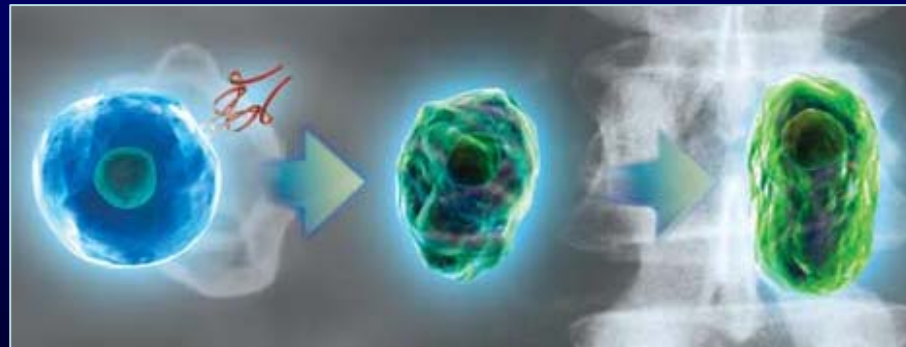




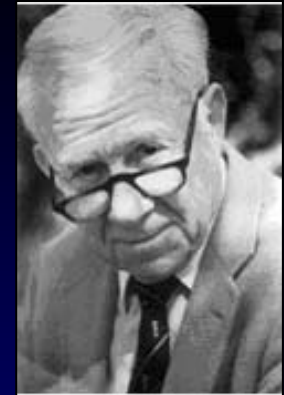
Ostéoinduction

- Capacité d'induire la différenciation cellulaire pour synthétiser la matrice osseuse minéralisable (SOFROT)
 - Recrutement
 - Différenciation
 - Prolifération ... des CSM



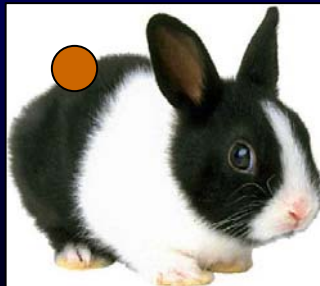
Cellules = Ostéoformatrice / Libérer des ostéoinducteurs

Test d'Ostéoinduction



- Marschall URIST (*Science*, 1965)
 - *synthèse de novo* d'un tissu osseux en site hétérotopique à partir d'une matrice osseuse déminéralisée, la Demineralized Bone Matrix (DBM)

DBM sous-cutané Protéine purifiée

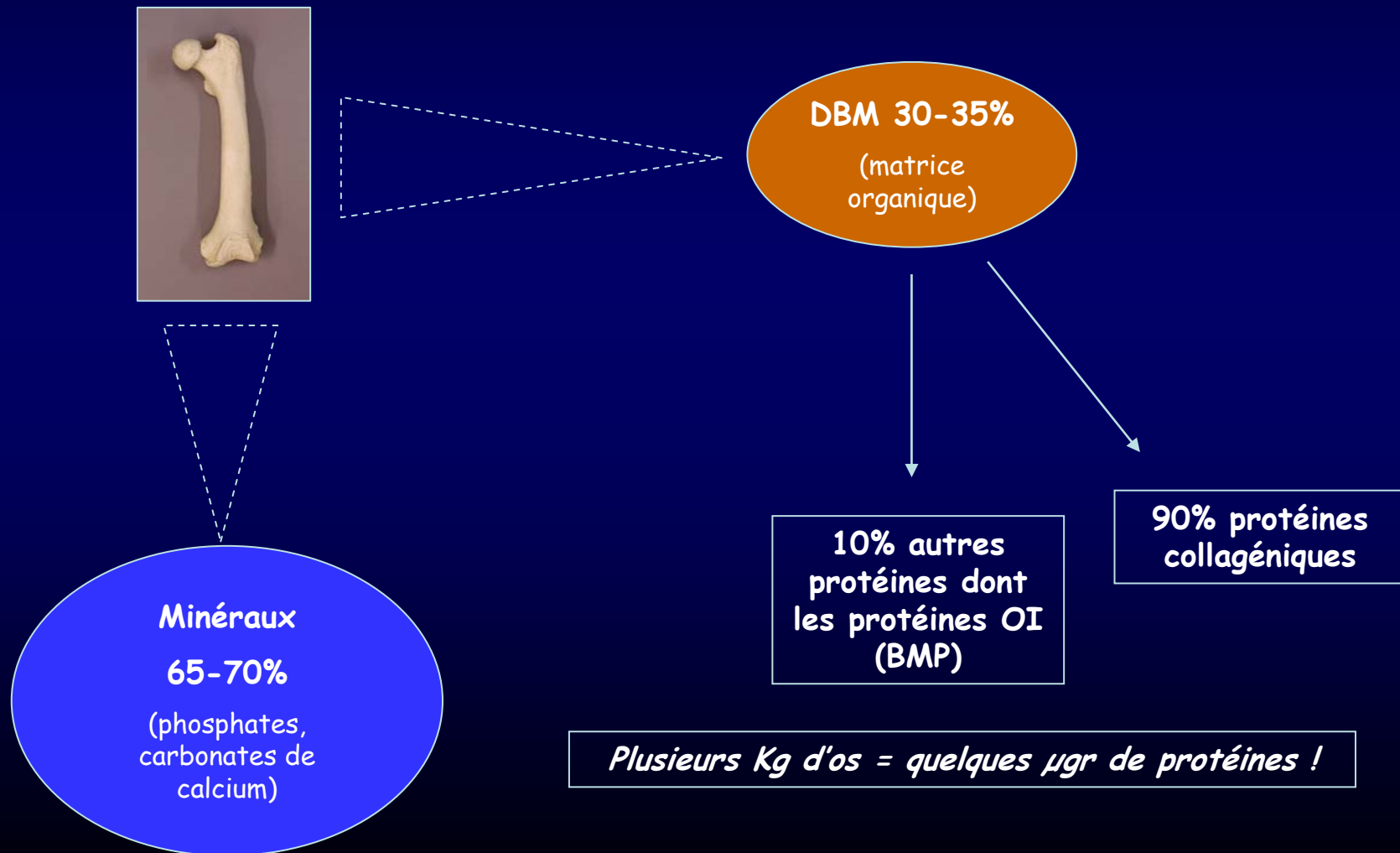


Os néo-formé à partir cellules hôtes



- 1 Matrice EC
- 2 Cellules Indifférenciées
- 3 Ostéo-inducteur

Identification des Protéines OI



Bone Morphogenetic Proteins

BMP	Autre Nom	% Homologie / BMP-3	
BMP-3	Ostéogénine	100	
BMP-2	BMP-2A	49	95%
BMP-4	BMP-2B	48	
BMP-5		37	
BMP-6	Vgr1	43	
BMP-7	Osteogenic Protein-1	42	
BMP-8	Osteogenic Protein-2	43	90%
CDMP-1	GDF-5	23	
CDMP-2	GDF-6	24	

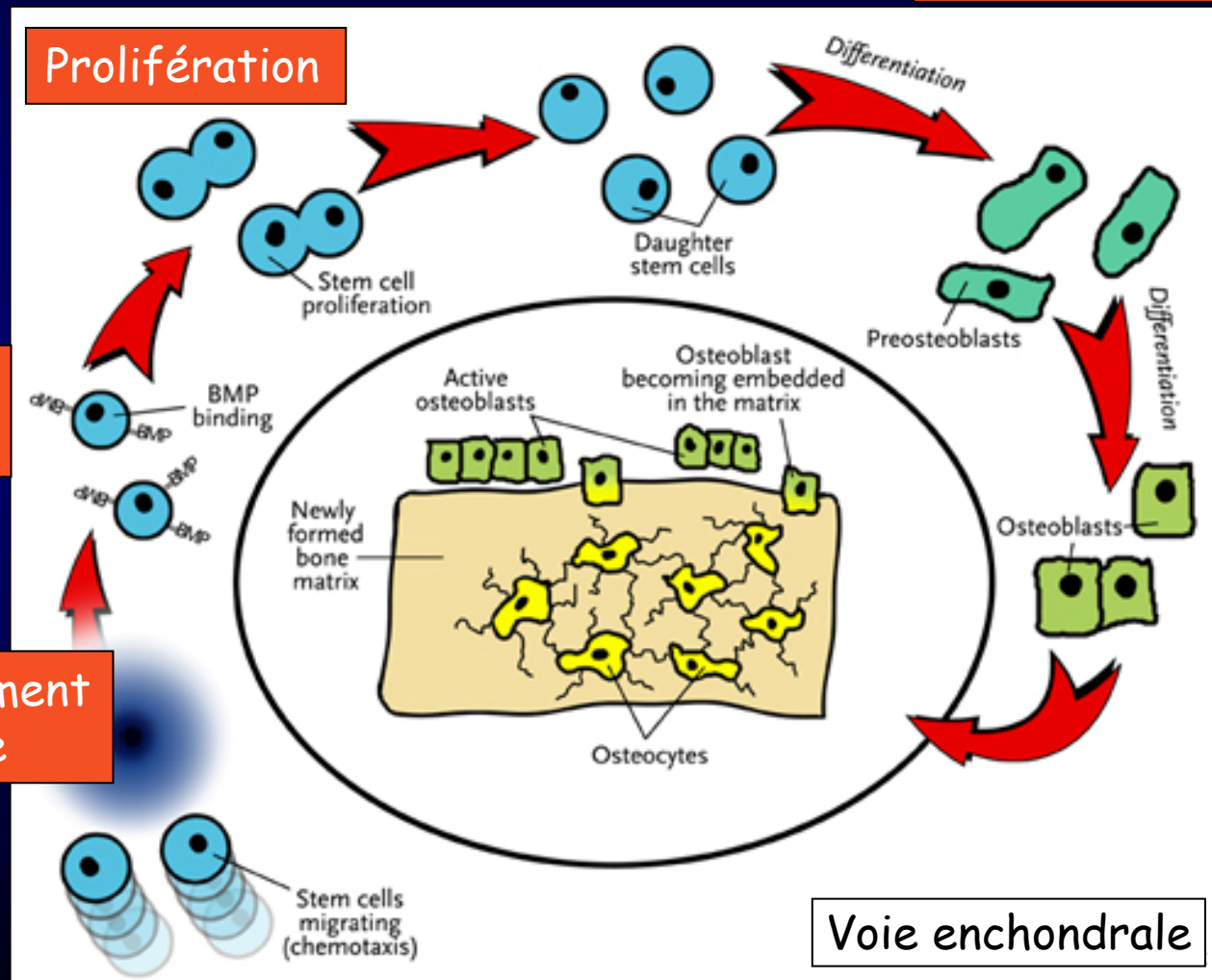
Niveaux d'actions des BMPs

Différenciation

Prolifération

Stimulation
des CSM

Recrutement
cellulaire



Voie enchondrale

Expérimentations animales

- Très nombreuses depuis 5 ans
- Espèces animales variées (rat, lapin, chien, brebis, singe...)
- 3 Applications principales :
 - comblement d'un défaut de taille critique
 - traitement des pseudarthroses
 - arthrodèse du rachis
- BMP extraites et rh-BMP-2, 3 et 7
- Doses variables
- Matériau support variable ("carrier")

Essais cliniques

	N	Os	Long. défaut	ATD Sepsis	Nb interv	Support	1 Tps	Délai mois
1988	6	tibia	9cm	5	?	PLA/PGA autogreffe	5/6	5,7
1990	4	pilon tibial	2cm	1	5,8	PLA/ allogreffe	4/4	4,4
1992	25	humérus tibia fémur	0 4cm 6cm	? 2 1	3	allogreffe	20/25	6
1998	15	fémur	3,6cm	0	2	allo- / autogreffe	14/15	5,6

Essais cliniques

- *Govender JBJS Am, 2002, 450 cas:*
 - rhBMP-2 accélère consolidation fr fraîches ouvertes tibia
 - Réduit infections, accélère guérison plaie, réduit réinterventions
- *Friedlaender JBJS Am, 2001, 124 cas:*
 - rhBMP-7 permet une consolidation pseudarthrose tibia identique avec greffe
 - Réduit infections, pas de morbidité site donneur
- *Burkus J Spinal Disorders, 2002, 179 cas:*
 - Fusion intervertébrale antérieure par cage intersomatique avec rhBMP-2 supérieur à la fusion par cage et greffe
 - Pas de morbidité site donneur, retour domicile et reprise W plus précoces

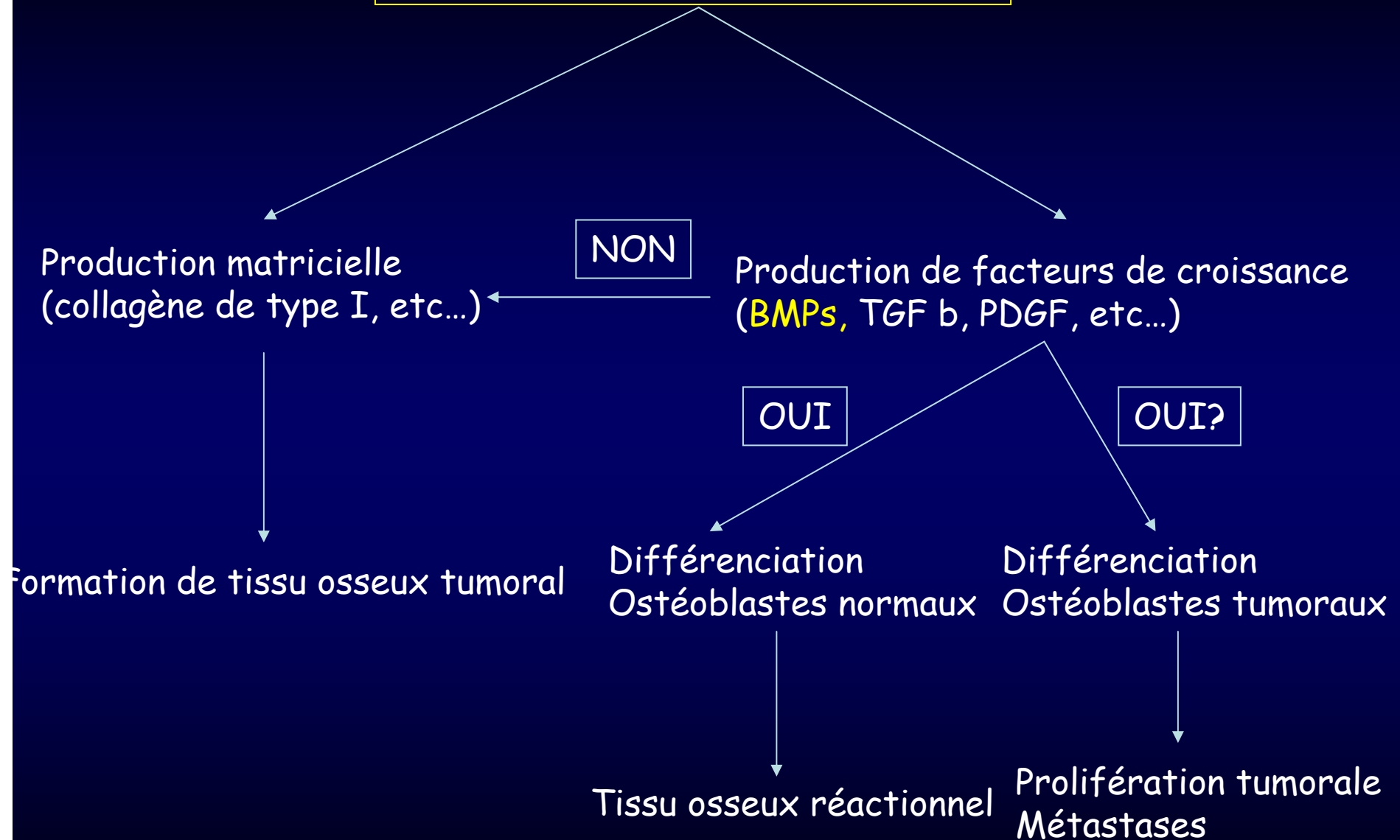
BMPs et ostéosarcomes (OS)

Production de BMP = mauvais pronostic

Chimiorésistance : Adria - MTX haute dose

<i>Yoshikawa - Cancer - 1988</i>	OS BMPs +	OS BMP -
Métastases pulmonaires	83%	44%
Métastases osseuses	50%	11%
Survie à 5 ans	33.3%	54.6%

Cellules d'ostéosarcome



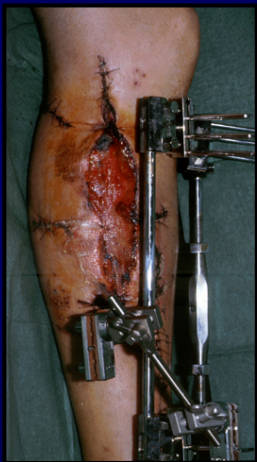
Consolidation et BMP

- Propriétés mécaniques de l'os néoformé ?
- Comment contrôler la quantité d'os néoformé ?
 - Dose ?
- Quel matériau support utiliser ?
 - Cinétique de relargage ?
 - Effets systémiques ?
- Effets secondaires ?
 - Toxicité ?
 - Immunisation ?
 - Rôle carcinogène ?

AMM / Europe



- *BMP-2*
 - Alternative à arthrodèse intervertébrale antérieure lombaire L4-5 ou L5-S1 / cage, un niveau
 - Fracture ouverte de jambe, en complément du TT habituel par enclouage



BMP-7

- Pseudarthrose du tibia adulte > 9 mois, échec TT autogreffe
- *Pas (encore) d'AMM chez l'enfant...*



Toxicité et Effets II?

- Passage sérique nulle / appl locale
- AC anti-rh-BMP et anti-coll type I
 - *Friedlaender, JBJS A 2001*
 - OP-1: 10% patients
 - Coll type I: 5% patients
 - *Burkus, J Spinal Disord Tech, 2002*
 - Inductos: 0,8% patients non TT et 0,7% des TT
- Réaction allergique locale
 - Maxillo-facial, Inductos
 - (*Boyne, Int J Periodontics Restorative Dent , 1997*)

Contre-Indications

- Grossesse et Allaitement
 - Tératogène ?
- Enfant
- ATCD de tumeur locale
 - Facteurs de croissance ubiquitaire
 - OS, CS, K sein, K pancréas, dysplasie fibreuse...
 - Publications contradictoires
 - Facteur pronostique OS?
 - *Yoshikawa, Cancer 1994*
 - *Guo CORR 1999*
 - *Sulzbacher, J Clin Pathol, 2002*

Perspectives pédiatriques

- Allongement
 - Accélérer la consolidation
 - Réduire morbidité
- Ostéogénèse Imparfaites
 - Fractures itératives
- Pseudarthrose congénitale de jambe
 - PHRC (EPOPE 2008), SOFOP
 - 2 succès isolés OP-1 (*case report 2006*)
 - 1/5 OP-1, *Lee JBJS A 2006*

... *Adjuvant, aide à la consolidation, ne dispense pas du TT habituel!!*

