

INSPIRÉS DES INSECTES : DE NOUVEAUX IMPLANTS POUR LA RECONSTRUCTION OSSEUSE

Théo Ziegelmeier¹, Tristan Le Clainche¹, Jean-Luc Coll¹, Elena P. Ivanova² et Véronique Martel-Frchet^{1,3}*

¹Ciblage et thérapies expérimentales du cancer, Institut pour l'Avancée des Biosciences, INSERM U1209, UMR CNRS 5309, Université Grenoble Alpes, La Tronche, France

²Faculté des Sciences, Université RMIT, Melbourne, Australie

³EPHE, Université Paris Sciences et Lettres, Paris, France

Les os sont des organes vitaux et solides, mais ils ne sont pas invincibles : ils peuvent se briser. Normalement, les os se réparent d'eux-mêmes. Cependant, il est parfois nécessaire de les aider dans ce processus en recourant à ce que l'on appelle un implant. Un implant est un dispositif fabriqué par l'homme et utilisé pour remplacer ou soutenir une partie manquante du corps humain. Dans le cas d'un os, un implant a pour but d'aider l'os à retrouver sa fonction naturelle. Cependant, l'insertion d'un dispositif artificiel dans le corps humain peut entraîner plusieurs complications. En particulier, les implants de réparation osseuse sont souvent source d'infections bactériennes difficiles à combattre. Dans l'idéal, il faudrait donc trouver des implants qui aident l'os à se réparer, et qui en même temps empêchent l'apparition d'infections. De nombreuses approches et matériaux sont étudiés pour améliorer les propriétés des implants osseux. Notre équipe s'est inspirée des structures antibactériennes présentes chez certains insectes pour développer de nouveaux implants osseux. Nos résultats prouvent que la nature peut effectivement nous aider à développer des matériaux pour améliorer la réparation osseuse, tout en contribuant à prévenir les infections bactériennes.

OSTÉOBLASTES. Cellules produisant l'os.

RÉGÉNÉRATION

OSSEUSE. Processus naturel de formation de l'os permettant de réparer une fracture.

ANTIBIOTIQUE.

Médicament utilisé pour traiter des infections en tuant ou bloquant la multiplication des bactéries responsables de cette infection.

AIDER L'OS À SE RÉPARER

L'os est un tissu incroyable qui se modifie considérablement tout au long de la vie. Il se renouvelle et se répare continuellement, sans que tu puisses le voir ou le ressentir. Il s'adapte ainsi aux sollicitations qu'il reçoit. Les os sont principalement constitués de minéraux, tels que le calcium et le phosphate, mais aussi de plusieurs types de cellules qui fournissent, organisent et façonnent ces minéraux. Les cellules formatrices d'os, appelées **ostéoblastes**, confèrent à l'os sa capacité à se réparer après une fracture [1]. Ce processus de réparation est appelé **régénération osseuse**. Les médecins posent des plâtres ou utilisent des attelles sur les membres cassés pour les immobiliser, afin que l'os puisse lentement se régénérer. Cependant, dans certaines situations, le défaut (le trou créé dans l'os par la fracture) est trop important pour que cela permette une récupération complète. Dans ce cas, les médecins peuvent utiliser des implants pour combler le défaut et aider le corps à réparer l'os. Cependant, l'insertion d'un matériau étranger dans le corps peut entraîner des complications.

LE DÉFI DES INFECTIONS BACTÉRIENNES

Les bactéries sont la forme de vie la plus abondante et sont présentes presque partout sur Terre. On en trouve dans le sol, dans l'eau, dans l'air et même dans et sur notre corps. Ces minuscules organismes sont essentiels à la vie sur Terre et ne nous nuisent généralement pas. Toutefois, certains types de bactéries ont tendance à se développer dans des tissus où elles ne devraient pas se trouver : c'est ce que nous appelons une infection. Dans la plupart des cas, l'organisme peut se défendre contre l'infection et retrouver un état normal. Mais dans certains cas, si les bactéries sont agressives ou si le corps est trop faible pour les combattre efficacement, les médecins doivent traiter les infections avec des médicaments appelés **antibiotiques**. Si des bactéries sont présentes dans l'environnement lors de la pose d'un implant osseux, elles vont se multiplier rapidement à la surface de l'implant et peuvent se propager dans tout le corps. C'est un véritable problème pour les médecins car, bien que les antibiotiques soient efficaces pour tuer les bactéries, ces médicaments peinent à contrôler les bactéries qui se développent sur les implants osseux. Dans ces cas, l'implant doit souvent être retiré, ce qui signifie plus de risques et de douleurs pour le patient. Ces dernières années, les médecins et les scientifiques ont commencé à se rendre compte que plus on utilise d'antibiotiques, plus les bactéries s'adaptent et trouvent des moyens de survivre en présence d'antibiotiques [2]. Aujourd'hui, les antibiotiques sont toujours incroyablement utiles, mais nous devons trouver d'autres moyens pour nous défendre contre les bactéries.

S'INSPIRER DE LA NATURE

Dans la recherche d'une stratégie pour nous protéger des bactéries, l'une des approches consiste à imiter les méthodes qui existent déjà dans la

NANOSTRUCTURES.

Structures de l'ordre du nanomètre qui recouvrent une surface. Un mètre correspond à un milliard de nanomètres.

nature. Ainsi, les chercheurs ont observé de très petites aiguilles, nettement plus petites que les bactéries, qui sont présentes sur toute la surface des ailes d'insectes, comme la cigale (Figure 1). Il s'agit d'une solution naturelle à la menace d'infection bactérienne, car ces aiguilles peuvent percer et tuer les bactéries qui tentent de se fixer sur les ailes. La taille de ces aiguilles est de l'ordre du nanomètre (nm), d'où leur nom de **nanosttructures**. Un nanomètre correspond à un milliardième de mètre. Si vous regardez la taille d'un millimètre sur une règle, essayez d'imaginer que, dans cet espace minuscule, vous pourriez faire tenir 1 000 000 de nanomètres.

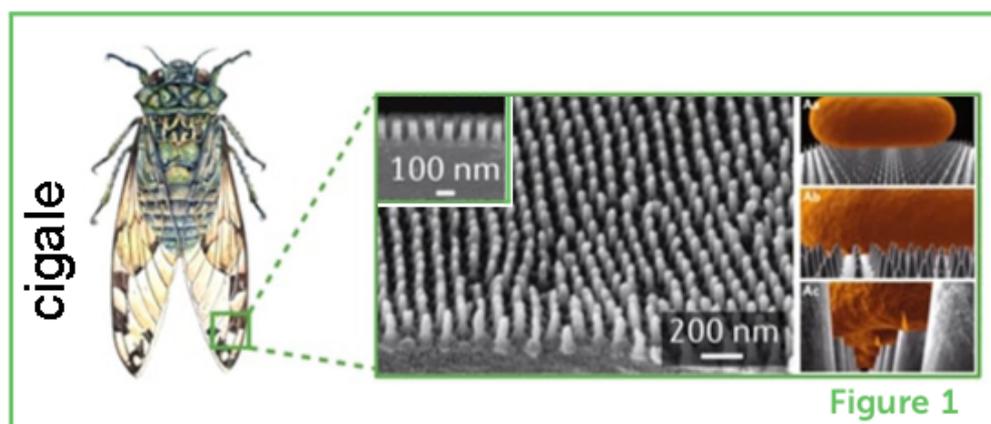


Figure 1. Les nanostructures des ailes d'un insecte peuvent tuer les bactéries. En zoomant sur les ailes d'une cigale à l'aide d'un puissant microscope, on peut voir que la surface n'est pas lisse, elle présente de nombreuses petites aiguilles (au milieu : vue de dessus des nanostructures sur la surface de l'aile). Sur la droite, vous pouvez voir une modélisation d'une bactérie (orange) essayant de se coller à la surface. Les aiguilles à la surface des ailes de cigale percent la bactérie, ce qui entraîne sa mort (Bactéries *P. aeruginosa* tuées par des nanostructures). (Figure adaptée de [1] et créée avec BioRender.com).

Elena Ivanova est l'une des chercheuses qui a vu un grand potentiel dans l'imitation de ces petites structures pour développer des matériaux aux propriétés antibiotiques. Elle et son groupe ont fabriqué des aiguilles, semblables à celles que l'on trouve dans la nature, à la surface de divers matériaux. Ils ont développé deux types de structures de surface ressemblant à des pointes (nanostructures 1) ou des arêtes vives (nanostructures 2). Ces aiguilles artificielles se sont avérées très efficaces pour tuer les bactéries (Figure 2). Cette découverte nous a beaucoup intéressés ; nous pensons pouvoir utiliser ces résultats pour développer une nouvelle génération d'implants osseux ayant la capacité de tuer les bactéries sans qu'il soit nécessaire d'utiliser des antibiotiques [3]. Nous espérons que les implants dotés de nanostructures antibactériennes préviendront les infections et amélioreront la qualité de vie des patients qui ont besoin d'implants osseux.

LE TITANE—UN BON MATÉRIAU POUR LES IMPLANTS OSSEUX

BIOCOMPATIBILITÉ. Pour être biocompatible, c'est-à-dire compatible avec un organisme vivant, un matériau ne doit pas être toxique pour son hôte ni provoquer de réaction immunitaire.

La **biocompatibilité** du matériau est la première difficulté à laquelle les scientifiques sont confrontés lorsqu'ils développent des implants pour la réparation osseuse. En effet, les matériaux utilisés pour créer les implants pourraient être toxiques ou considérés comme des corps étrangers qui seraient rejetés par le système immunitaire.

C'est pourquoi les scientifiques doivent rechercher des matériaux qui ne déclenchent pas de processus nocifs et qui restent stables dans le corps au fil du temps. Dans notre étude, les nanostructures en forme d'aiguilles des ailes de cigale ont été créées sur des surfaces en titane [4]. Le titane est un métal bien connu, souvent utilisé en médecine parce qu'il possède des propriétés mécaniques proches de celles de l'os, qu'il est stable dans le temps et n'est pas rejeté par l'organisme. Par conséquent, le titane semble être un matériau sûr pour les implants médicaux qui sont en contact étroit avec divers tissus corporels pendant une longue période.

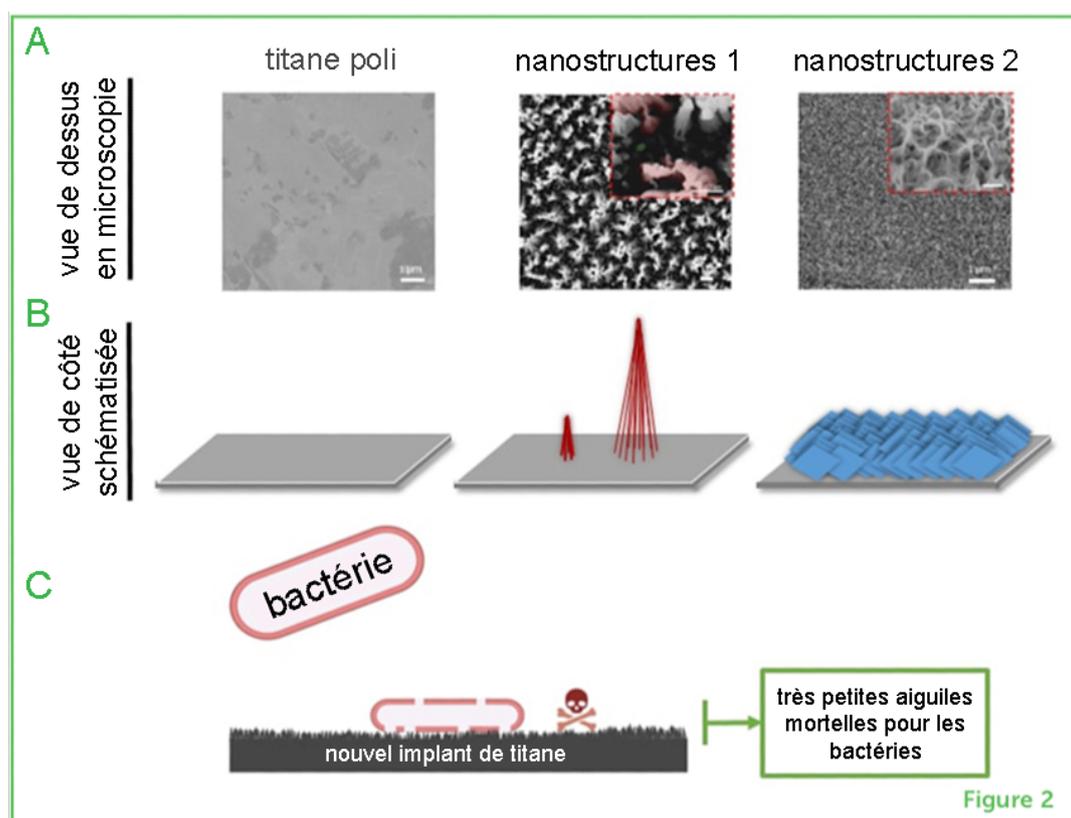


Figure 2. Modification de la surface de supports en titane pour rendre leurs surfaces **bactéricides**. (A) Si nous utilisons un microscope pour zoomer sur la surface du titane manufacturé, nous pouvons voir les détails des nanostructures créées par l'équipe d'Elena Ivanova : la surface lisse du titane et les deux types de titane nanostructuré (nanostructures 1 en pointes ; nanostructures 2 à arêtes vives). (B) Illustrations des surfaces montrées en (A) vues de côté (Figure adaptée de [2]). (C) Les surfaces en titane ont été testées pour leur capacité à tuer les bactéries. Lorsqu'on dépose des bactéries sur du titane contenant des nanostructures de type 1 ou 2, les bactéries sont tuées.

ÉTUDE DE NOUVEAUX TYPES D'IMPLANTS

Lorsqu'on développe des dispositifs à des fins médicales, il est obligatoire de les soumettre à différents types de tests avant de valider leur utilisation chez les patients. Les tests nous indiquent si le dispositif est toxique pour le corps et peuvent nous donner une première idée de la façon dont le dispositif peut être efficace. Pour obtenir ces informations, nous devons réaliser ce qu'on appelle une étude *in vitro*. Cela signifie que nous réalisons des expériences de laboratoire en utilisant des cellules ou des micro-organismes.

BACTÉRICIDE. Qui tue les bactéries

IN VITRO. Terme se référant à des expériences réalisées au laboratoire à l'extérieur d'un organisme vivant.

CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES (CSM). Cellules immatures capables de se différencier en divers types cellulaires en fonction des signaux de l'environnement, en particulier des cellules osseuses ou des cellules de cartilage.

En étudiant le comportement des cellules, nous pouvons nous faire une idée partielle de ce qui pourrait se passer dans un organisme. Les êtres humains possèdent de nombreux types de cellules, chacune ayant son propre rôle. Les **cellules souches mésenchymateuses (CSM)** présentent un grand intérêt pour la réparation osseuse. Les CSM sont étonnantes : elles peuvent se transformer en de nombreux types cellulaires différents en fonction de leur environnement. Lorsqu'elles sont présentes sur le site d'un défaut osseux, elles captent les signaux nécessaires pour devenir des ostéoblastes, c'est-à-dire des cellules qui forment les os. Nous avons donc utilisé des CSM dans nos expériences pour reproduire ce qui se passerait sur notre implant en titane une fois à l'intérieur du corps. Nous avons cultivé des CSM sur nos implants pendant plusieurs jours.

QU'AVONS-NOUS TROUVÉ ?

Rappelons que le titane étudié tue les bactéries grâce aux nanostructures présentes à sa surface. Nous nous sommes donc demandé si nos nanostructures seraient également nocives pour les cellules humaines. Heureusement, ce n'est pas le cas ! Les CSM ont survécu et se sont développées normalement sur les surfaces du titane modifié (Figure 3). Ce qui est encore plus surprenant, c'est que les CSM présentes sur nos supports ont commencé à devenir des ostéoblastes. Un cocktail de molécules dans l'environnement des CSM contrôle généralement la transition d'un type cellulaire à un autre. Nous n'avons pas utilisé de molécule connue pour déclencher ce changement dans nos expériences. Nous en avons déduit que les nanostructures étaient probablement perçues comme un signal pour que les CSM deviennent des ostéoblastes [5]. Il pourrait s'agir d'une autre propriété très intéressante de nos implants en titane nanostructuré.

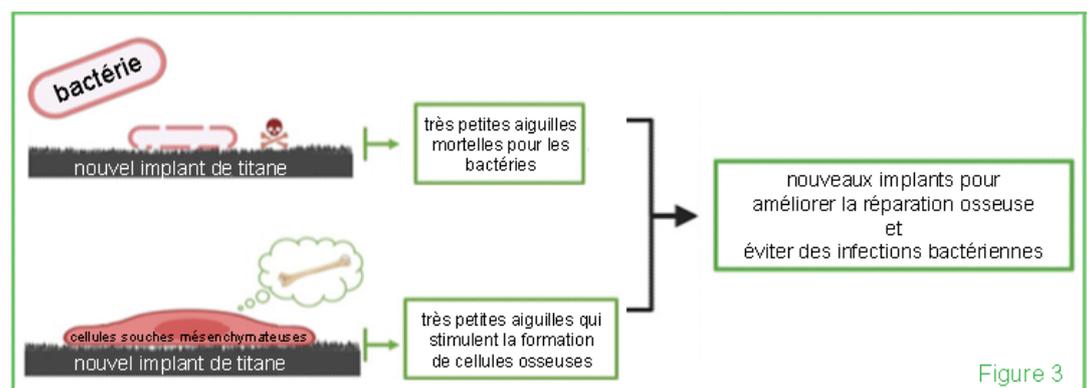


Figure 3. Nouvelles surfaces en titane avec une combinaison d'effets : elles peuvent provoquer la mort des bactéries et stimuler les cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour qu'elles deviennent des ostéoblastes après être entrées en contact avec les nanostructures. Cela ouvre la possibilité de créer de nouveaux implants osseux qui aideraient à la reconstruction osseuse, tout en limitant les infections bactériennes qui sont fréquentes dans ce type d'intervention. (Figure créée avec BioRender.com).

CONCLUSION

Le titane nanostructuré que nous avons fabriqué, a un potentiel incroyable. Le matériau lui-même peut tuer les bactéries sans ajouter d'antibiotiques.

En outre, les nanostructures peuvent aider les cellules à recréer de l'os. Grâce à ces résultats très enthousiasmants, nous nous efforçons d'étendre l'étude à d'autres types de cellules impliquées dans la régénération osseuse. Cela nous aidera à comprendre comment les nanostructures influencent le comportement de ces cellules. À terme, nous espérons pouvoir prévenir les infections bactériennes sur les implants et améliorer l'intégration et l'acceptation des implants par l'organisme. Il s'agirait d'une étape importante vers une chirurgie reconstructive plus sûre qui réduirait les risques pour les patients. En outre, nous espérons que nos recherches contribueront à réduire l'utilisation des antibiotiques.

REMERCIEMENTS.

Nous remercions la Fondation Gueules Cassées pour son soutien.

ARTICLE SOURCE.

Le Clainche, T., Linklater, D., Wong, S., Le, P., Juodkazis, S., Le Guével, X., et al. 2020. Mechano-bactericidal titanium surfaces for bone tissue engineering. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 12:48272–83. doi: 10.1021/acsami.0c11502

RÉFÉRENCES

[1] Warczak, M., Krajewska, K., Chałubińska-Fendler, J., Osial, J. 2021. How Do Broken Bones Heal? *Front. Young Minds*. 9:579201. doi: 10.3389/frym.2021.579201

[2] Bonatelli, M., Oliveira, L., Pinto, T. 2020. Superbugs Among Us: Who They Are and What Can You Do to Help Win the Fight? *Front. Young Minds*. 8:5. doi: 10.3389/frym.2020.00005

[3] Linklater, D. P., Baulin, V. A., Juodkazis, S., Crawford, R. J., Stoodley, P., and Ivanova, E. P. 2021. Mechano-bactericidal actions of nanostructured surfaces. *Nat. Rev. Microbiol.* 19:8–22. doi: 10.1038/s41579-020-0414-z

[4] Le Clainche, T., Linklater, D., Wong, S., Le, P., Juodkazis, S., Le Guével, X., et al. 2020. Mechano-bactericidal titanium surfaces for bone tissue engineering. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 12:48272–83. doi: 10.1021/acsami.0c11502

[5] Halim, A., Ariyanti, A. D., Luo, Q., and Song, G. 2020. Recent progress in engineering mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cell Rev. Rep.* 16:661–74. doi: 10.1007/s12015-020-09979-4

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par Frontiers for Young Minds (doi : 10.3389/frym.2023.976634 ; Ziegelmeier T, Le Clainche T, Coll J-L, Ivanova EP and Martel-Frchet V (2023) Inspired by Insects: New Implants for Bone Repair. *Front. Young Minds* 11:976634).

TRADUCTION : Véronique Martel-Frchet, École Pratique des hautes Études, Grenoble, France

ÉDITION : Nicole Pasteur & Ula Hibner, Association Jeunes Francophones et la Science.

MENTORS SCIENTIFIQUES :

JEUNES ÉDITRICES :

SARAH, 17 ANS

Je m'appelle Sarah et je suis très intéressée par la biologie et les sciences en général, mais surtout par la biologie. J'espère en apprendre davantage sur la recherche scientifique grâce à cette activité d'édition.

ALIÉNOR, 17 ANS

Je m'appelle Aliénor et j'aime les dinosaures, l'art, Zelda, les films de Wes Anderson et Radiohead. Plus tard, j'aimerais faire de la recherche en astrobiologie.

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOUMIS le 23 juin 2022 et **ACCEPTÉ** le 23 mars 2023

PUBLIÉ EN LIGNE le 17 avril 2023

ÉDITEUR : Tansy C. Hammarton, University of Glasgow, United Kingdom

MENTORS SCIENTIFIQUES : Wendy E. Huddleston and Marcio Chaim Bajgelman

CITATION: Ziegelmeyer T, Le Clainche T, Coll J-L, Ivanova EP and Martel-Frchet V (2023) Inspired by Insects: New Implants for Bone Repair. Front. Young Minds 11:976634. doi: 10.3389/frym.2023.976634

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT : Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

DROITS D'AUTEURS

Copyright © 2023 Ziegelmeyer, Le Clainche, Coll, Ivanova and Martel-Frchet.

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

JEUNES EXAMINATEURS

CLAUDIA, 13 ANS

Bonjour ! Je suis une brésilienne de 13 ans élève en huitième année. J'aime beaucoup les Sciences et mon père qui est scientifique m'a donné l'idée de

participer à la lecture critique de cet article. J'aime lire, dessiner et écouter de la musique !

ELLIOT, 12 ANS

Elliot aime quasiment toutes les sciences, surtout la biologie cellulaire, l'ingénierie, la robotique et le « coding ». Il aime aussi jouer au football, jouer du violoncelle et pratiquement tout ce qu'on peut faire en extérieur.

RONI, 12 ANS

Roni aime lire, écrire et jouer au football. Elle aime aussi chanter. Elle est très créative et aime concevoir et construire toutes sortes de choses.

AUTEURS

THÉO ZIEGELMEYER

Je suis doctorant à l'Université Grenoble Alpes (France) et mon projet de thèse porte sur l'étude des interactions des cellules avec des biomatériaux en titane qui pourraient être utilisés pour la régénération osseuse. Ce projet est très intéressant, car il fait appel à de nombreux concepts de biologie cellulaire pour comprendre la communication entre un matériau et une cellule vivante. La biologie cellulaire est un domaine fascinant et stimulant, et j'aime étudier et partager ce que j'ai appris. Je suis convaincu que les cellules nous réservent encore bien des surprises et qu'en les étudiant, nous pouvons développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

TRISTAN LE CLAINCHE

J'ai toujours été intéressé par l'interaction entre les cellules et leur environnement. En particulier, j'étudie la manière dont les biomatériaux pourraient servir à déclencher des comportements cellulaires spécifiques, notamment à des fins thérapeutiques. Pendant mon doctorat à l'Institut des Biosciences Avancées de Grenoble, j'ai observé les propriétés de biomatériaux nanostructurés en titane qui stimulent la différenciation des cellules en cellules osseuses. Aujourd'hui, je participe au développement de nouveaux dispositifs biotechnologiques pour améliorer l'efficacité des traitements contre le cancer. Bien que mes sujets de recherche soient très divers, je crois que le développement de nouveaux systèmes biotechnologiques pourrait contribuer à améliorer la santé humaine à l'avenir.

JEAN-LUC COLL

Jean-Luc Coll est directeur de recherche à l'INSERM. Il a suivi une formation universitaire en biologie moléculaire, puis il s'est concentré sur le cancer. Durant les 20 dernières années, il a travaillé à l'interface entre la biologie, la chimie, la physique et la médecine avec une vision clinique (vétérinaire et humaine) et industrielle. Le Dr Coll développe notamment des nanoparticules (c'est-à-dire des particules de très petite taille, de l'ordre du nanomètre) pour des applications médicales telles que le diagnostic (par exemple, certaines de ces particules pourraient être détectées par imagerie médicale) ou le traitement.

ELENA P. IVANOVA

Je suis professeure à l'Université RMIT. En raison de l'augmentation mondiale des infections incurables causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques, je me concentre sur la conception et la création d'une nouvelle génération de biomatériaux. En tant que pionniers des surfaces antibactériennes inspirées de ce que l'on peut trouver dans la nature, mes collègues, étudiants et moi-même développons un concept innovant de matériaux nanostructurés biomimétiques bactéricides, respectueux de l'environnement, capables de tuer tous les types de cellules bactériennes, y compris celles résistantes aux antibiotiques.

VÉRONIQUE MARTEL-FRACHET

En tant que Maître de Conférences à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, j'enseigne des matières telles que la biologie cellulaire, la signalisation cellulaire et la cancérologie. Fascinée par le dialogue entre les cellules et leur environnement, je développe des projets de recherche dont le but est de mieux comprendre comment les signaux extracellulaires (venant de l'extérieur) collectés par les cellules, contrôlent leurs fonctions et leur destin. Même si les cellules sont les unités de base de la vie, il ne faut pas les considérer comme des unités isolées, mais comme des parties intégrées dans leur environnement. J'espère qu'une meilleure compréhension de l'impact des signaux extracellulaires sur les cellules nous aidera à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. [*veronique.frachet@ephe.psl.eu](mailto:veronique.frachet@ephe.psl.eu)