



# Os et articulations

Pr Pierre Gillet, Nancy

# Paradigme : Ingénierie tissulaire



- Un tissu est un ensemble de cellules identiques ou de même origine, participant à une fonction commune
- Les tissus sont aujourd'hui au coeur d'un des marchés les plus dynamiques du secteur des biotechnologies
- Historiquement, les principaux tissus greffés sont la cornée, les os, la peau, le cartilage et les valves cardiaques
- Banque de tissus
- Problèmes:
  - Disponibilité
  - Compatibilité
  - Transmission infection

**Ingénierie tissulaire = thérapie cellulaire + transplantation**

# Pathologie ostéoarticulaire



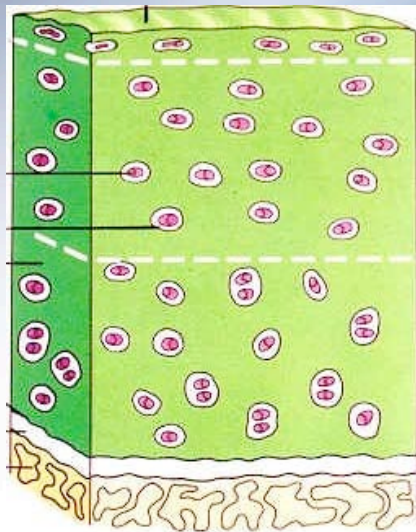
- **Os (ostéoporose)**

- Vascularisé
- Douleur si fracture
- Consolide bien
- Habituellement cicatrice solide
- Dépistage aisé : DXA ou Rx
- Thérapeutiques médicales validées
- Chirurgie interventionnelle

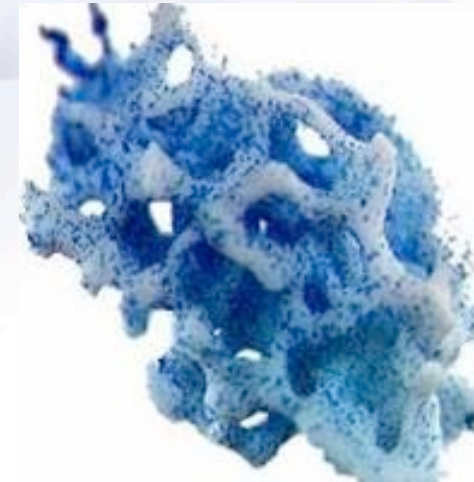
## **Cartilage (arthrose)**

- Non vascularisé
- Non innervé
- Se répare très peu
- Cicatrice de mauvaise qualité
- Dépistage difficile (IRM) ou invasif
- Thérapeutiques essentiellement  $\Sigma$
- Prise en charge complexe

# Stratégies d'intervention



**Cartilage : amortissement  
+ glissement**



**Os : résistance**

# Prévention: facteurs de risque



- **Ostéoporose: identifiés**

- Fragilité osseuse
- Corticothérapie
- ATCD familiaux
- Tabagisme
- Alcool
- Maigreur (BMI<19)
- Alimentation
- Activité physique
- Ménopause précoce
- Status Vit D

- **Arthrose: moins connus**

- Age
- Hérité
- Malformations
- Traumatisme
- Hyperentraînement
- Obésité (genou)
- Sd métabolique ?
- Paradoxes:
  - Immobilisation
  - Cheville : pas arthrose

# Dépistage



## Os

Clinique : si fracture

- Radiologique
- Ostéodensitométrie +
- US ?

## Cartilage

Clinique tardive

- Radiologie
- IRM
  - Machines (champ)
  - Séquences
- Arthroscopie
  - Caractère invasif



# Traitement médical

## Osteoporose

- Correction FdR
- Prévention des chutes
- Status ca + VitD
- Action sur la masse osseuse:
  - Biphosphonates
  - Ranelate de Strontium
  - Analogues PTH
  - Raloxifène
  - HormonoTtt MP

## Arthrose

- Ttt symptomatique
  - AINS, paracétamol
- Ttt intra-articulaire
  - Corticoïdes, hyaluronate
- Ttt fond ( $\Sigma$ )
  - Diacérheine
  - Chondroïtine
  - Glucosamine
- Pas de chondroprotecteur



# Chirurgie

## Os

- Prise en charge d'une fracture
  - Immobilisation
  - Intervention
- Prothèse si fracture de col
- Greffe osseuse si perte de substance
- Parfois mise en place de ciment, de matrices
- Facteurs de croissance

## Cartilage

- Correction d'une déformation
- Distraction
- Lavages articulaires
- Prothèse au stade avancé (arthroplastie):
  - Hanche
  - Genou
- Ingénierie du cartilage



# Coût sociétal de l'arthrose



- 4 millions de personnes souffrent d'une arthrose et sont traités (AINS et/ou anti-arthrosiques)
  - 13 millions de consultations
  - 18 millions d'ordonnances
- 300 000 examens radiologiques
- Chaque année 80 000 prothèses de hanche et 40 000 prothèses de genou sont mises en place:
  - 7500€/ hospitalisation (12 jours hospitalisation)
- 1,8 milliard d'euros sont dépensés chaque année pour la prise en charge de l'arthrose :
  - 0,8 pour les traitements
  - 1 pour les 100 000 journées d'hospitalisations (dont prothèses)
  - Coût similaire aux cardiopathies ischémiques



# Ingénierie du cartilage

- Techniques visant à développer des substituts biologiques pouvant restaurer, maintenir ou améliorer les fonctions des tissus déficients
- Recherche multidisciplinaire : thérapie cellulaire, biologie moléculaire, la chimie des polymères, caractérisation tissulaire
- Nécessite l'obtention de cellules saines
  - du même tissu
  - autologues (du même individu) +++
- Les cellules peuvent également être en devenir: **cellules souches** mésenchymateuses

# Etat des lieux



- Microfractures
- Greffe ostéochondrale
- Greffe chondrocytaire
- Matrices
- .... L'avenir

# Microfractures



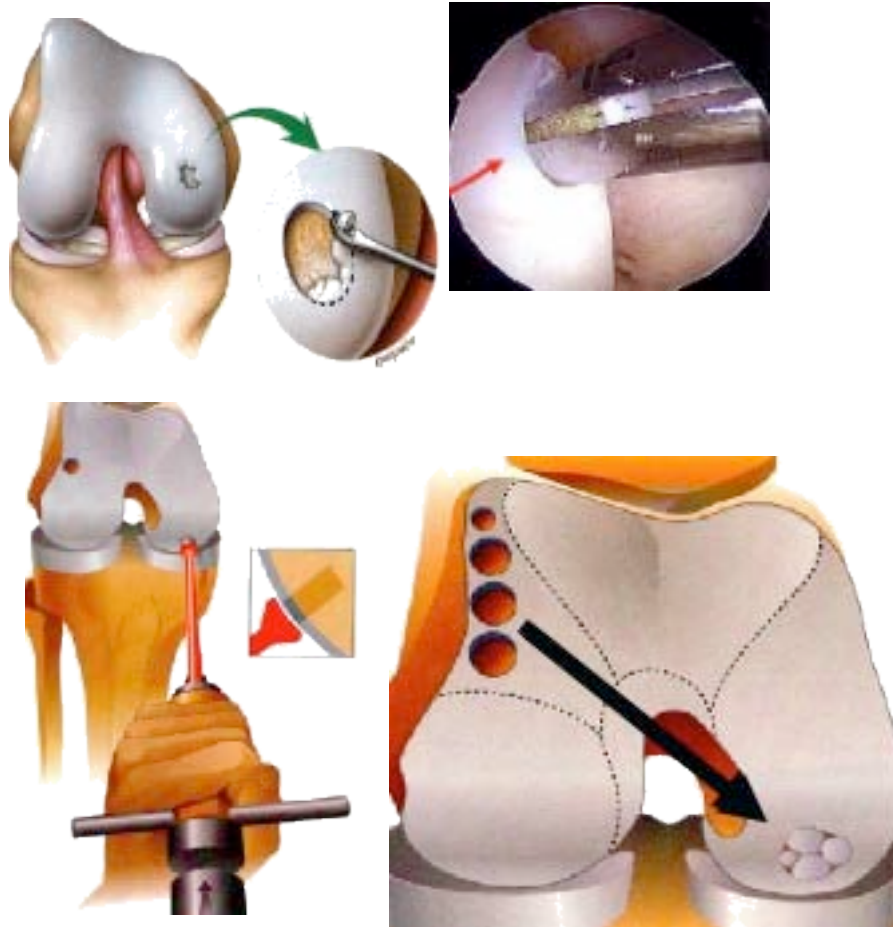
- Débridement
- Avivement
- Saignement
- Mise au repos
- Avantage
  - Simplicité
  - coût
- Interrogations
  - Devenir
  - Fonctionnalité
  - Variabilité

# Greffe autologue multiple Mosaicplastie (1)



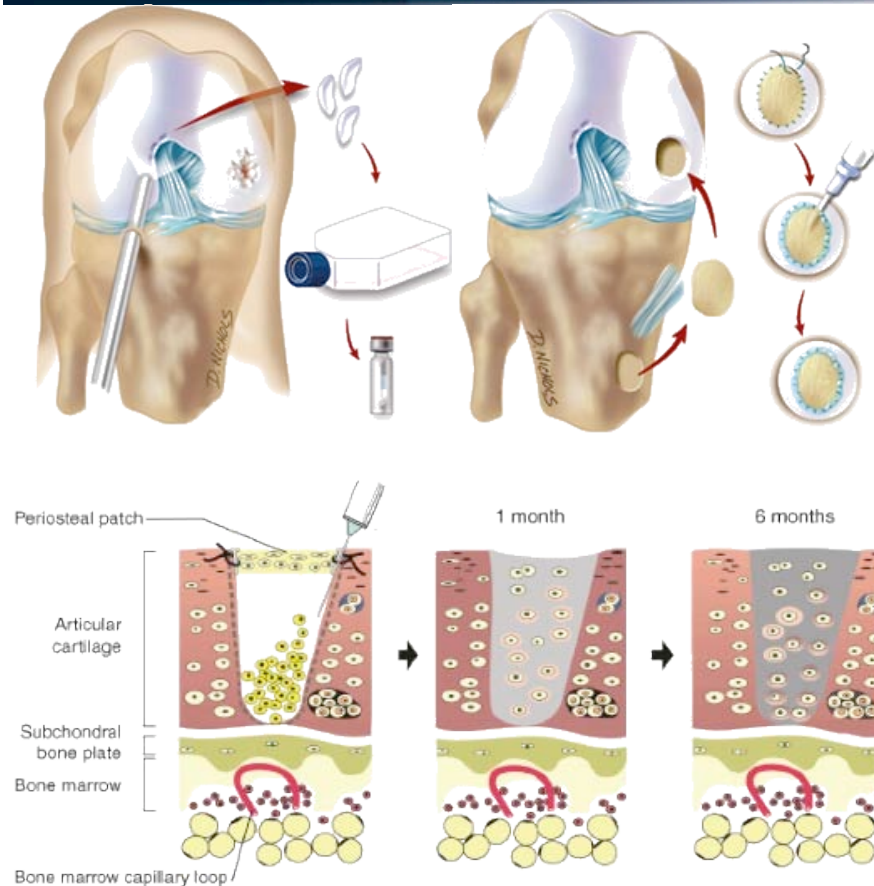
- Méthode de Hangody
- Autogreffe
- Un seul temps opératoire
- Transfert de l'unité fonctionnelle vivante:
  - os-cartilage
- Couverture par du cartilage hyalin de 60 à 70% de la perte de substance.

# Greffe autologue multiple Mosaicplastie (1)



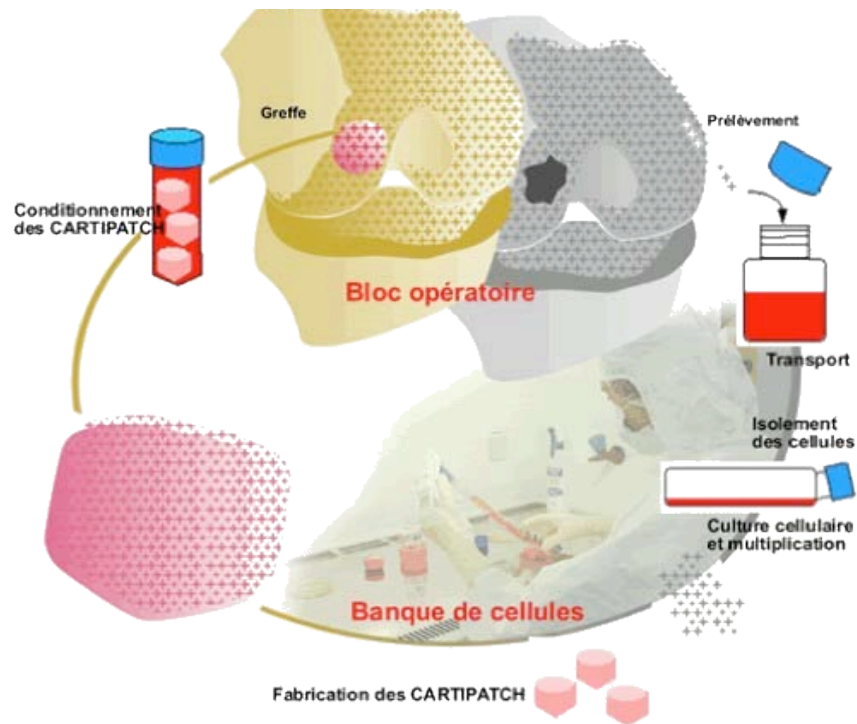
- Préparation de la zone receveuse
- Estimation du nombre de greffes et prélèvements
- Prélèvement en zone non portante et implantation
- Repos post opératoire
- Bons résultats.

# Greffe chondrocytaire



- Brittberg: 2 étapes
- Biopsie cartilage sain
- Culture ex vivo 3 semaines
- Injection de cellules
- Patch périosté
- Seulement dans le cadre de protocoles de recherche clinique
- Etudes comparatives
- Coût
- Suivi arthroscopie ou IRM
- Devenir au long cours

# Matrice + chondrocytes autologues



- Cartipatch
- Alginate agarose
- Chondrocytes autologues
- Résultats prometteurs



# L'avenir: l'ingénierie du cartilage

## Association de bienfaiteurs

- Graine
- Terre
- Engrais
- Tuteur
- Climat
- Parasites
- Main verte



Structure  
d'échafaudage



+

Cellules



+

Facteur de  
croissance

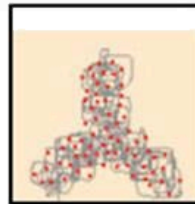


+

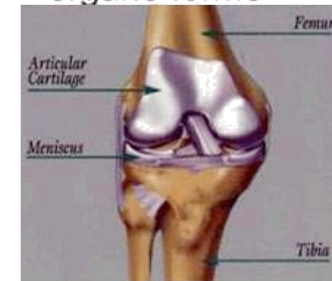
Milieu de  
culture



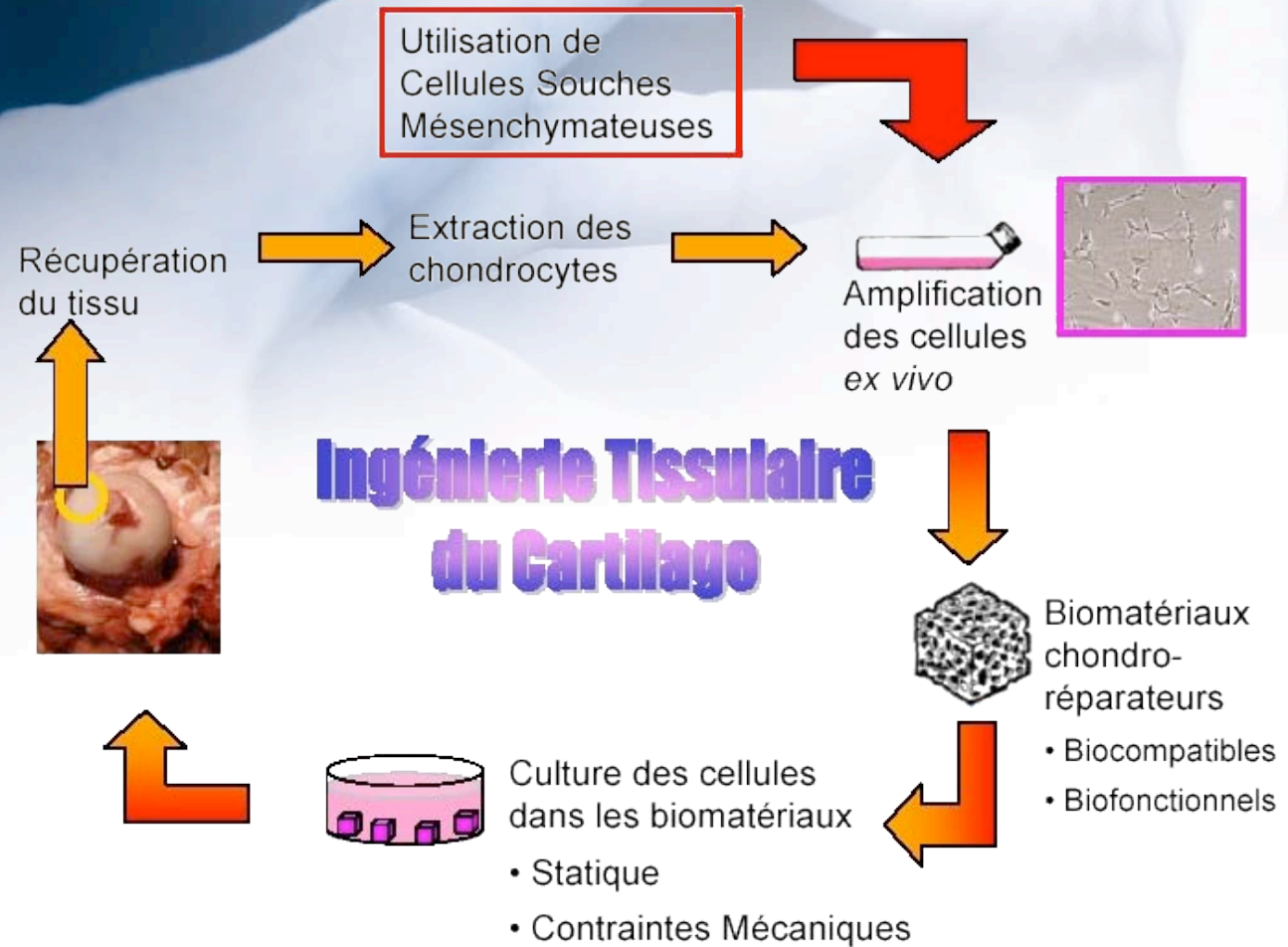
Période de  
culture



Tissu ou  
organe formé

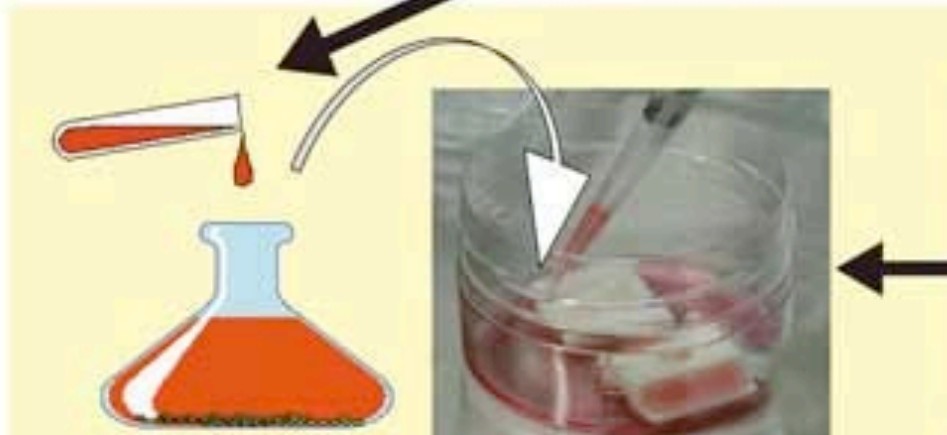
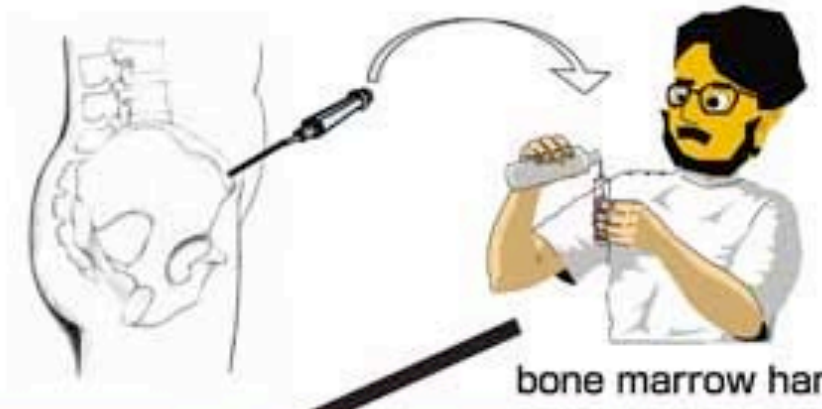


# Ingénierie du cartilage



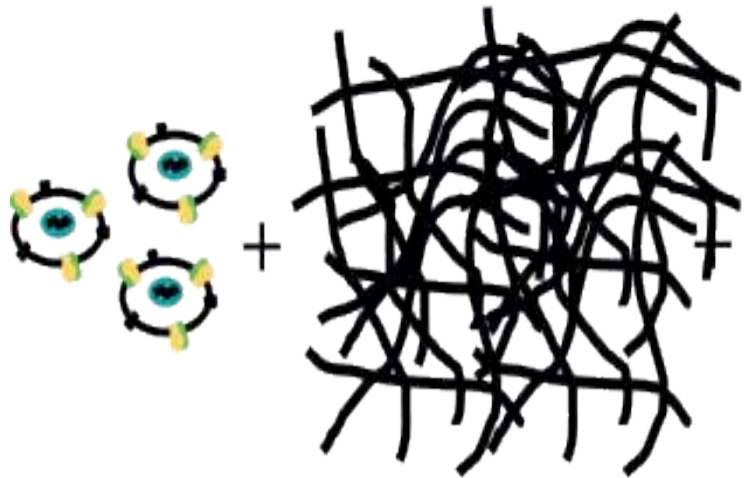


# La bonne cellule: cellule souche mésenchymateuse?



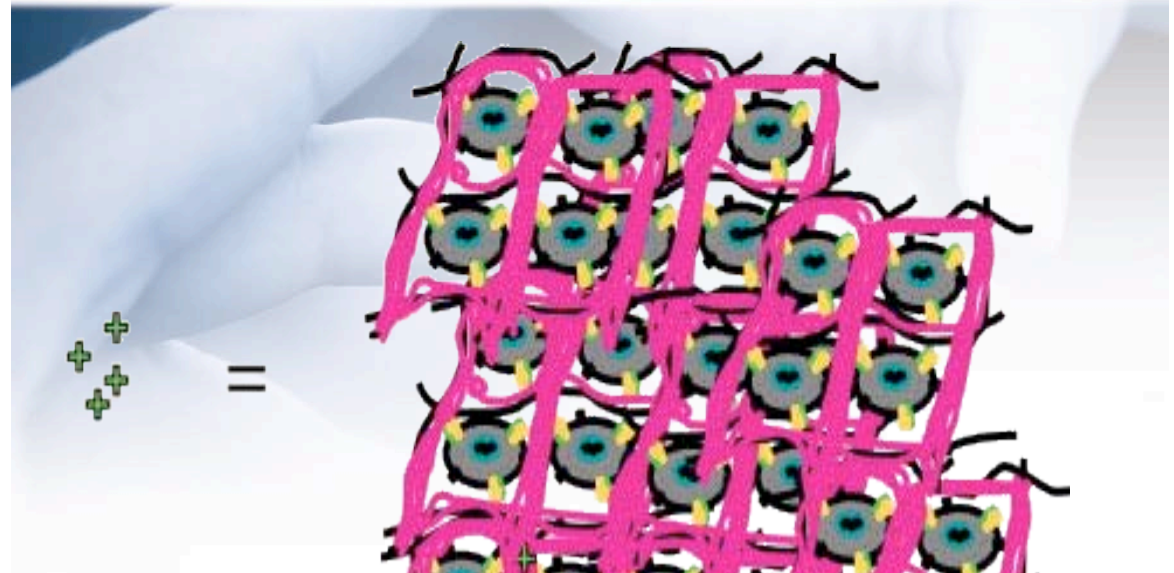
# Les étapes

A



cells

scaffold



bioactive  
factors

tissue-engineered  
construct

# Mais cela est complexe

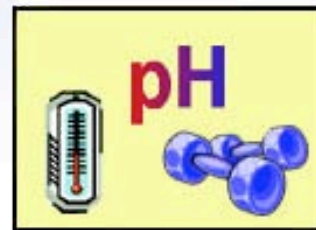


Oxygène



CO<sub>2</sub>

BIORÉACTEUR



pH



Nutriments



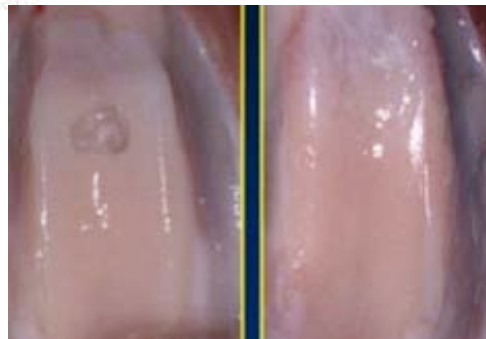
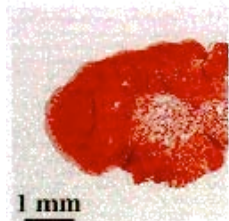
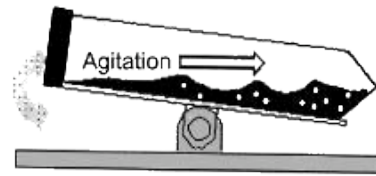
Déchets

# La bonne matrice

Static flask

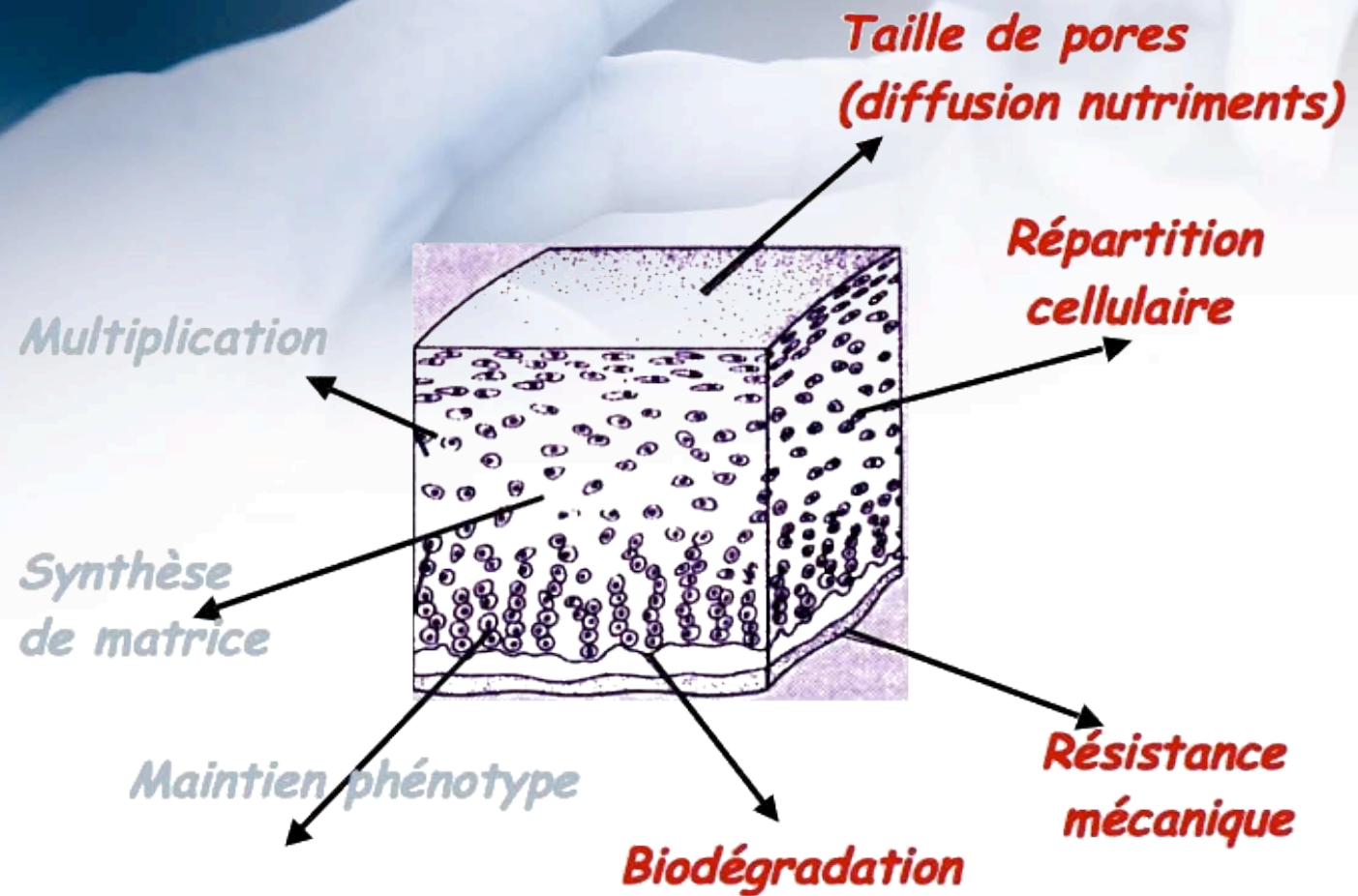


Rotating vessel

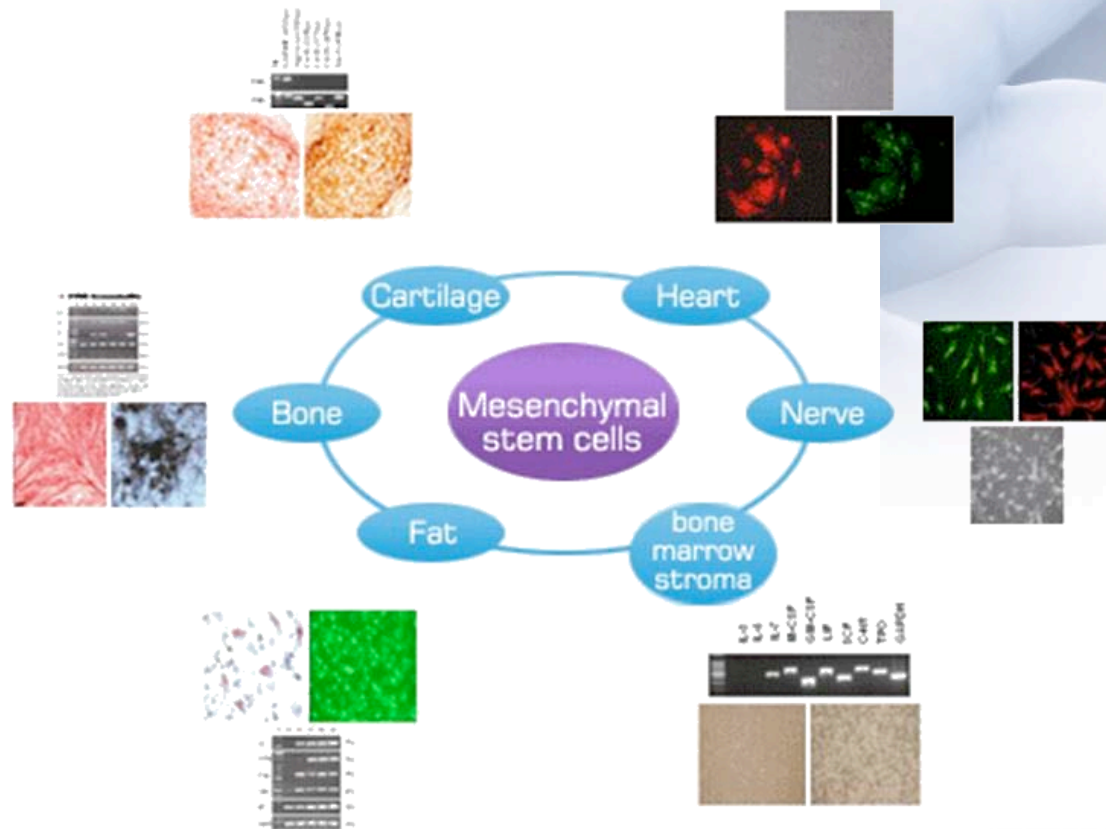


- Biocompatibles (collagène, hyaluronate)
- Biodégradables
- Porosité permettant la réhabilitation cellulaire
- Bio-intégration
- Bio-fonctionnalité en zone de contraintes biomécaniques
- Fonctionnalisation de la matrice:
  - Facteurs de croissance
  - Nacre ?

# Biomatériau idéal



# La bonne ambiance: CSM et Chondrogénèse

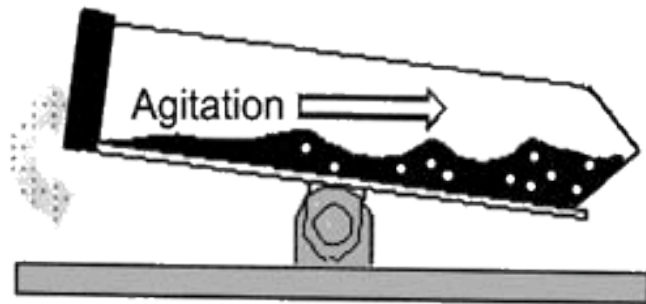


- Milieu culture chondrogénique
- Culture en 3D dans éponge collagénique
- Apport de facteurs de croissance : BMP, TGF
- Etude de l'influence de l'hypoxie
- Suivi du phénotype:
  - Marqueurs: qPCR
  - Synthèse : PG



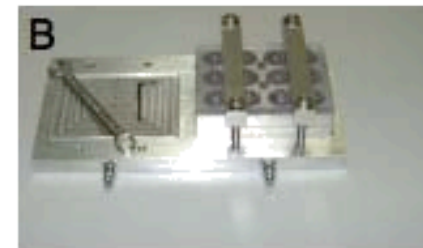
# La bonne contrainte: agitation ou compression ?

## Entrechoquement des biosystèmes



## Compression

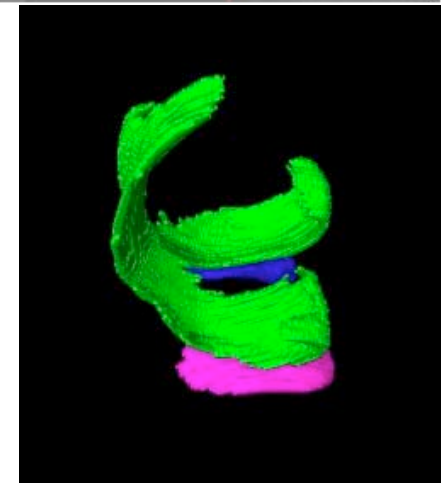
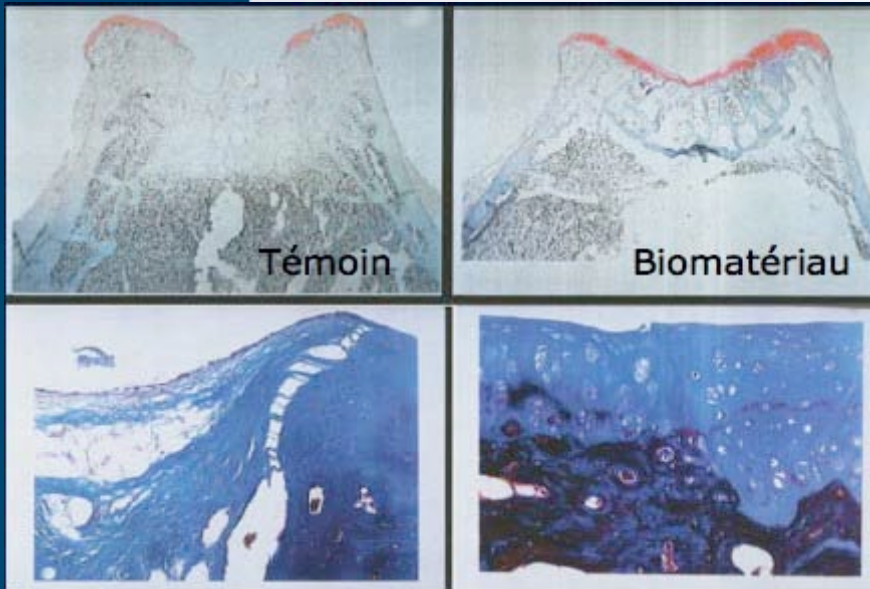
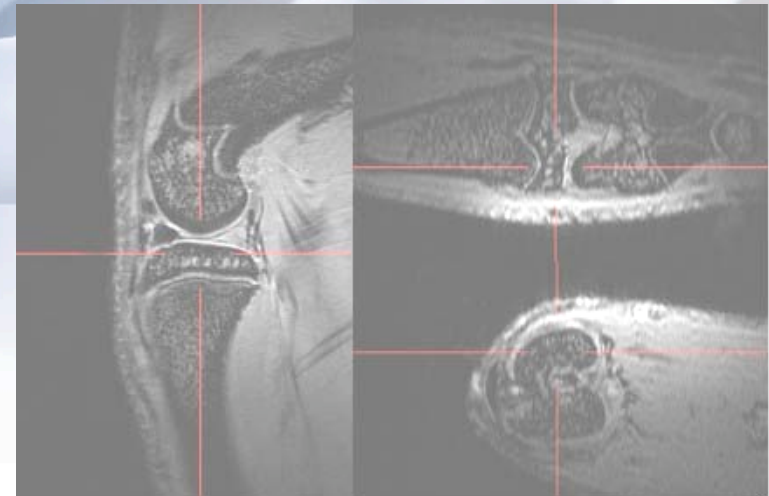
- Flexercell pression+ system®
- Prototype labo STOLTZ



Prototype de compression. A: pièges ; B cellule de compression

# Evaluation

## Caractérisation tissulaire



# Remerciements:

Thank you!



## Equipe P GILLET

- A Pinzano
- C Henrionnet
- L Grossin
- M Rousseau
- D Mainard (CHU)
- L Galois (CHU)

## Equipe JF Stoltz

- C Huselstein
- S Muller
- D Dumas

## UTCT CHU

- D Bensoussan

## ANR

- Symatèse (Lyon)
- O Beuf (Lyon)