

# BMP

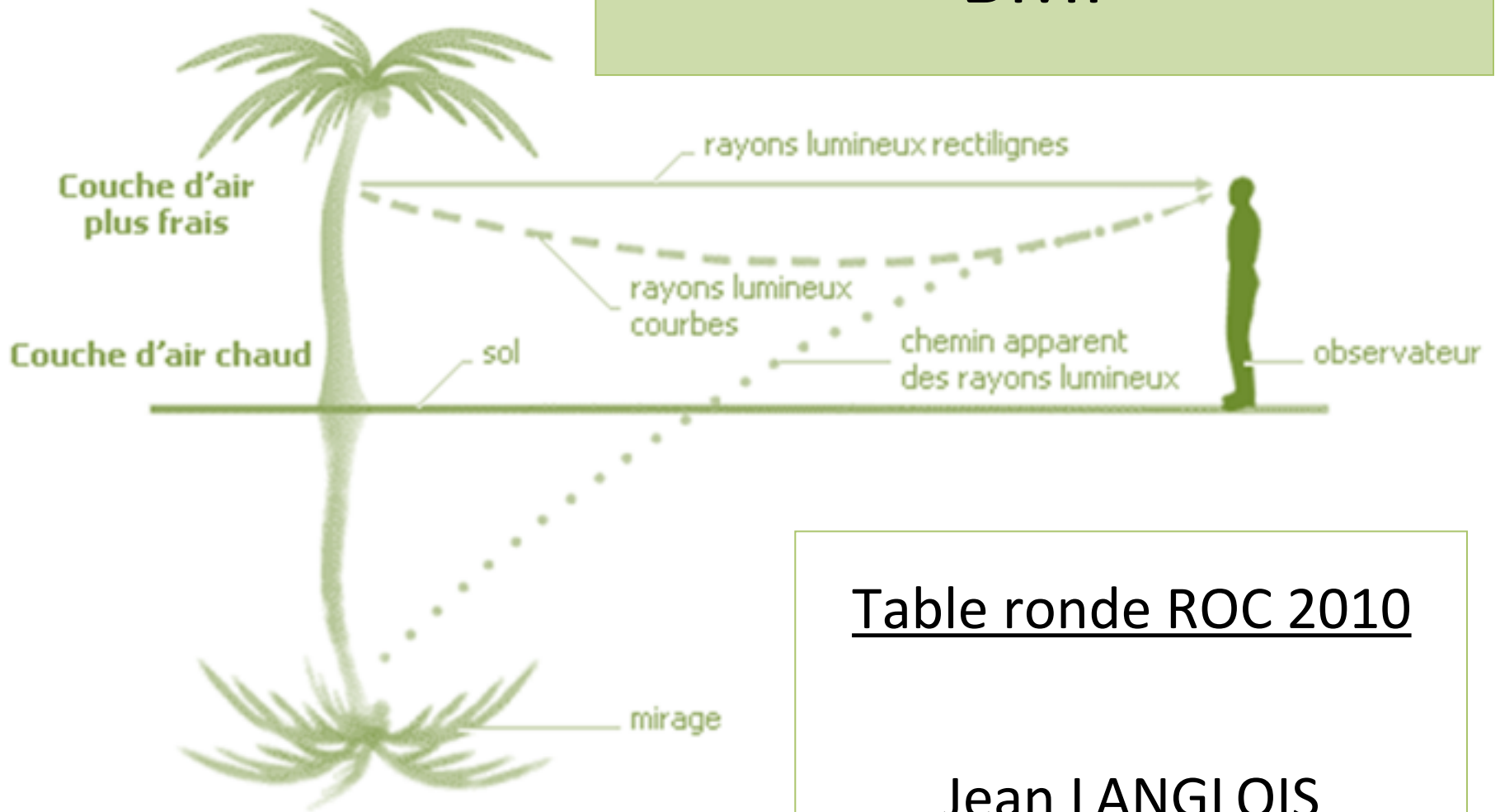


Table ronde ROC 2010

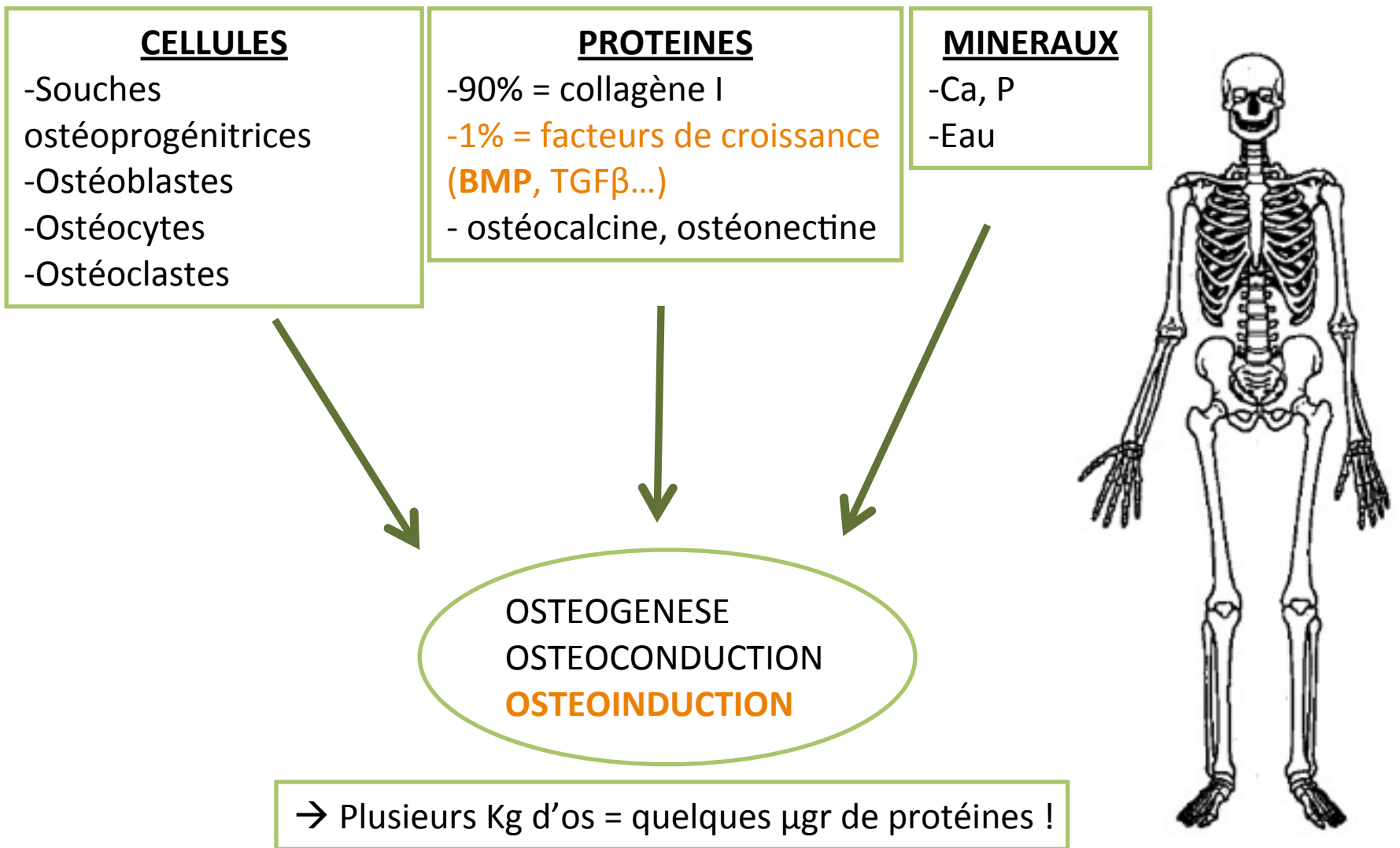
Jean LANGLOIS

mercredi 12 janvier 2011

Chers collègues,

Bonjour, l'objet de cette courte présentation est un rappel sur l'histoire, les conditions actuelles et l'avenir de l'utilisation des BMP en chirurgie orthopédique et traumatologique.

# LE TISSU OSSEUX



mercredi 12 janvier 2011

Mes camarades ayant déjà largement défloré le problème, je voulais vous rappeler quelle était la place de 2<sup>e</sup> problématique (les BMP) au sein de l'organisation du tissu osseux

Ainsi la définition de l'OSTEOINDUCTION:

Capacité d'induire la différenciation cellulaire pour synthétiser la matrice osseuse minéralisable; à savoir le **recrutement**, la **différenciation** et la **prolifération des CSM**

Pour rappel:

- ostéogénèse : capacité à produire de l'os (**événements CELLULAIRES**) → os (formation ou consolidation)
- ostéoconduction : structure physique (matrice inerte) favorisant la progression de l'os (événements **PHYSICO-CHIMIQUES**); on peut considérer que l'environnement vascularisé (nécessaire à l'ostéogénèse) répond aussi à cette définition
- ostéoinduction : propriété d'induire la formation osseuse par stimulations biochimiques → os (même en situation ectopique) (événements **MOLECULAIRES**)



# INTRO :

## les problèmes osseux

→ Traumatologiques, pathologiques ou liés à l'âge

- Retard de consolidation / pseudarthrose (6 à 9 mois)  
10 % des fractures des os longs  
30 % en cas de risques (tabac, obésité, médicaments...)
- Ostéonécrose de têtes fémorales  
près de 4000 cas/an en France
- Complements de PDS osseuses (exérèse tumorale...)
- Distraction
- Fusion vertébrale
- Ostéogénèse imparfaite
- Ostéoporose

mercredi 12 janvier 2011

Même si les progrès dans le domaine de la médecine régénérative sont assez impressionnants depuis qq années (cf photo), celui de la régénération osseuse est encore loin d'être résolu, et comme indiquées sur cette diapo, les indications ne manquent pas...

Imaginez la demande (8millions de frac/an aux USA, trauma = 2<sup>e</sup> plus couteux pb de santé derrière le coeur): aux USA, 500 000/an greffes osseuses autologues (évalué à 2,2 million/an ds le monde)

Les traitements de ces pathologies sont tjs complexes à mettre en œuvre, longs, et couteux +++

# CONCEPT DU DIAMANT



CELLULES  
OSTEOGENIQUES

FACTEURS  
OSTEOINDUCTEURS

MATRICE  
OSTEOCONDUCTRICE

*Fracture healing: The diamond concept, Giannoudis, Injury 2007*

mercredi 12 janvier 2011

L'os est probablement chez l'adulte un des organes qui garde un excellent potentiel de régénération (idem entre remodelage quotidien et consolidation d'une frac), souvent quasi ad integrum.

L'approche commune, dérivée des travaux d'ingénierie tissulaire osseuse, est de considérer classiquement que la régénération osseuse fait intervenir 3 éléments principaux: cellules OG, matrice OC et facteurs de croissance OI.

Le concept du diamant est consisté à ré-introduire l'importance de la stabilité MECANIQUE, en supplément du support BIOLOGIQUE dans la gestion de la consolidation (= valeur aussi importante que les 3 paramètres bio déjà bien connus)

Vous êtes pour la plupart chirurgiens-internes, comme moi, et donc très excités par les techniques chirurgicales (l'enclouage, les fixateurs externes, les lambeaux de fibula vascularisées...), malgré tout nous allons parler ... BIOLOGIE ! Et plus précisément BMP !

Giannoudis 2007

# CONCEPT DU DIAMANT



CELLULES  
OSTEOGENIQUES

FACTEURS  
OSTEOINDUCTEURS

MATRICE  
OSTEOCONDUCTRICE

STABILITE  
MECANIQUE

*Fracture healing: The diamond concept, Giannoudis, Injury 2007*

mercredi 12 janvier 2011

L'os est probablement chez l'adulte un des organes qui garde un excellent potentiel de régénération (idem entre remodelage quotidien et consolidation d'une frac), souvent quasi ad integrum.

L'approche commune, dérivée des travaux d'ingénierie tissulaire osseuse, est de considérer classiquement que la régénération osseuse fait intervenir 3 éléments principaux: cellules OG, matrice OC et facteurs de croissance OI.

Le concept du diamant est consisté à ré-introduire l'importance de la stabilité MECANIQUE, en supplément du support BIOLOGIQUE dans la gestion de la consolidation (= valeur aussi importante que les 3 paramètres bio déjà bien connus)

Vous êtes pour la plupart chirurgiens-internes, comme moi, et donc très excités par les techniques chirurgicales (l'enclouage, les fixateurs externes, les lambeaux de fibula vascularisées...), malgré tout nous allons parler ... BIOLOGIE ! Et plus précisément BMP !

Giannoudis 2007

# ARSENAL DISPONIBLE

|                          | POTENTIEL | LIMITES                         |
|--------------------------|-----------|---------------------------------|
| GREFFE OSSEUSE AUTOLOGUE | OG+OI+OC  | Morbidité site donneur,         |
| DBM + ALLOGREFFE         | OC±OI     | Risque septique + immunitaire ; |
| Facteurs de réparation   | ±OI       | Efficacité non prouvée          |
| GREFFON VASCULAIRE       | OG+OI+OC  | Morbidité site                  |
| MOELLE                   | OG        | Efficacité limitée              |
| Substituts osseux        | OC        | Inefficacité si seul            |
| <b>BMP</b>               | OI        | ???                             |

mercredi 12 janvier 2011

Je mets tout de suite de côté les thérapies biophysiques (type ultrasons pulsés ou forces piézoélectriques) ainsi que l'avenir plus lointain (ingénierie tissulaire, par le biais de bioréacteur ex vivo ou thérapie génique ex vivo ou in vivo); ainsi que la distraction (très spécifique) ou des techniques mixtes encore plus complexes (technique de Masquelet).

Comme vous pouvez le constater, l'offre (à côté de la demande présentée ci-avant) est assez importante. Elle regroupe différentes méthodes plus ou moins invasives et donc plus ou moins techniques, et dont les réponses associent un des trois : OG, OC, OI. Elles peuvent être combinées.

Tout en haut le gold standard (greffe osseuse autologue) et tout en bas notre sujet (BMP), dont nous allons tout de suite parler.

PS:

DBM est effet un mélange de BMP et de protéines non-inductrices et potentiellement immunogènes.

AGF : produit issu de la centrif du sang récupéré au bloc opératoire (=facteurs de croissance mixés)

Céramiques calciques = substituts osseux de synthèse = surtout hydroxyapatite et phosphates tricalciques

# PLAN



Et les BMP...  
mirage ou réalité ?

I. HISTORIQUE

II. ETUDES CLINIQUES et AMM

III. LIMITES et PERSPECTIVES

mercredi 12 janvier 2011

L'exposé sera présenté de la sorte :

-un rappel historique organisé

-qq mots sur les grandes études cliniques qui sont à l'origine de l'accréditation FDA puis de l'AMM

-enfin et surtout la discussion des limites de ces BMP et comment les dépasser

# I. HISTORIQUE



**ANNEES 60-70** : découverte  
(identification)

**ANNEES 80** : études **in vitro**  
(mécanismes d'action)

**ANNEES 90** : études **animales**  
(pré-cliniques)

**ANNEES 2000** : études  
**cliniques** (vers l'AMM)

mercredi 12 janvier 2011

Pour traverser l'histoire embarquons donc ds la doloréane du Doc' et parcourons les décades !

Cette découpe en tranche de dix années se prête bien à la communication, puisqu'à chaque décade correspond grosso modo une nouvelle étape dans l'histoire des BMP



# DECOUVERTE



## URIST, Science 1965



mercredi 12 janvier 2011

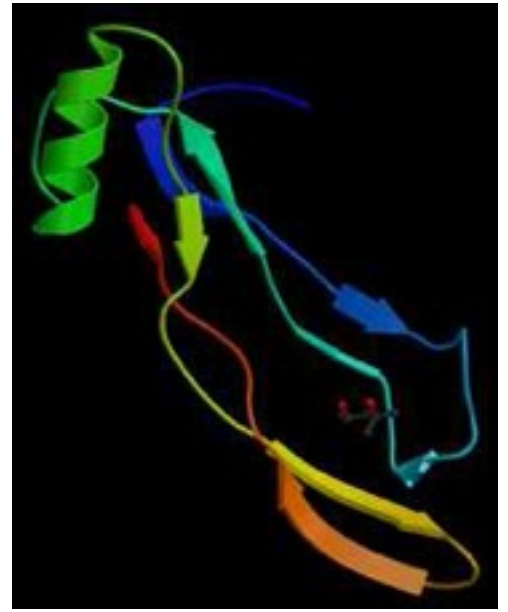
On attribue classiquement la découverte des BMP à cet homme, Marshall Urist (chirurgien orthopédiste), qui est à l'origine de l'identification d'un produit « ostéo-inducteur », en 1965, c.a.d permettant une néoformation osseuse après implantation ectopique (ds un muscle) d'une matrice osseuse déminéralisée (DBM, obtenue par bain ds l'acide de fragments osseux de lapin): la matrice implantée était donc « avasculaire, acellulaire et déminéralisée » → entre 4 et 6 sem apparaissait un tissu osseux au sein d'une membrane richement vascularisée 6 ans plus tard (1971), il identifie précisément la fraction protéique responsable de l'OI: les BMP;

... grandes difficultés de purification pdt de nombreuses années ... (os=70% minéraux et 30% matrice organique dont 90% de collagène)

1980: il isole la BMP-3 (ostéogénine, qui porte mal son nom)

# IDENTIFICATION

- Glycoprotéines de faible PM
- Superfamille des TGF- $\beta$
- Action autocrine/paracrine pure
- Demi-vie courte (6h)
- Sources: cellules de moelle osseuse, plaquettes, OC et cell musculaires du périoste + endoste
- Stockage: dans la matrice osseuse
- Libération: par hypoxie et acidose au moment de la fracture



mercredi 12 janvier 2011

Ces molécules continuent d'être caractérisées ds les années suivantes, notamment aidé par leur clonage (BMP-2 et -4, en 1988).

Les BMPs sont donc des cytokines, et partagent donc avec celles-ci la propriété de PLEIOTROPIE (1 molécule → plusieurs effets)

Par la suite (années 80) Reddi et Wozney (Genetic's Institute):

-Isolement et purification (difficile) des 8 premières BMP

-Méthode de clonage moléculaire de ces protéines (années 90, grâce à la découverte de leur gène codant)

Maintenant dispo en prot recombinante (comme l'EPO):

\*Introduction de la séquence dans l'ADN d'une cellule animale immortalisée en l'occurrence les cellules d'Ovaires de Hamsters Chinois (CHO).

\* Mise en culture des cellules et amplification.

\* Production de la protéine dans un bioréacteur.

\* Purification par chromatographie et filtration.

\* Lyophilisation.

Le produit obtenu est actif, pur, concentré, a dose stable, stérile, facile d'emploi et peut être conservé un an à température ambiante!; il est disponible en grande quantité

**TABLE 1. Functions of bone morphogenetic proteins<sup>a</sup>**

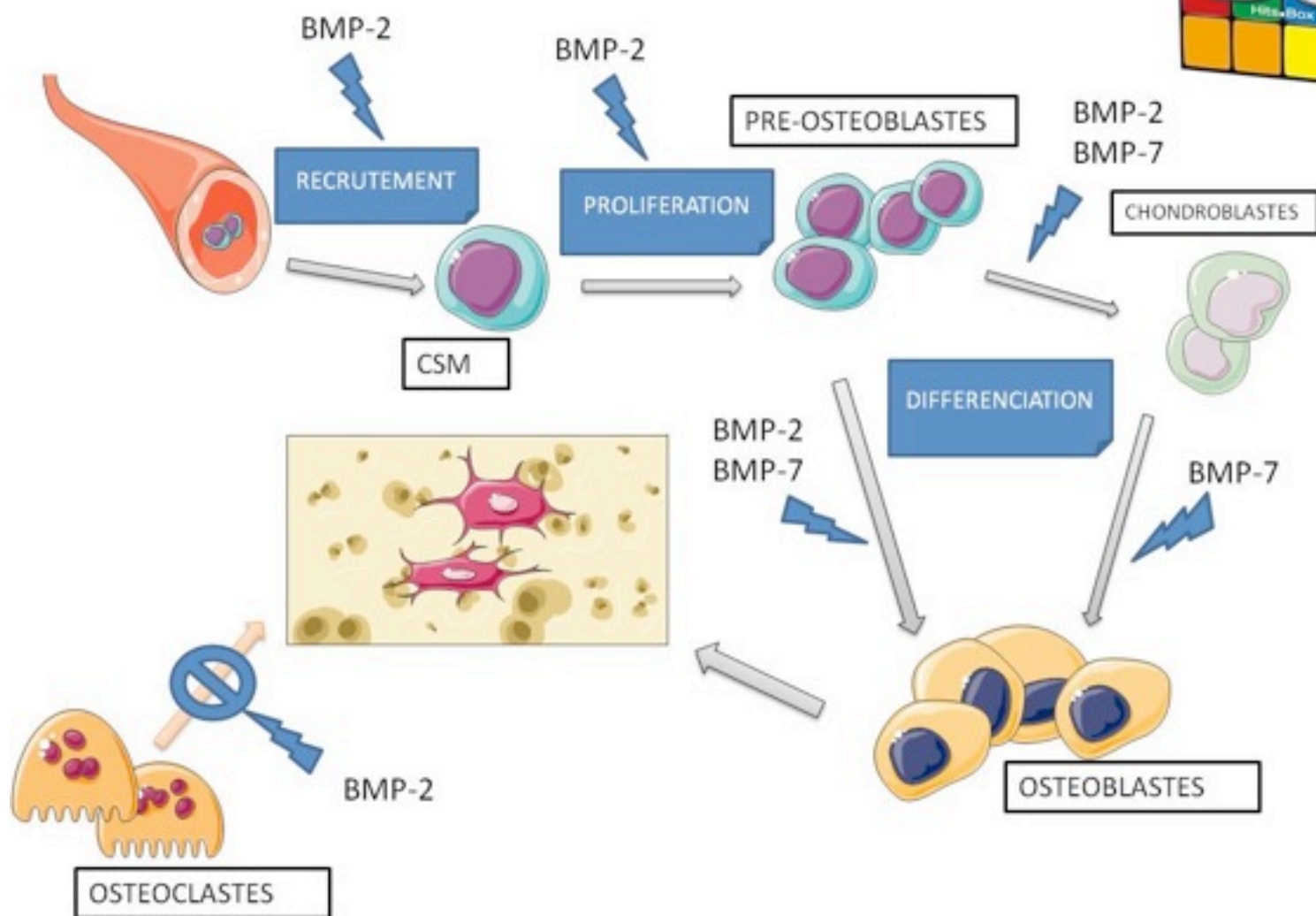
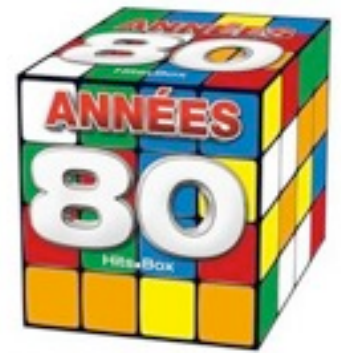
| BMP                          | Functions   |
|------------------------------|---|
| BMP1                         | Chondrogenesis, extracellular matrix maintenance, dorsoventral patterning.  |
| BMP2                         | Osteoblast differentiation, osteogenesis, and chondrogenesis. Potential roles in apoptosis and as a retinoid mediator. Involved in dorsoventral patterning and craniofacial development. Heart development. |
| BMP3a/b (osteo-genin/GDF-10) | Osteogenesis inhibitor, dorsoventral patterning.  |
| BMP4                         | Fracture repair. Formation of teeth, limbs, lung, eye, and bone from mesoderm. Involved in dorsoventral patterning and craniofacial development.  |
| BMP5                         | Chondrogenesis.   |
| BMP6 (Vgr-1)                 | Osteogenesis and chondrogenesis. Involved in joint integrity.   |
| BMP7 (OP-1)                  | Osteoblast differentiation, eye development, renal development/repair, and craniofacial development. Possible cerebral protection from ischemic stroke.   |
| BMP8a/b (OP-2/3)             | Osteogenesis, chondrogenesis, craniofacial development.   |
| BMP9                         | Chondrogenesis, nervous system development, hepatogenesis, hepatic reticuloendothelial system development.  |
| BMP10                        | Trabeculation of embryonic heart.   |
| BMP11 (GDF-8)                | Mesodermal patterning and nervous system development.   |
| BMP12 (GDF-7/CDMP-3)         | Joint morphogenesis. Facilitates growth of ligament, tendon.  |
| BMP13 (GDF-6/CDMP-2)         | Joint morphogenesis. Facilitates growth of ligament, tendon.  |
| BMP14                        | Chondrogenesis, limb development, fracture healing, facilitates growth of tendon.   |
| BMP15                        | Oocyte and follicular development.  |

mercredi 12 janvier 2011

Un mot pour illustrer la notion de superfamille.  
Il s'agit bien d'un vaste groupe hétérogène de cytokines.  
Comme ds toute famille, on a des canards boiteux: ici la BMP3, qui antagonise le pouvoir ostéogénique des BMPs

Au sein de cette famille on trouve + de 20 molécules, toutes impliquées ds l'engagement des lignées cellulaires, la promotion de prolifération ou différenciation, l'apoptose et la survie cell, la morphogénèse  
Il est d'ailleurs probable que l'on continue tous les jours d'en découvrir de nouvelles...

# MODES D'ACTION: in



mercredi 12 janvier 2011

Les 2 molécules les plus connues pour leur pouvoir ostéogénique sont BMP2 et BMP7. Elles participent à plusieurs étapes de la cascade de l'induction osseuse.

Comme on peut le voir sur ce schéma, les BMP facilitent la formation osseuse : enchondrale (os longs et base du crâne) et membraneuse (ou périostique: os plats, voûte du crâne, face)  
→ Participe bien aux **2 types d'ossification**

Elles ont été clonées et par technologie recombinante, elles sont désormais dépourvues de tout risque septique.

# ETUDES ANIMALES



- Confirmation du potentiel ostéo-inducteur
- Dose-dépendance, action locale
- Type de support + temps de relargage = essentiel
- Effet =  $\searrow$  délai consolidation  
ou  $\nearrow$   $V_{\text{osseux}}$  pour même délai
- Taux de succès pour PDS os = autogreffe
- Pas de risque cancérigène
- Évaluation de l'utilisation SC

*A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenic factors. Seeherman H. JBJS 2003*

mercredi 12 janvier 2011

Les années 90 ont été le théâtre des premières études pré-cliniques.  
Les résultats in vivo ont permis de confirmer...

En conclusion, les BMP sont apparues sûres et efficaces chez l'animal

## II. ETUDES CLINIQUES

- **Fractures ouvertes jambe** (Govender JBJS 2002, Chiron RCO 2003)
- **Pseudarthroses** (Friedlander JBJS 2001, Johnson, Shimmin)
- **Ostéonécrose** (Chiron RCO 2003)
- **PDS osseuse** (Johnson CORR 1988, Geesink JBJS 1999)
- **Rachis** (Burkus JBJS 2005)

mercredi 12 janvier 2011

Et chez l'homme ? Je n'aurai pas le temps ici ni l'ambition de vous détailler toutes les études cliniques autour des BMP, mais voici en qq mots les principales:

- Govender (BMP2): étude prospective, randomisée, double aveugle; n=450, frac ouverte tibia;  $\searrow$  freq réintervention,  $\searrow$  infection,  $\nearrow$  consolidation+cicatrisation
- Chiron (BMP2): protocole identique (+alésage)  $\rightarrow$  mêmes résultats
- Friedlander (BMP7): randomisée, n=122, pseudarthrose tibia, ECM+greffe autologue vs ECM+BMP7  $\rightarrow$  même délai consolidation; réduction infections; douleur site de prélèvement greffe=20% !!!
- Johnson (BMP7): pseudarthrose fémorale multiopérée, n=12, 3 ttt autogreffe/allogreffe/+BMP  $\rightarrow$  consolidation 11/12 en 4,7 mois
- Shimmin (BMP7): pseudarthrose os longs
  
- Chiron (BMP2): n=43, ON stade I et II (classif Arlet et Ficat); forage vs forage+BMP2  $\rightarrow$   $\searrow$  34% volume de nécrose contre  $\nearrow$  28%
- Geesink (BMP7): prospective, randomisée, double aveugle, n=24, ostéotomie tibiale haute (environ 1,5cm), BMP7 sur matrice collagène: effet OI démontré
  
- Burkus (BMP2): n=279, randomisée, arthrodèses lombaires intersomatiques, vs autogreffe  $\rightarrow$  intervention + courte et saignement diminué; retour à domicile+ reprise W plus précoce
  
- **Johnson (CORR 1988): PDS entre 3 et 17cm tibia, n=6, autogreffe+synthèse+BMP: 5 guérisons sans réinterv, durée consolid 5,7 mois**

### CONCLUSION

À noter qu'en dehors de l'amélioration du taux et de la vitesse de consolidation des frac fraîches ouvertes ou pseudarthroses, toutes les études ont montrées que **les BMP réduisaient le taux d'infection** (par augmentation de l'activité cellulaire ou amélioration de vascularisation ?)

# AMM

2 utilisables en clinique: recommandations de bon usage : groupe II

- Rh BMP 2 (INDUCTOS, Wyeth-Medtronic), depuis 2002 (2900 euros HT)
  - **fractures ouvertes du tibia en complément** au traitement standard comprenant la réduction de la fracture et la fixation par enclouage centro-médullaire
  - **alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure** sur un niveau en L4-S1 chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois
  
- Rh BMP7 (OSIGRAFT, Stryker), depuis 2001 (4100 euros HT)
  - **pseudarthroses du tibia datant d'au moins 9 mois**, secondaires à un traumatisme, chez des patients dont le squelette est adulte, dans les cas où un traitement antérieur par autogreffe a échoué ou quand l'utilisation d'une autogreffe est impossible

mercredi 12 janvier 2011

**dibotermine alpha ou BMP2**  
**eptotermine alpha ou BMP7**

Les groupes de bon usage ???

-I : AMM stricte

-II: littérature existante donc indication justifiable et A JUSTIFIER DS LE DOSSIER DE PATIENT

-III: CI formelle

- IV: indic compassionnelle (tentative de sauvetage de membre par exemple)

# III.LIMITES



- Support galénique
- Effets indésirables mineurs et survenue rare
- Grossesse et allaitement : tératogénicité ?
- Enfant: étude en cours
- ATCD de tumeur locale ???

(aucun signe de transformation maligne à ce jour chez l'homme, études in vitro et animales équivoques)

Thawani 2009

mercredi 12 janvier 2011

Le problème pharmacocinétique est majeur: il s'agit de trouver un support capable d'absorber les protéines et permettant une libération progressive

-Diffusion locale pdt qq sem (physiologique)

-Support ostéoconducteur ou au moins interagir favorablement avec les cellules ostéogènes

-Support biocompatible et biodégradable

→Collagène bovin de type I (!!! Selon la préparation, la rétention, donc biodisponibilité, varie considérablement)

→Parmis les effets indésirables :

Pour INDUCTOS®

-Carence en magnésium

-Céphalées

-Augmentation de l'amylasémie (sans risque de pancréatite)

-Tachycardie

Pour les 2 spécialités, possibilité de :

-Lyse osseuse en zone métaphysaire

-Calcifications ectopiques

-Formation d'anticorps anti-BMP et anti-collagène

-oedèmes localisés en chir cervicale



# PERSPECTIVES



- Confirmation absence de nocivité à long terme
- Libération prolongée + couplage à cellules de matrice
- Applications percutanées
- Elargissement des indications  
(cranio-maxillo-facial, implantologie dentaire, arthrose, dégé discale)
- En pédiatrie  
(allongement, OI, pseudarthrose congénitale)
- Inhibiteurs BMP (calcif hétérotopiques, métastases)
- Autres ostéo inducteurs (Nell-1, GDF-5, statines)

Current and future clinical applications of BMPs in orthopaedic trauma surgery, Bishop 2007

mercredi 12 janvier 2011

L'avenir passe aussi certainement par des techniques de thérapie génique, in vivo ou ex vivo (vecteur viral ou non, type plasmide) // !! Réaction immunologique à l'introduction de vecteurs. Polymères et Nanosphères (en acide polylactique glycolique ou en HA) sont aujourd'hui conçus comme support tridimensionnel poreux libérant progressivement la BMP

Il faut ouvrir les yeux sur le fait que les protéines ostéoinductrices existent et sont disponibles en pratique clinique !; très certainement elles feront bientôt partie de notre arsenal thérapeutique.

Il faut que des études cliniques apprécient leur réelle efficacité et permettent de définir leurs indications et doses idéales.

Il convient de ne pas tomber dans un effet de mode qui après un engouement excessif pourrait conduire à leur abandon non justifié. Elles sont un « plus » apporté au processus de consolidation, pas encore une « révolution ».

Il faut surtout veiller à ce que **leur utilisation reste un geste chirurgical bien compris**, réalisé de préférence par des chirurgiens!!

Les applications SC ne sont pas encore validées

# TAKE HOME MESSAGES

- ❑ ↘ délai moyen de consolidation d'une fracture fraîche ouverte
- ❑ ↘ risque infectieux
- ❑ Succès pour le comblement de PDS osseuse proche de celui des autogreffes
- ❑ Efficacité dose dépendante: effet « vitalisant du foyer »
- ❑ Exige : matrice (OC) + environnement cellulaire + vasculaire (OG)
- ❑ Evite effets indésirables liés à la prise de greffon iliaque
- ❑ Production illimitée
- ❑ Pas d'effet indésirable majeur, ni cancérigène (≈10 ans recul)
- ❑ Nécessité des études à long terme + nouvelles stratégies

mercredi 12 janvier 2011

Sur le plan physiopatho, les BMP semblent donc bien vitaliser un site de consolidation, cad: stimuler l'ostéogénèse, participer à la résorption de l'os touché, et améliorer la vascularisation du site;

Ces molécules semblent promettent à un avenir prometteur ds les pseudarthroses avec une composante septique et une composante de défaut osseux;

Toutefois, il faut bien garder à l'esprit qu'elle n'interviennent à une étape précise du processus de consolidation, et qu'étant donné leur biodisponibilité encore très labile (pensez au redon que l'on met encore en place à proximité du foyer exposé à qq mg de BMP), beaucoup de précautions sont à garder avant d'en diffuser largement l'emploi...

ON NE DOIT JAMAIS SE DISPENSER DU GESTE CHIR (pseudarthrose: excrèse du tissu d'interposition, reperméabilisation, synthèse, alignement) et seulement éventuellement discuter AUTOGREFFE ; tjs assurer environnement tissulaire sain

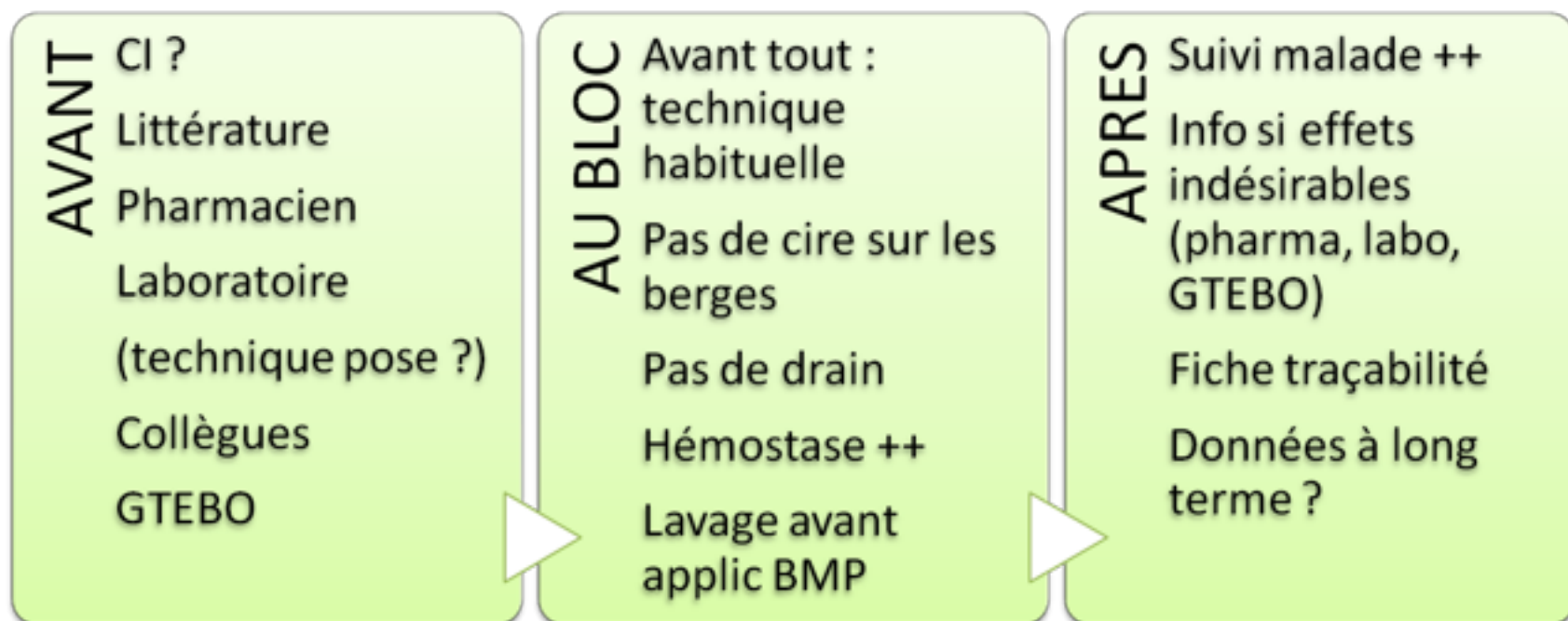
# Cahier des charges pour un substitut de l'os

| CONDITIONS POUR ETRE     | BMP                          |
|--------------------------|------------------------------|
| Biocompatibilité         | Oui à court et moyen termes. |
| Efficacité               | Ostéoinduction +++           |
| Résorbable à moyen terme | Non: résorbabilité trop      |
| Facilement stockable     | oui                          |
| Facilité à utiliser      | En cours d'amélioration      |
| Coût accessible          | Prohibitif (mais serait      |

mercredi 12 janvier 2011

Rentabilité prouvée par qq études sur le ttt de pseudarthroses de tibia; et plus les prix vont baisser !

# Recommandations pratiques d'utilisation



F Sailhan, Les matériaux ostéo-inducteurs (conférence d'enseignement pour le GTEBO)

mercredi 12 janvier 2011

# QUELQUES REFERENCES

- Chiron P. Protéines inductrices de l'os. *Bone morphogenetic proteins*. Conférence SOFCOT 2004; 85:271-291.
- Termaat MF, DenBoer FC, BakkerFC, et al. *Bone morphogenetic proteins: development and clinical efficacy in the treatment of fractures and bone defects*. The Journal of Bone and Joint Surgery 2005; 87:1367-1378.
- Le Groupe de Travail et d'Etude sur les BMP en Orthopédie ([www.gtebo.eu](http://www.gtebo.eu))