

## Transforming growth factor $\beta$ et guérison des plaies

La guérison des plaies met en jeu une série d'événements coordonnés, cellulaires et moléculaires, ponctués par l'intervention de cytokines. Elle peut être retardée par la sénescence, des perturbations métaboliques et même par certaines thérapeutiques. Des facteurs de croissance comme PDGF (*platelet derived growth factor*) ou TGF  $\beta$  1 (*transforming growth factor  $\beta$  1*) sont associés à la réparation [1]. La disponibilité de tels facteurs sous forme de recombinants a permis de montrer que leur application locale pouvait accélérer la réparation chez les animaux. Le produit qui semble le plus intéressant est le TGF  $\beta$ . Le TGF fait partie des facteurs angiogéniques [2]. Il existe sous deux formes  $\alpha$  et  $\beta$ . Celui qui nous intéresse est le TGF  $\beta$ , décrit en 1985, dont la sous-unité de 112 acides aminés provient de la scission d'un précurseur de 391 acides aminés. Produit par de nombreux types de cellules, il est à l'état latent et doit être activé pour donner son homodimère fonctionnel. L'application locale de TGF  $\beta$  accélère la guérison des plaies [3] et la répétition de l'application renforce l'effet favorable. Cet effet local est solidement établi depuis plusieurs années. Un fait nouveau et important, mis en évidence par une équipe californienne [4], est l'activité du TGF  $\beta$  1 recombinant administré par voie générale. Les auteurs se sont adressés à des rats dont la capacité de guérir une plaie était altérée, soit par l'âge (rats de 19 mois comparés à des rats de 3 mois), soit par l'injection de corticoïdes (méthylprednisolone). La blessure consistait en quatre incisions de taille déterminée; le test était lu au bout de sept jours. On mesurait l'état de la plaie par la force nécessaire à la rupture, et on pratiquait une étude histologique. Le traitement consistait en une injection intraveineuse unique de

100 ou 500  $\mu$ g/kg. Deux séries d'expériences furent faites. Dans la série portant sur les animaux sénescentes (en fait, à 19 mois, la sénescence n'est que relative), l'injection était pratiquée 5 minutes avant la blessure. Dans la deuxième série d'expériences (glucocorticoïdes), trois types d'injections furent pratiqués, 24 heures ou 5 minutes avant et 4 heures après la blessure. Dans tous les cas, la perte de force de rupture provoquée par l'âge ou la prednisolone était corrigée par l'injection de TGF  $\beta$ , en même temps que s'effaçaient les anomalies histologiques.

Ce résultat imprévu pose deux types de questions: par quel mécanisme l'injection intraveineuse d'une cytokine peut-elle influencer sur une plaie locale? et comment se fait-il que l'injection, 24 heures à l'avance, d'une substance dont la demi-vie plasmatique est de l'ordre de 5 minutes, puisse être efficace?

Le TGF $\beta$  1 est le type même d'une cytokine multifonctionnelle. Il est produit par de nombreuses cellules, notamment les plaquettes, et, réciproquement, il agit sur une variété de cellules impliquées dans la guérison des blessures. En particulier, les macrophages comme les fibroblastes lui sont très sensibles. Une clef est peut-être la capacité du TGF  $\beta$  1 d'induire sa propre synthèse, phénomène dont la durée n'est pas connue, et aussi de lever la latence de son action que nous avons mentionnée plus haut. L'injection du TGF pourrait aussi servir d'amorce pour une réponse des fibroblastes et des macrophages.

Le bénéfice potentiel de cette découverte est considérable [5]. Outre une application évidente par voie locale aux blessures anciennes, on peut l'envisager dans les blessures récentes, et même de façon prophylactique, avant une intervention chirurgicale prévue chez un

sujet diminué, âgé, traité par radio- ou chimiothérapie, ou diabétique. Une telle voie de recherche peut être considérée comme urgente: il est paradoxal que tant de connaissances se soient accumulées sur les cytokines sans que l'on puisse les utiliser pratiquement.

Aucune mention d'un essai comparant les animaux jeunes traités et non traités n'est faite dans l'article. Comme il serait étonnant qu'il n'en ait pas été pratiqué, il est probable que ce traitement n'est pas efficace dans ces conditions. Il reste que le travail de Beck *et al.* ouvre des perspectives notables pour la thérapie des plaies ou même des nécroses tissulaires, post-thrombotiques par exemple.

J.C.D.

1. Mustoe TA, Pierce GF, Morishima C, Deuel TF. Growth-factor induced acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model. *J Clin Invest* 1991; 87: 694-703.

2. Dreyfus JC. Les facteurs angiogéniques. *médecine/sciences* 1988; 4: 318-9.

3. Mustoe TA, Pierce GF, Thomason A, Gramates G, Sporn MB, Deuel TF. Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor. *Science* 1987; 237: 1333-6.

4. Beck S, DeGuzman I, Lee WP, Xu Y, Siegel MW, Amento EP. One systemic administration of TGF $\beta$ -1 reverses age or glucocorticoid impaired wound healing. *J Clin Invest* 1993; 92: 2841-9.

5. Sporn MB, Roberts AB. A major advance in the use of growth factors to enhance wound healing. *J Clin Invest* 1993; 92: 2565-6.