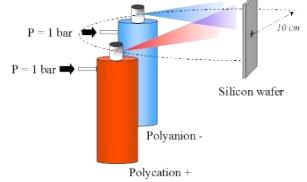
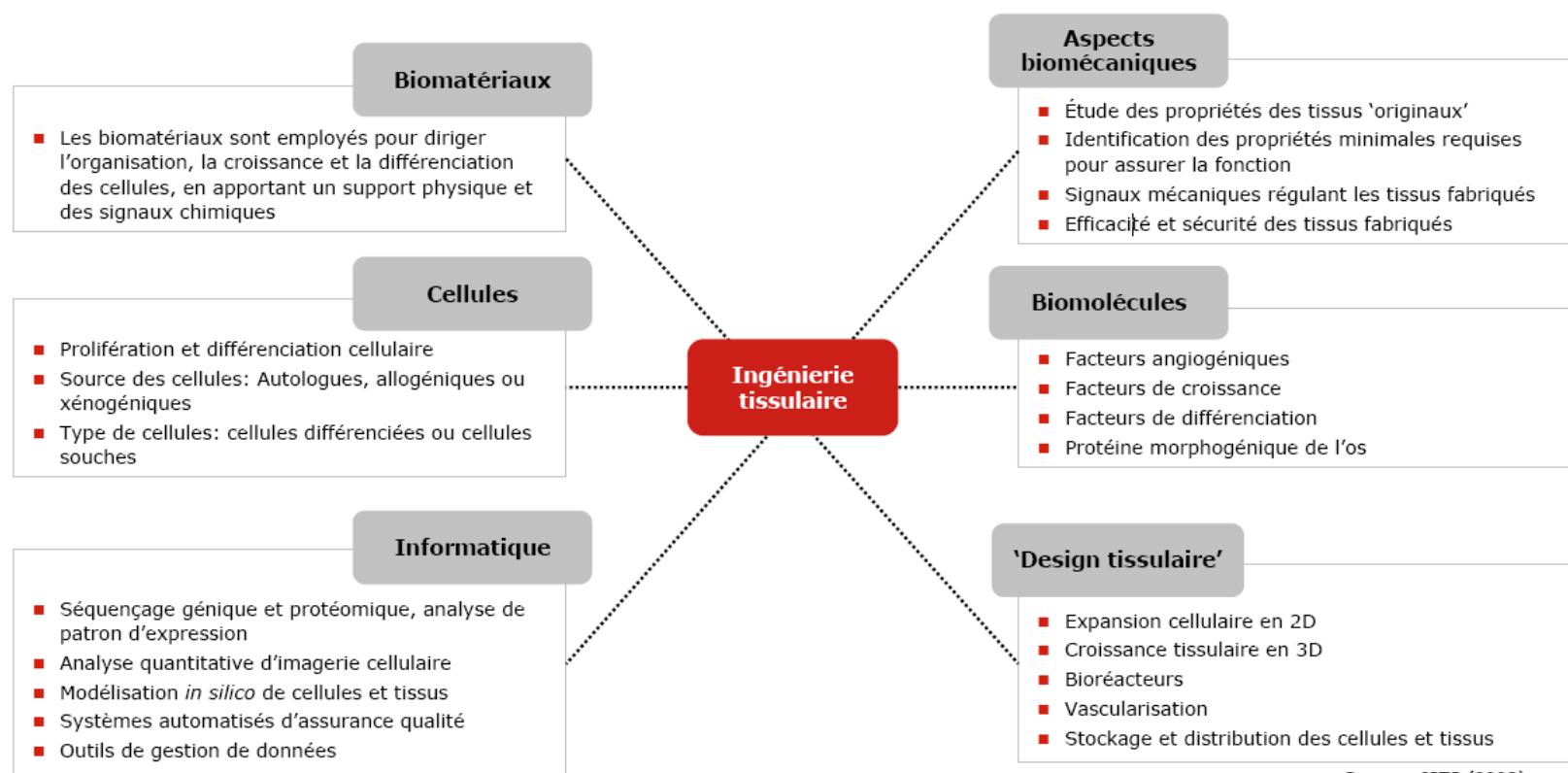


Ingénierie du cartilage

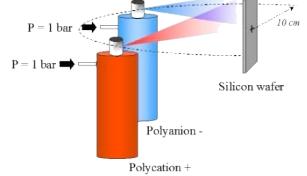
Laurent Grossin (CR CNRS)



L'ingénierie tissulaire recouvre 6 domaines technologiques transversaux



Source : IPTS (2003)



Applications des thérapies cellulaires et tissulaires

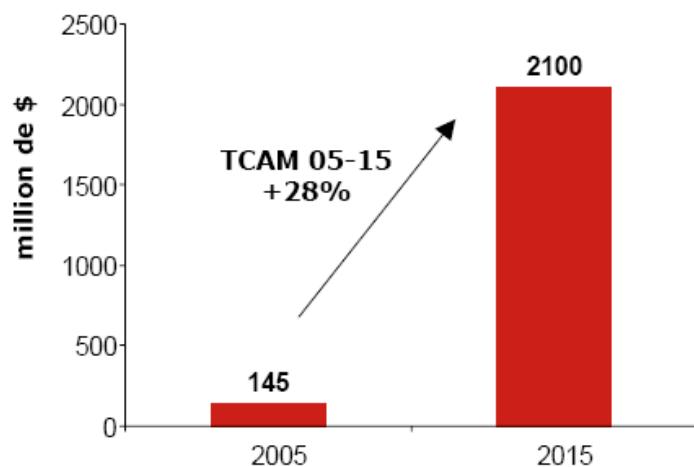
- Marché

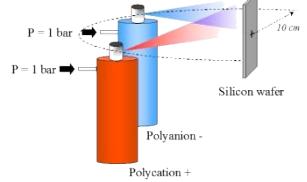
Le marché mondial de la thérapie cellulaire et tissulaire est estimé à 145 millions de \$ en 2005, et devrait croître à un rythme de 28% par an pour atteindre 2.1 milliards de \$ en 2015

Actuellement, l'ingénierie tissulaire et la thérapie cellulaire sont utilisées pour la peau, le cartilage et l'os:

- Le marché mondial correspondant à ces applications est estimé autour de 144.6 millions de \$
- Les ventes d'EPO et GM-CSF sont exclues de ces chiffres, puisqu'il ne s'agit pas de produits cellulaires
- Le marché total en 2015 devrait atteindre 2.1 milliards de \$, avec une croissance annuelle moyenne de 28%, et couvrir les domaines de la peau, des os, du cartilage, des maladies cardiovasculaires, la régénération ou le remplacement de dents et d'organes, etc..

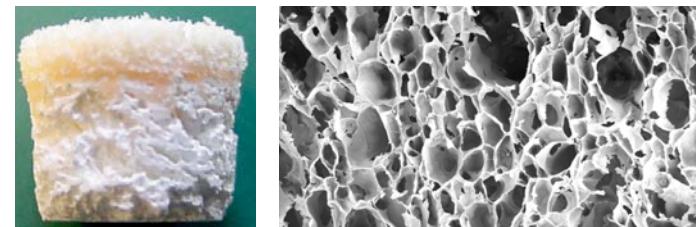
Estimation du marché mondial de la thérapie cellulaire



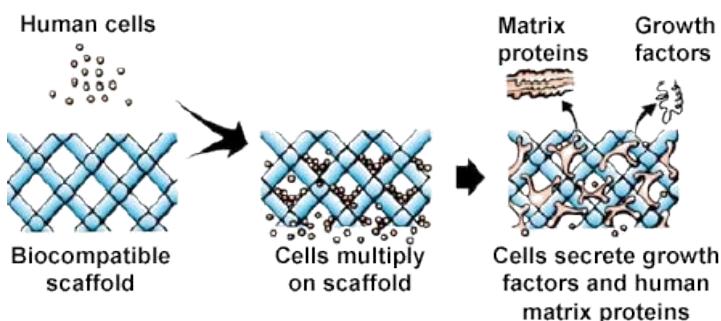


Les Biomatériaux : leur évolution

Biomatériaux : schématiquement, les biomatériaux sont passés de l'état de matériaux monophasique de comblement afin de limiter l'extension des lésions focales à l'état de matériaux support de la régénération tissulaire (**composites / hybrides / fonctionnalisés**), capable de reproduire l'organisation zonale du cartilage articulaire.



Composite: association de plusieurs matériaux, servant de tuteur au contingent cellulaire associé (biocompatible, résorbable, structurant)

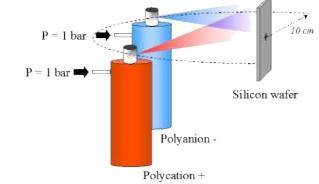


Hybride: association matériaux et cellules autologues de différentes origines (chondrocytes, cellules du périoste, cellules souches mésenchymateuses, ...)



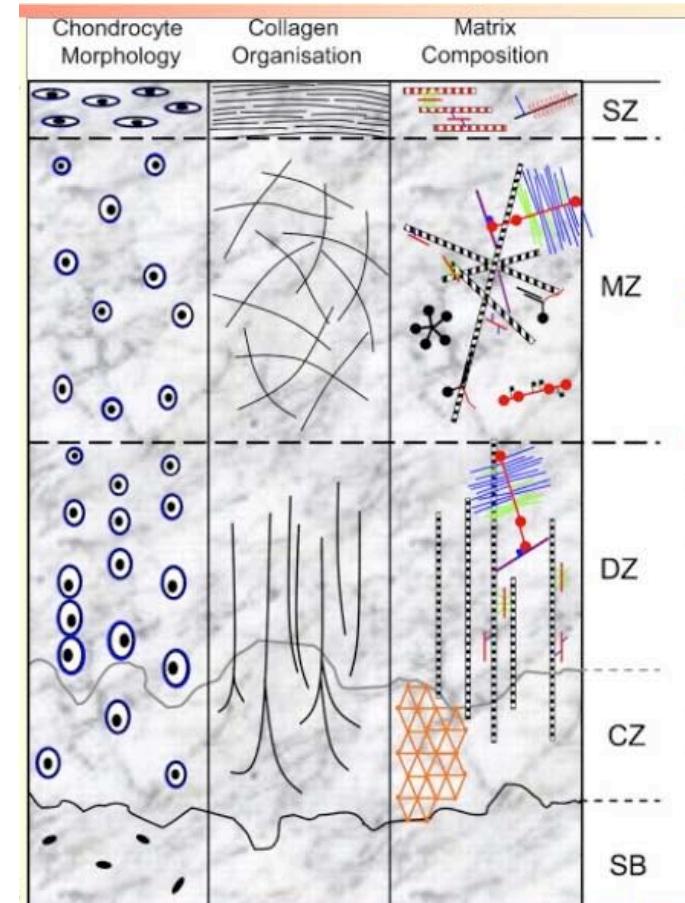
Fonctionnalisé: stimulation de la synthèse des constituants matriciels par différents éléments bioactivateurs (facteurs de croissance, mécanostimulation, hypoxie,...)

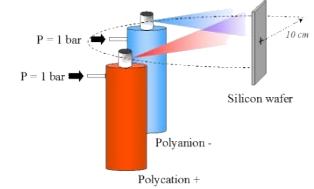
Completely human tissue forms



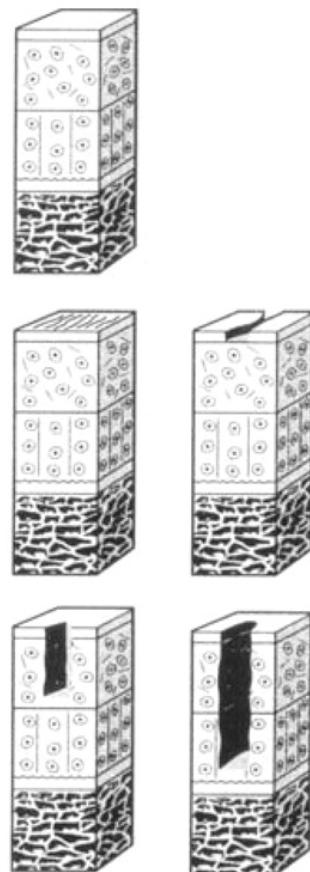
Le cartilage

- Cartilage : structure hétérogène
- Peauci-cellularité
- Aspect en strates:
 - Chondrocytes sur assise ostéoblastique
 - Matrice à architecture variable





Objectifs: obtention d'un biomatériaux multi-composite



Normal

Nearly normal

Grade 1

Abnormal

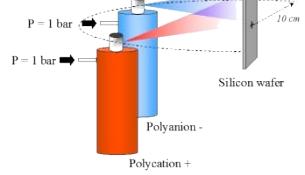
Grade 2

Severely abnormal

Grade 3

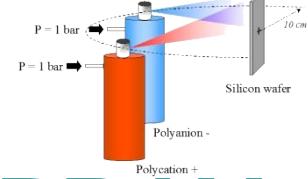
Grade 4

© ICRS



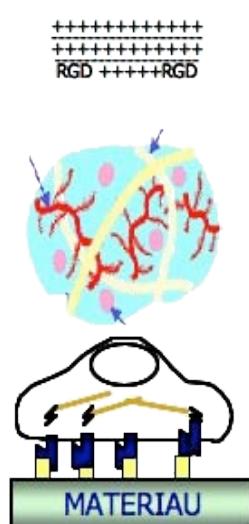
Cahier des charges du biomatériaux de comblement

- Biodégradable, Biocompatible, non immunogène
- Propriétés mécaniques proches du tissu natif
- Faciliter l'attachement, la prolifération et la biosynthèse
- Facilité de production (technique et cout)
- Capable d'être fonctionnalisé par d'autres molécules



Projet multicouches CARTYLSPRAY

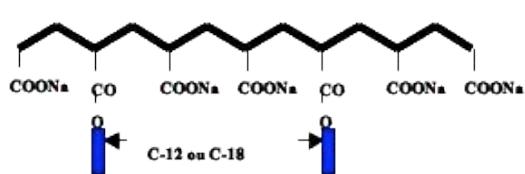
Collaboration JC Voegel (INSERM U977, Strasbourg)



Système multicouche « biopatch »: polylysine / acide hyaluronique (Polyélectrolytes)

Hydrogel : Acide hyaluronique, Collagène / alginate

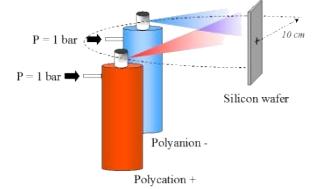
Immobilisation de chaînes alkyles hydrophobes longues



Assise souschondrale: Collagène et hydroxyapatite (ostéoinduction)

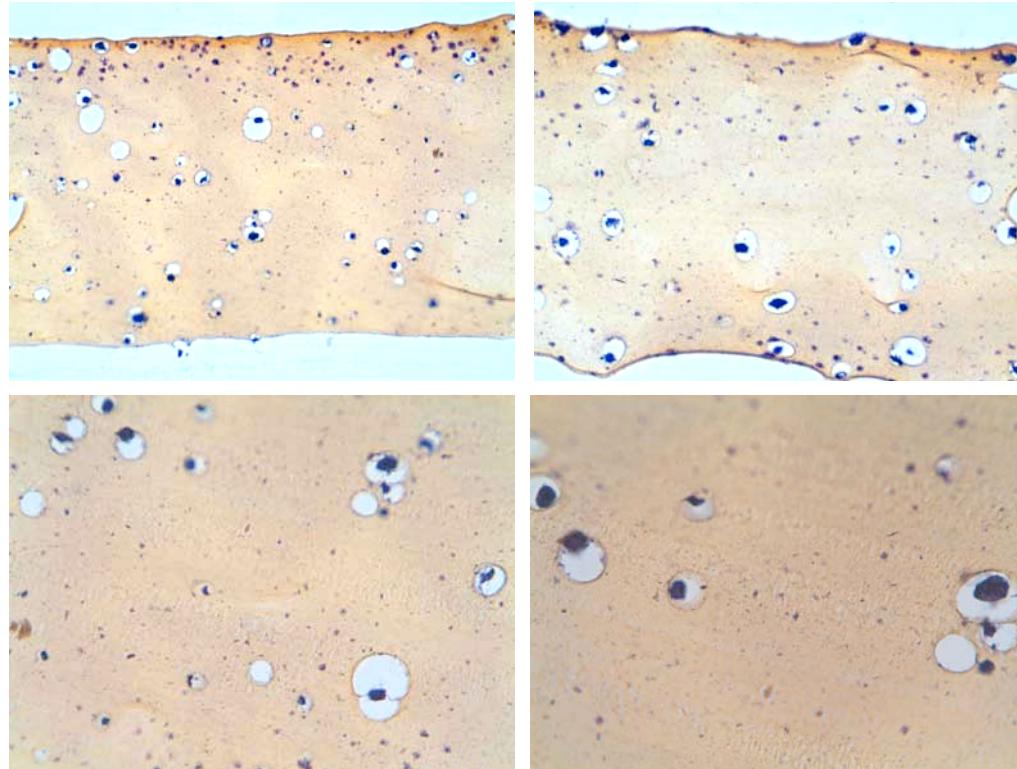


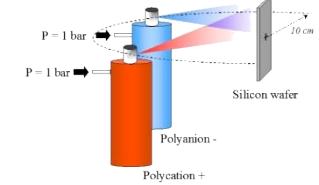
Technique du spray



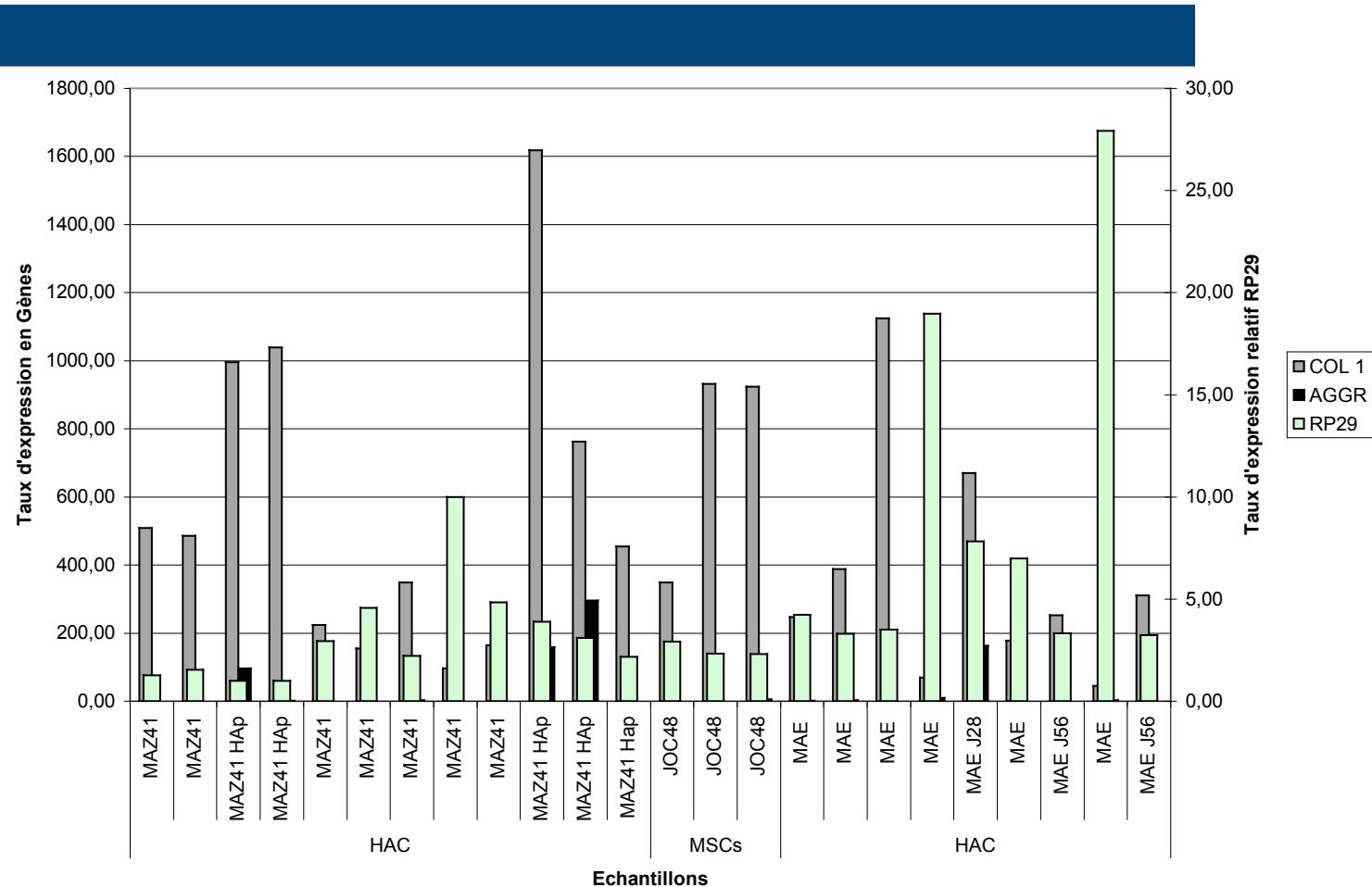
Analyse histologique J21

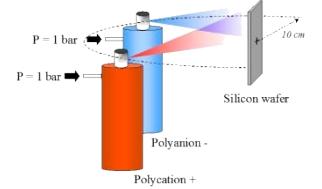
Chondrocytes (HES)



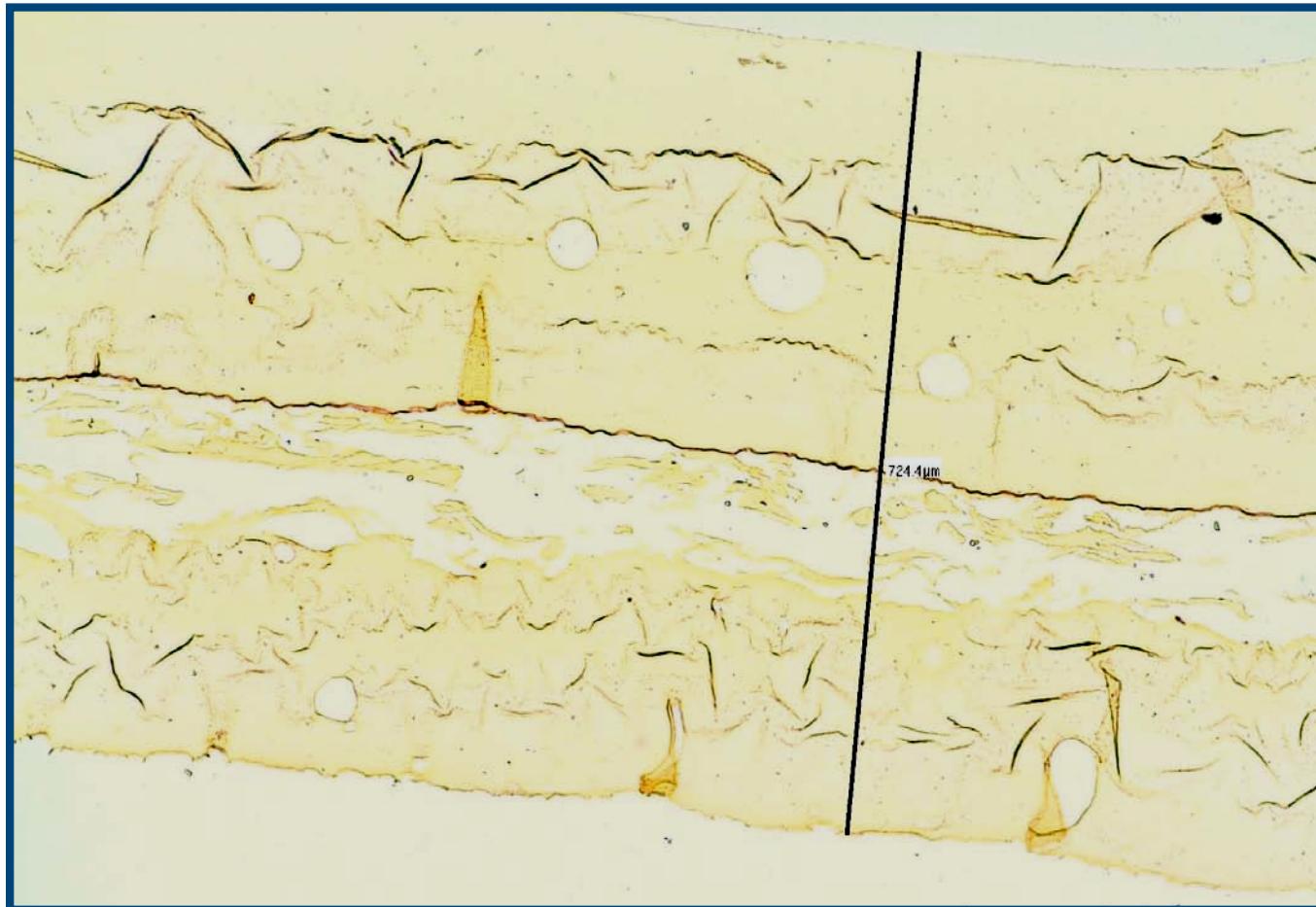


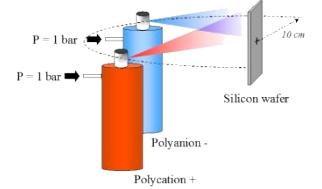
Analyse de l'expression des gènes matriciels



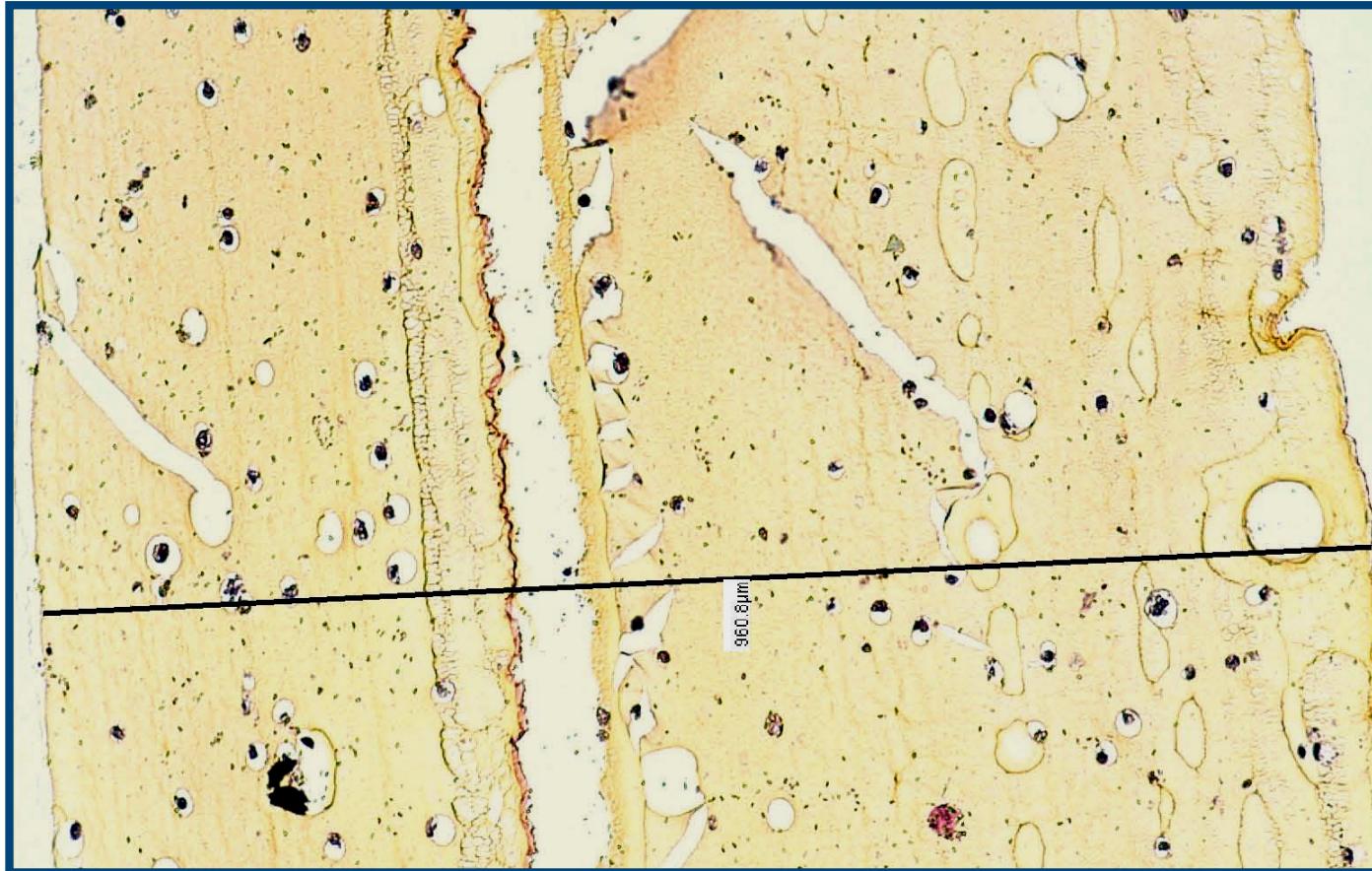


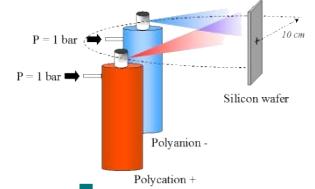
Développement de matériaux hétérogènes / composites...





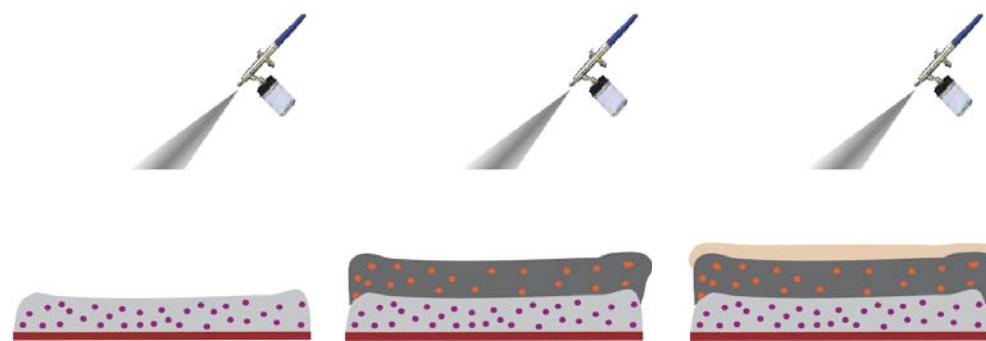
Développement de matériaux hétérogènes / composites...



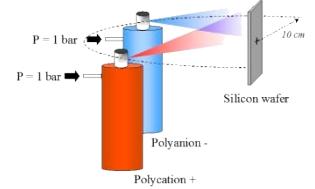


Stratégies envisagées: 2 approches différentes mais complémentaires

- Association agarose + alginate

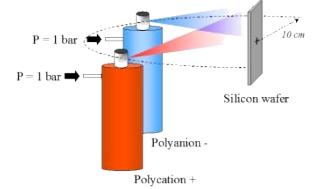


- Association Alginate + Alginate



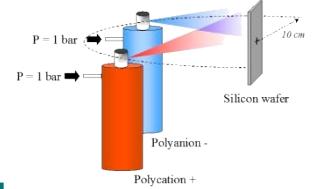
Approche agarose + alginat

- Faisabilité: bonne viabilité cellulaire et interaction entre les deux gels
- Permet d'obtenir un matériau composite uniquement par nébulisation (difficulté d'associer alginat et agarose si l'alginate est réticulé).
- Permet d'envisager une maturation différente des cellules, le 1^{er} gel (agarose) pouvant être réalisé en amont et cultivé pendant plusieurs jours/semaines afin d'obtenir un phénotype osseux. Le second gel (alginat) pourra être associé au moment voulu, avec des cellules d'un autre type.

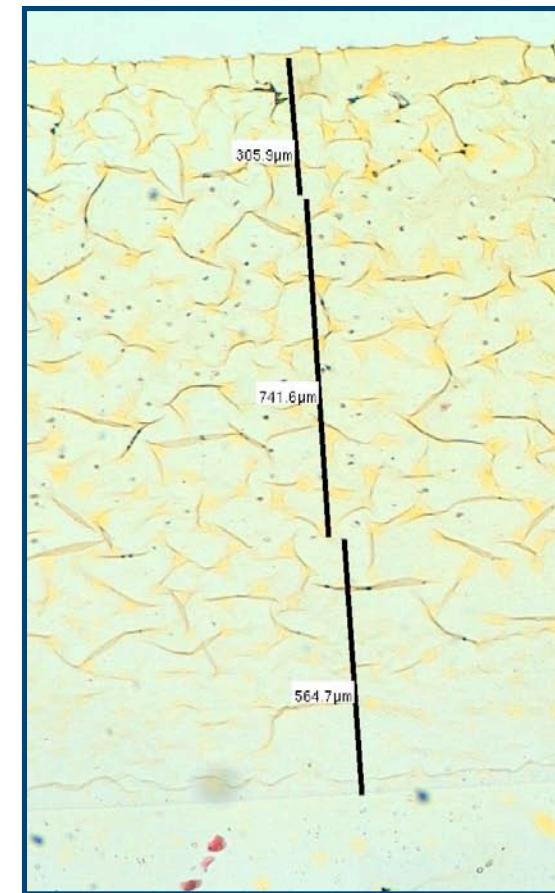
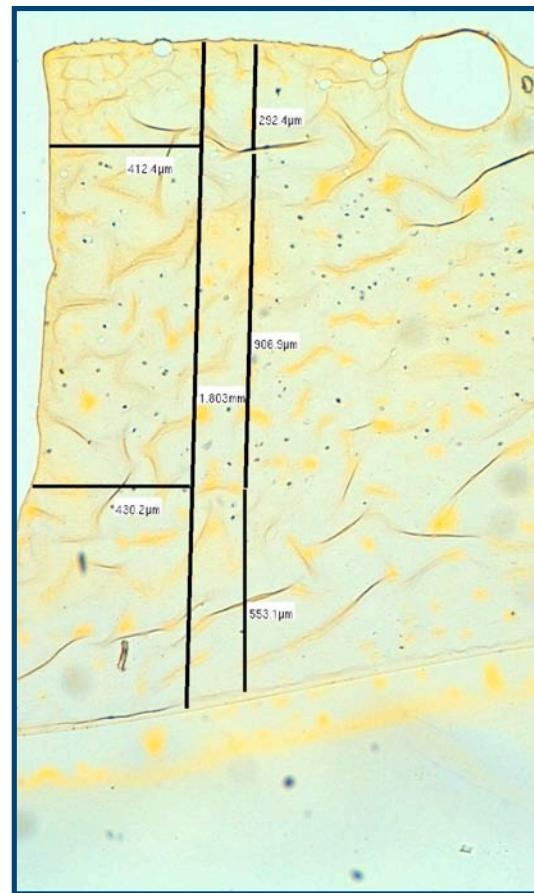


Approche alginate + alginate...

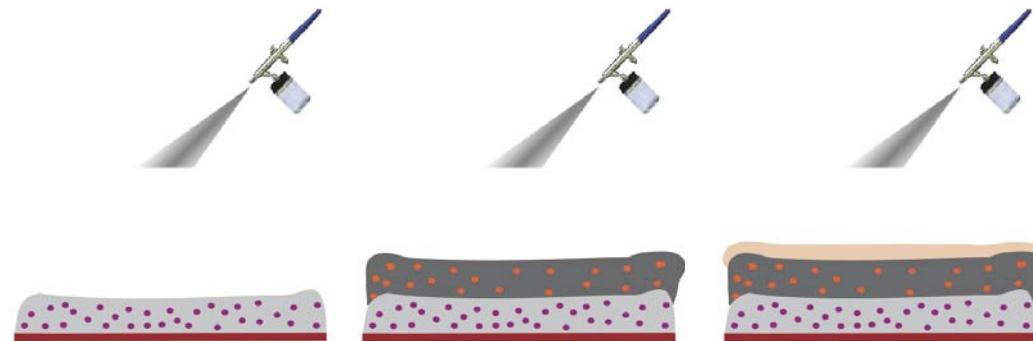
- Changement de système de gélification: passage à un processus de gélification plus lent
- Travail réalisé:
 - Détermination des conditions expérimentales : concentration utilisée, volumes à mélanger et cinétique d'empilement (contrôle du processus de gélification)
 - Empilement réalisé avec alginate + alginate -> cohésion des 2 gels (J14)



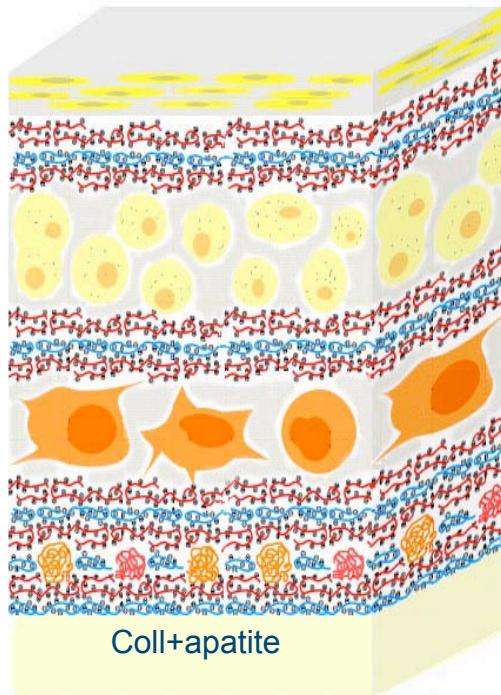
Triple empilement de biomatériaux (alginate +/- cellules)



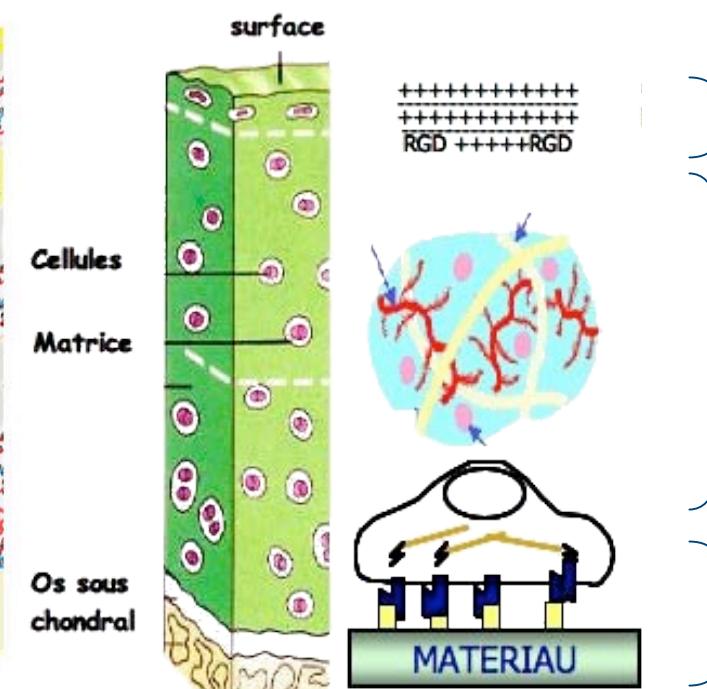
Au final,....



PLL+HA



PLL+HA



Concept

En conclusion, l'ingénierie tissulaire appliquée au cartilage

- Développement de biomatériaux composites capables de reproduire l'organisation zonale du cartilage (association de plusieurs polymères), chacun ayant des propriétés spécifiques (phénotype cellulaire cartilage / os, fonctionnalisation,...)
- Développer une technique de préparation de biomatériaux de comblement adaptés aux différents types de lésions ostéoarticulaires à traiter (patient dépendant) → personnalisation de la médecine régénérative
- Développer des méthodes non invasives de contrôle et de suivi, indispensables pour envisager un transfert vers la clinique

Récapitulatif de la démarche expérimentale en ingénierie articulaire

