

Séance de travail

Mercredi 7 février 2001

Nouvelles stratégies thérapeutiques expérimentales dans la régénération osseuse et cartilagineuse

Jean-Michel SAUTIER*, Sabine LOTY**, Christine LOTY**, Susan HATTAR**, Ariane BERDAL***

L'ingénierie tissulaire est un domaine très prometteur de la biologie reconstructive qui puise ses origines dans les récentes avancées de la médecine et de la chirurgie, de la biologie cellulaire et moléculaire et de la science des matériaux. L'ingénierie tissulaire consiste en la construction au laboratoire d'un dispositif médical constitué de cellules vivantes et des médiateurs biologiques (adhésines, facteurs de croissance, etc.) sur une matrice synthétique ou biologique qui peut être implantée chez le patient pour faciliter la régénération d'un tissu particulier (fig. 1). La logique de

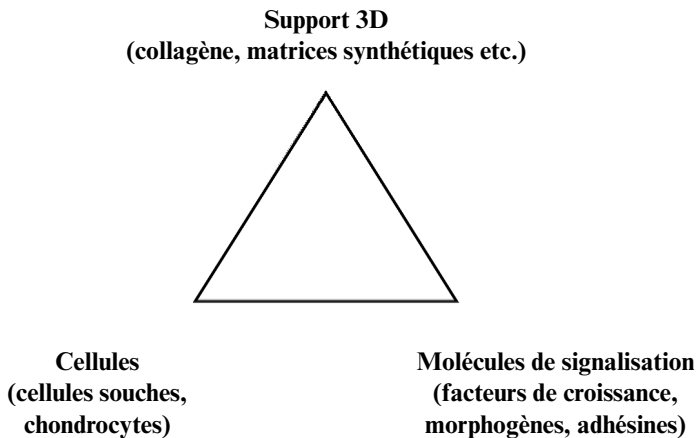


Fig. 1 – Les principes de l'ingénierie tissulaire.

* Professeur à l'université Denis Diderot - Paris 7.

** Laboratoire de biologie oro-faciale et pathologie - Université Denis Diderot - Paris 7.

*** De l'Académie nationale de chirurgie dentaire.

cette approche est basée sur la compréhension des mécanismes de régulations génétiques et moléculaires qui ont lieu au cours du développement et de la morphogénèse d'un tissu dans le but de fournir les clés permettant de reconstruire un organe ou un tissu dans l'organisme adulte.

Le cartilage, tissu avasculaire et à faible cellularité, a un mauvais potentiel à réparer spontanément ses propres lésions. Face aux nombreux échecs des greffes chondrales et ostéochondrales, des alternatives thérapeutiques ont été récemment proposées. Deux voies de recherche sont principalement développées :

- les greffes autologues de chondrocytes,
- les greffes de précurseurs chondrocytaires.

La technique de greffe de chondrocytes autologues consiste à prélever des fragments de cartilage dans une zone dite "non portante". Les chondrocytes sont isolés des fragments cartilagineux et mis en culture *in vitro*. Après une phase de multiplication cellulaire, le greffon ainsi obtenu est implanté dans la zone lésée sous une membrane périostée. Des résultats intéressants ont été observés chez des jeunes sportifs porteurs de lésions de petite taille du cartilage condylien, sans atteinte associée de l'os sous-chondral.

La moelle osseuse contient des cellules souches progénitrices pluripotentes capables de se différencier en chondrocytes ou en ostéoblastes. L'engagement de ces cellules vers tel ou tel lignage est sous la dépendance de nombreux facteurs, parmi lesquels, des gènes qualifiés de "gènes maîtres" semblent jouer un rôle clé. Il s'agit de *Sox-9* pour la mise en route du programme de différenciation chondrocytaire et de *Cbfa-1* pour les ostéoblastes. Les cellules de moelle sont relativement faciles à prélever, ont un fort potentiel de prolifération et peuvent se différencier *in vitro*. Ces cellules pourraient être utilisées pour des lésions étendues du cartilage, en réalisant des matériaux hybrides comportant des cellules cultivées sur un support tridimensionnel biocompatible et biodégradable, et permettant une bonne adhésion, prolifération et différenciation cellulaire. L'idéal serait probablement d'obtenir un biomatériau mixte contenant des cellules chondrogéniques et ostéogéniques réparties sélectivement, de façon à mimer l'architecture d'un tissu ostéocartilagineux normal (fig. 2).

Des avancées récentes dans la compréhension des mécanismes de la morphogénèse osseuse ont établi les fondations pour de nouvelles stratégies dans le domaine de l'ingénierie du tissu osseux. De même, le développement de matériaux biomimétiques laisse augurer de nouvelles applications cliniques en chirurgie osseuse.

Les trois principales stratégies pour les thérapeutiques régénératrices osseuses du futur sont :

- le transfert de gènes codant pour des molécules bioactives (facteurs de croissance ou de différenciation),
- la thérapie génique ou cellulaire *ex vivo*,
- l'apport direct de molécules bioactives via différents types de vecteurs (fig. 3).

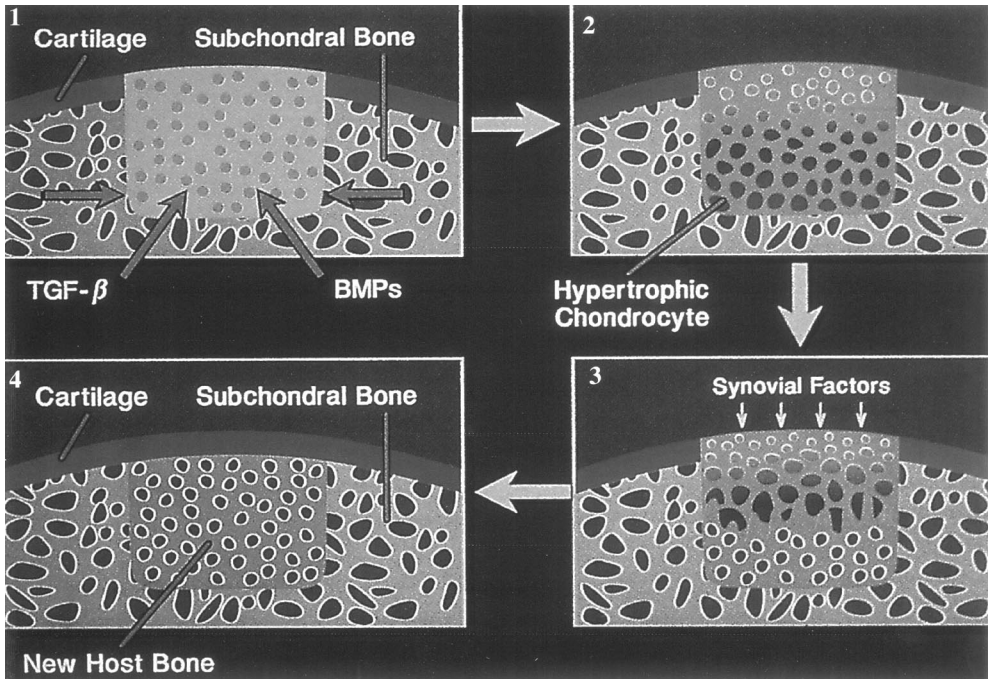


Fig. 2 – Dynamique de la réparation d'un défaut cartilagineux comblé avec un matériau hybride (support collagénique + cellules stromales de moelle osseuse). (1) Sous l'influence de molécules osseuses bioactives, les cellules au contact de l'os vont (2) se différencier en chondrocytes hypertrophiques. (3) Les cellules de surface, sous l'action de facteurs synoviaux se différencient en chondrocytes articulaires. (4) Après remaniement, l'os néoformé permettra une liaison du cartilage articulaire à l'os sous-chondral (d'après Ohgushi et Caplan, 1999).

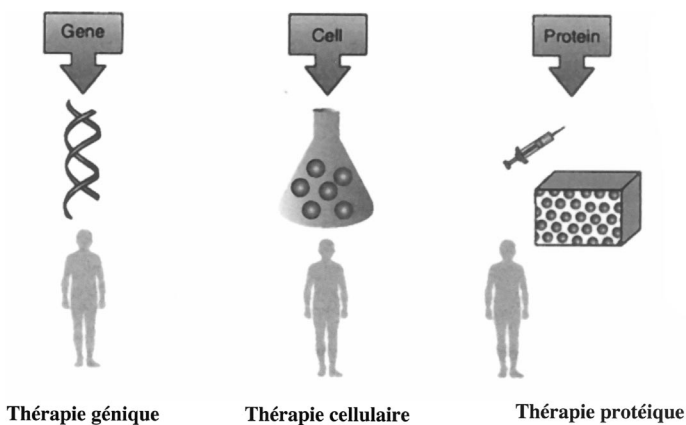


Fig. 3 – Les trois voies de recherche de l'ingénierie tissulaire biologique.

De nombreuses études précliniques animales ont montré que des vecteurs divers combinés à des protéines ostéo-inductives étaient efficaces dans de nombreuses situations (accélération de la réparation de fracture, réparation d'un défaut de taille critique, reconstruction cranio-faciale et de l'os alvéolaire). Le concept de la thérapie génique osseuse est de transférer un gène étranger à un hôte ou à une cellule donneuse dans le but de sécréter un facteur osseux bioactif. L'ADN complémentaire est introduit dans le noyau de la cellule via des vecteurs viraux ou non. Une fois incorporé dans les chromosomes de la cellule receveuse, le gène est exprimé et permet la synthèse d'une protéine donnée. Dans l'attente de valider et de démontrer une parfaite innocuité de ces techniques, une autre stratégie consiste à modifier la surface des biomatériaux par des processus biomimétiques afin d'améliorer leur intégration osseuse. Un exemple intéressant est représenté par un titane bioactif qui est capable de se lier au tissu osseux hôte. Le processus de fabrication fort complexe peut se résumer en un traitement chimique alcalin suivi de la transformation de la couche d'oxyde en une hydroxylapatite carbonatée très proche de l'apatite osseuse (fig. 4). Ce genre de matériau, pourrait très rapidement trouver des applications intéressantes en implantologie orale, en particulier dans des situations où la hauteur de l'os receveur est très limitée. La figure 5 montre une véritable liaison entre l'os formé *in vitro* et une céramique recouverte d'une hydroxylapatite carbonatée par un processus biomimétique.

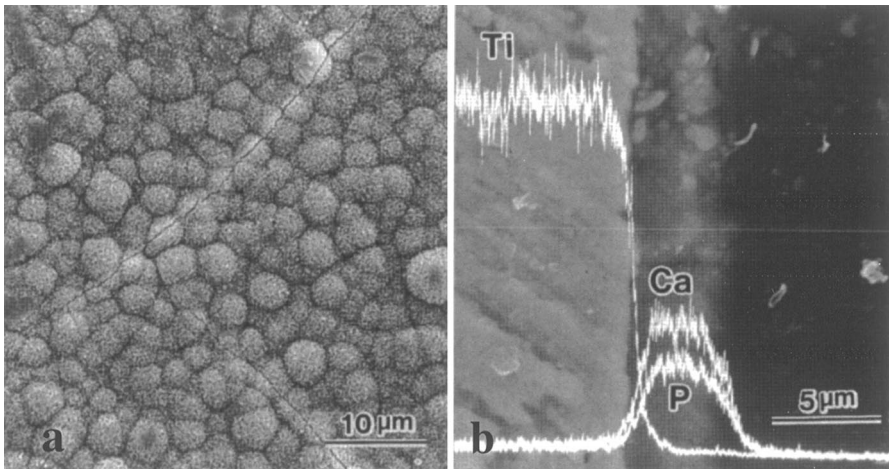


Fig. 4 – (a) Surface du titane bioactif préparé par un processus biomimétique. La surface est recouverte de globules d'hydroxylapatite carbonatée. (b) Coupe transversale avec analyse aux rayons X montrant la cohésion parfaite de la couche d'apatite dans le titane (d'après Kim et coll., 2000).

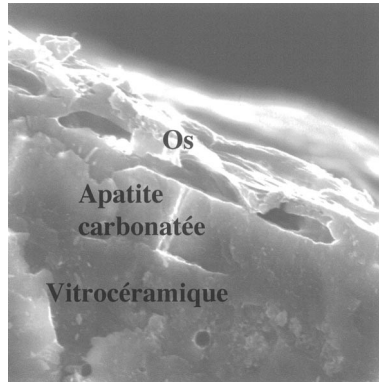


Fig. 5 – Véritable liaison osseuse avec une vitrocéramique dont la surface a été modifiée par un processus biomimétique.

Il est évident que nous assistons en ce début de siècle à une véritable révolution biotechnologique qui bouleversera les thérapeutiques médicales de demain. Ceci concerne évidemment l'odontologie qui se doit, par ses chercheurs, ses praticiens, en partenariat avec des industriels, de participer pleinement à ce challenge. L'ingénierie tissulaire pourrait être la clé de nombreux problèmes cliniques rencontrés dans notre profession et qui n'ont pas, à ce jour, été complètement résolus par le remplacement de dispositifs résorbables ou permanents. Le défi sera de sélectionner les combinaisons optimales de matrices, cellules et de régulateurs solubles pour des problèmes cliniques particuliers.