, et des études cliniques rigoureuses devront déterminer leurs indications thérapeutiques respectives.

Hervé PETITE est responsable du Groupe ingénierie tissulaire du Laboratoire de recherches orthopédiques UMR-CNRS 7052, de la Faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis, à Paris.

X. CHEVALIER et Marie-Thérèse CORVOL, *la greffe autologue de chondrocytes. Limites et perspectives*, in *Le courrier de la transplantation*, à paraître.

H. PETITE et al., *Tissue engineered Bone Regeneration*, in *Nature Biotechnology*, vol. 18, sept. 2000.

Principles of tissue engineering, sous la direction de R. Lanza, R. Langer et W. Chick, éditions R.G. Landes, Georgetown, Texas, 1997.

Le nouveau site de Pour la Science est en ligne ! www.pourlascience.fr

Avec son nouveau site Internet, Pour la Science vous offre plus de contenu, plus de services, plus d'interactivité.

➡ Vous êtes abonné à Pour la Science ? Retrouvez l'intégralité de votre magazine en ligne et téléchargez les articles de votre choix. Réagissez aux articles et posez vos questions à des experts. Découvrez chaque jour des contenus inédits.

➡ Vous n'êtes pas encore abonné à Pour la Science ? Découvrez chaque jour des actualités scientifiques, des articles originaux, des photos, des vidéos... Achetez les articles de votre choix.

➡ Abonnez-vous en ligne en trois clics ! L'abonnement « papier » vous donne accès au magazine imprimé et à tous les contenus web. L'abonnement « web » vous donne accès à votre magazine au format numérique.

➡ Et bientôt l'accès en intégralité aux archives !



À bientôt sur
POUR LA SCIENCE.fr

Flexagones

Pour vous distraire en vacances, oubliez votre ordinateur et munissez-vous de petites bandes de papier. Puis, modernes magiciens, «flexez» vos pliages (avec vos photographies ?).

Le premier article de Martin Gardner, en décembre 1956, dans la revue *Scientific American*, et le premier chapitre de son premier livre de créations mathématiques traitent d'un jeu qu'on se fabrique en quelques minutes avec des bandes de papier pliés : les flexagones. Le succès de ce jeu – partout dans Manhattan les promeneurs manipulaient des flexagones – conduisit les éditeurs de *Scientific American* à demander à Martin Gardner de tenir une chronique de jeux mathématiques ; elle se prolongea pendant un quart de siècle.

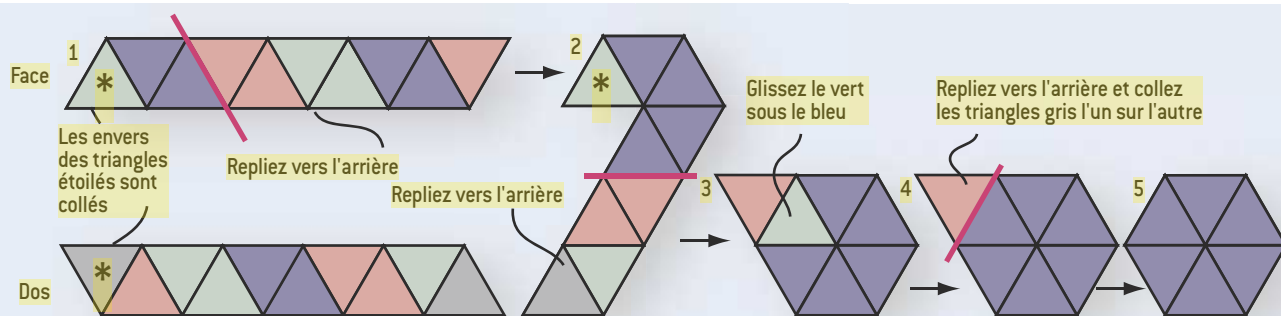
Les flexagones sont des pliages étranges et fascinants dont aucune théorie complète n'a été formulée. Malgré des dizaines d'articles et plusieurs ouvrages sur le sujet, les aficionados découvrent encore de nouveaux modèles de flexagones et les mathématiciens amateurs réfléchissent encore aux graphes qu'ils engendrent et à leurs diverses généralisations. Le livre récent de Les Pook, *Flexagons Inside Out* (Cambridge University Press, Cambridge, 2003), présente quelques-uns des plus beaux spécimens de flexagones et en énumère toutes sortes de propriétés ; il contient une mine d'idées pour se distraire. Les enseignants qui veulent faire aimer les mathématiques y trouveront de nombreuses activités pour intéresser et amuser leurs élèves.

La déchirure inspiratrice

La légende veut que l'histoire des flexagones commence en 1939 quand Arthur Stone, étudiant britannique de 23 ans en séjour à l'Université de Princeton, découpant les feuilles de papier au format américain pour les ramener au format européen – plus étroit –, se retrouva en possession d'une série de fines bandes. Il commença à les replier obtenant des formes géométriques dont certaines se révélèrent flexibles.

Le premier flexagone qu'il découvrit s'obtient en considérant 9 triangles équilatéraux liés et pliés pour former un hexagone selon le schéma de la figure 1. Pour faciliter la jonction des deux triangles extrêmes qui doivent être reliés, on part de dix triangles et on colle l'un sur l'autre les deux triangles situés aux bouts de la bande.

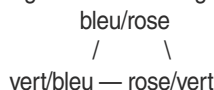
En coloriant les triangles comme la figure 1 le suggère et en suivant soigneusement la procédure de pliage, on obtient un hexagone plat dont la face vers soi montre six triangles d'une même couleur. Il en va de même de la face en dessous (le dos) ! Ce pliage qui semble rigide, en réalité peut changer de forme, si vous savez le « flexer ». Le schéma de la figure 2 décrit cette opération qui procure, à tous ceux qui s'y essaient, le plaisir étrange d'apprivoiser un pliage qui a sa volonté propre.



1. Le trihexaflexagone. Pour construire le trihexaflexagone découpez une bande de papier après y avoir dessiné 10 triangles colorés selon le schéma. Pliez ensuite la bande en suivant très attentivement le dessin : le trait rouge indique la place du pli à opérer dans l'étape suivante

de pliage. À la fin du pliage, collez l'une contre l'autre les deux triangles gris. La bande de papier obtenue est un ruban de Möbius (une seule face, un seul bord) trop étroite pour se déployer dans l'espace. Malgré sa rigidité apparente, la bande peut changer de forme.

Le flexagone « flexé », vous avez entre les mains un nouvel hexagone dont les deux faces visibles ont changé de couleur. Vous pouvez à nouveau le flexer, ce qui vous conduit à une troisième configuration du flexagone. Une dernière manipulation vous ramène à l'état initial. Une telle promenade dans l'espace des configurations du flexagone se représente par un petit graphe :



Ce premier flexagone possède trois faces (trois couleurs qui apparaissent successivement par flexage) correspondant à trois configurations. D'où son nom de trihexaflexagone : trois faces hexagonales, chacune composée de 6 triangles.

Les études d'un futur prix Nobel

Stone forma autour de lui un groupe de travail sur les flexagones qui réunissait Bruant Tukerman, John Tukey, tous deux mathématiciens, et Richard Feynman alors étudiant en physique et qui en 1965 se verra décerner le prix Nobel... pour des travaux en électrodynamique quantique.

Malgré de nombreuses découvertes concernant les pliages flexibles, assez étrangement, aucune publication ne résulta des travaux du groupe réuni autour de Stone (peut-être parce que la Seconde Guerre mondiale les dispersa trop rapidement). C'est l'intérêt suscité par l'article de Martin Gardner qui relança la recherche sur cet étrange domaine des mathématiques récréatives. En partant d'un nombre un peu plus grand de triangles, on obtient d'autres flexagones de forme hexagonale possédant un nombre de faces supérieur à trois. La figure 3 indique comment construire le tétrahexaflexagone, le pentahexaflexagone et le hexahexaflexagone possédant respectivement 4, 5 et 6 faces.

Quelques remarques concernant l'hexahexaflexagone illustreront l'étrange richesse combinatoire de ces assemblages de triangles pliés.

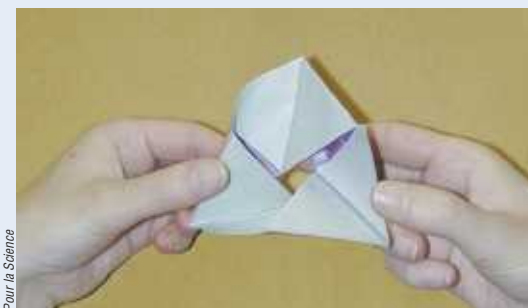
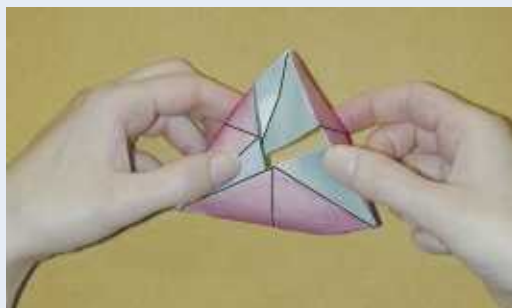
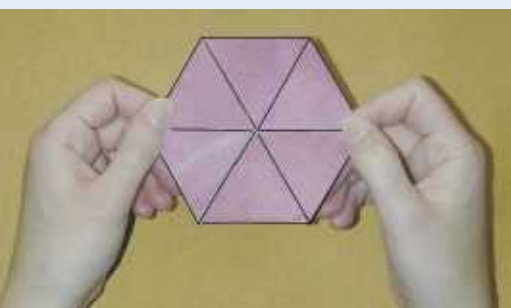
L'hexahexaflexagone possède 6 faces, ce qui signifie qu'en le manipulant vous ferez apparaître les six couleurs différentes utilisées dans le coloriage de la bande initiale. Jamais aucun mélange de couleur ne se produit. Chaque configuration est caractérisée par deux couleurs : celle visible au-dessus et celle visible en dessous. L'opération de « flexage » fait passer d'une configuration à une autre, ce qui définit un graphe (voir la figure 3). Son examen montre que :

- Il y a 9 configurations différentes, qu'on parcourt en flexant de toutes les façons possibles. Jamais aucune autre manipulation n'est possible (sans déchirer l'assemblage) et on garde donc toujours en main un hexagone bicolore ;
- Sur les 9 configurations, 3 configurations, dites « centrales », donnent accès chacune à quatre autres (dont à chaque fois les deux autres configurations centrales) ;
- Les 6 autres configurations, dites « périphériques », donnent chacune accès à une configuration périphérique et une configuration centrale.

On distingue sans mal (et sans regarder le diagramme) une configuration périphérique d'une configuration centrale en observant combien de triangles sont empilés pour chaque élément de l'hexagone. Dans le cas des configurations centrales, la répartition des épaisseurs est 2-4-2-4-2-4 ; pour les configurations périphériques, elle est 1-5-1-5-1-5.

Si vous réalisez des dessins sur les triangles, vous remarquerez que d'une configuration à l'autre les éléments d'une face donnée tournent ; autrement dit, les six triangles qui composent la face – violette par exemple – ne se disposent pas de la même façon selon la configuration que vous observez et qui exhibe une face violette. Parmi toutes les faces possibles (en tenant compte à la fois de la couleur et de la position relative des triangles), seules 15 faces différentes sont accessibles avec un hexahexaflexagone.

Nous vous laissons le soin de découvrir le graphe des configurations des tétra- et penta- hexaflexagones. Continuez votre exploration en construisant d'autres flexagones. Les plus



2. Je flexe, tu flexes, il ou elle flexe... L'opération de flexage permet de passer d'une configuration d'un flexagone à une autre. Pour l'effectuer, il n'est pas nécessaire de forcer quoi que ce soit : il suffit de plier le flexagone en faisant un zigzag de son pourtour, ce

qui ouvre alors le centre, lequel se déploie et constitue alors le pourtour de la nouvelle configuration. Un certain soin est indispensable dans la réalisation du flexagone et surtout dans son maniement. Ici le passage d'une face à l'autre d'un tétrahexaflexagone.