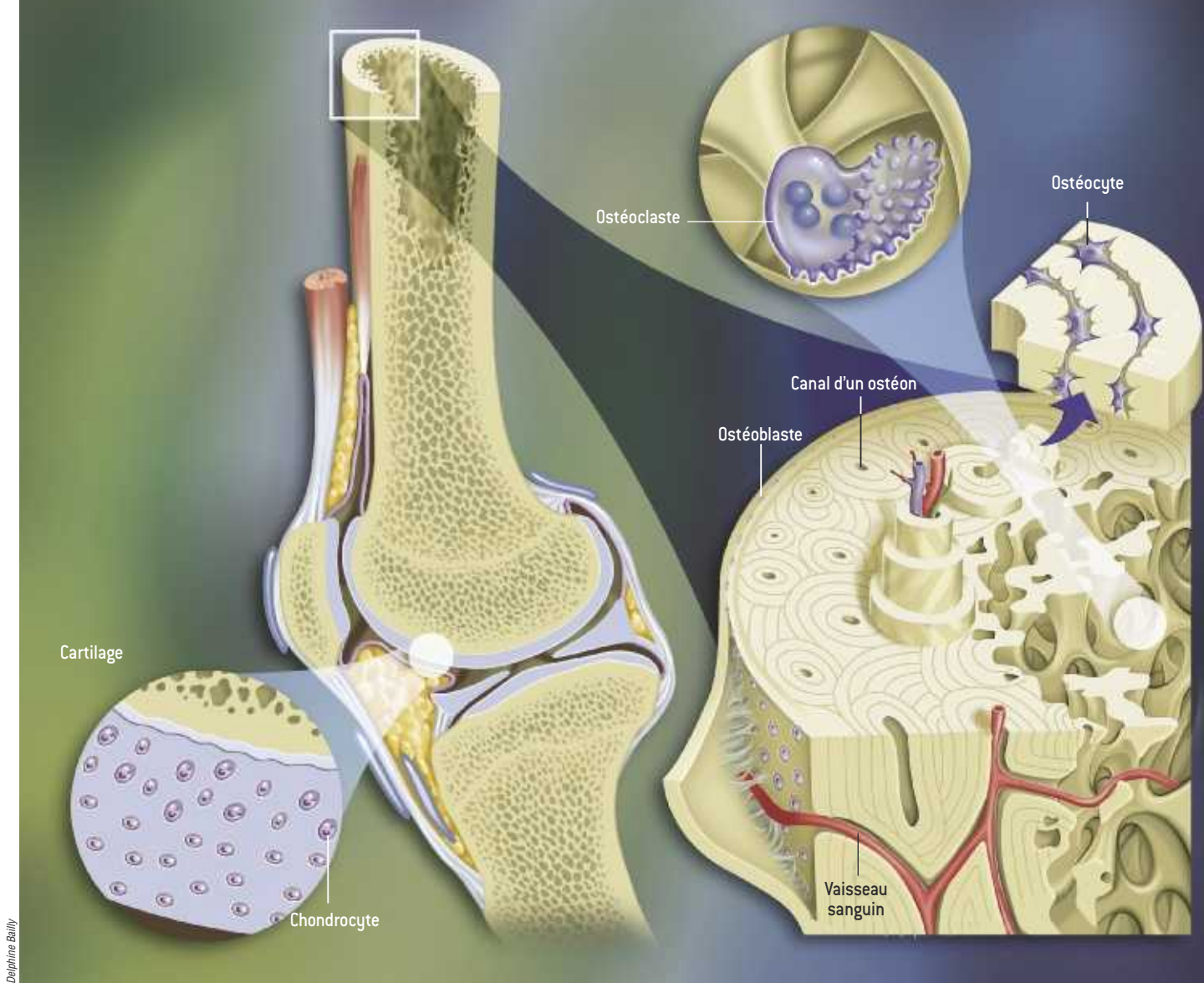




2. Structure de l'os et du cartilage. Le cartilage est un tissu homogène, une sorte de gel dense non vascularisé et contenant des chondrocytes. L'os est traversé de nombreux canaux où passent les vaisseaux sanguins et les nerfs. L'unité structurale de l'os compact est nommée ostéon. Chaque ostéon est constitué d'un ensemble de cylindres creux emboîtés, l'ensemble formant un cylindre orienté

selon l'axe de l'os. Chacun des cylindres est une lamelle constituée de fibres de collagène parallèles, et les fibres de deux lamelles adjacentes sont toujours orientées dans des directions différentes, ce qui confère sa résistance au matériau. Les ostéoblastes fabriquent la matrice osseuse, les ostéocytes assurent l'entretien de la matrice osseuse que les ostéoclastes résorbent.

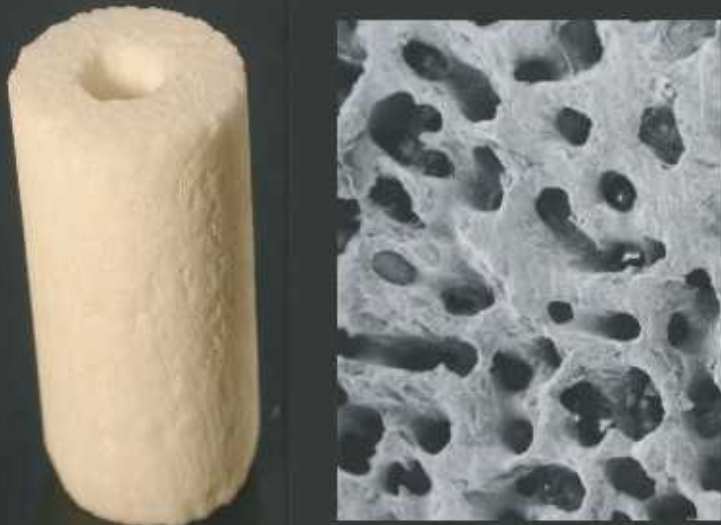
et il les envoie à un centre de thérapie cellulaire. Là, les chondrocytes sont isolés de leur matrice, puis cultivés et multipliés (pour obtenir entre 3 et 30 millions de cellules). Ces cellules sont alors réinjectées dans la lésion sans support. Le faible potentiel de prolifération des chondrocytes et l'absence de matériau support limitent les indications cliniques de cette technique au comblement de perte de substance cartilagineuse d'origine traumatique chez le patient jeune. La méthode ne s'adresse pas pour l'instant aux lésions arthrosiques ou aux lésions d'origine inflammatoire même si, à moyen terme, le but sera de traiter des débuts d'arthrose par thérapie cellulaire afin de retarder la mise en place d'une prothèse.

Le cas de l'os

Les cellules souches mésenchymateuses sont aussi utilisées pour préparer du tissu osseux au laboratoire. Dans ce cas, elles sont mises en culture pour qu'elles se multiplient et se différencient en un phénotype osseux. La veille de la chirurgie, les cellules sont placées sur un biomatériau poreux

et résorbable. Les résultats précliniques de ces études sont très encourageants puisque, chez l'animal, on répare de grandes pertes de substance osseuse. Les cellules peuvent être cultivées sur un biomatériau poreux ; l'ensemble est placé dans un bioréacteur, où les fluides en mouvement stimulent la production de tissu par les cellules. On a observé que la production de tissu minéralisé par des cellules osseuses est multipliée par six quand on met en mouvement le fluide où elles se développent.

La transplantation de ces cellules exige un support physique sur lequel les cellules adhèrent, migrent, prolifèrent et se différencient. Il doit être poreux, pour permettre à de nombreuses cellules de s'y développer et pour autoriser une revascularisation rapide de l'implant. La lésion est progressivement recolonisée par de l'os, et le matériau support se « dissout ». Les matrices préparées à partir de polymères naturels sont généralement bien tolérées par l'organisme. En ingénierie tissulaire osseuse, les céramiques à base de phosphate ou carbonate de calcium ont donné jusqu'à présent les meilleurs résultats.



UMR-CNRS 7052, Faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis

3. Les matrices utilisées pour les implants favorisant la recolonisation osseuse d'une lésion de grande taille sont de natures variées. Ici, il s'agit d'un bloc de corail [il mesure 2,5 centimètres de hauteur]. La structure de cet implant [observée à droite en microscopie électronique à balayage] est poreuse, ce qui facilite la colonisation par les cellules réimplantées ainsi que par les vaisseaux sanguins qui repoussent et irriguent l'os en formation. L'implant est biodégradable et finit par disparaître, remplacé par l'os néoformé.

Transplanter des pièces osseuses de grande taille pose des difficultés. Les cellules éloignées des vaisseaux souffrent d'un manque d'oxygène et de nutriments, et n'éliminent pas aisément les déchets accumulés. On espère généralement qu'après transplantation, le biomatériau jouera un rôle « d'éponge » et absorbera les fluides biologiques permettant un apport en oxygène et en nutriments suffisant pour la survie des cellules souches. Les cellules en hypoxie (manque d'oxygène) émettent des signaux qui alertent le système vasculaire, lequel déclenche la croissance de nouveaux vaisseaux. Ces signaux de détresse sont des facteurs de croissance, tels VEGF ou bFGF. Ajoutés au biomatériau, ces facteurs accélèrent la vascularisation de l'implant. Même si les résultats expérimentaux sont encourageants, des essais cliniques contrôlés seront nécessaires pour évaluer l'intérêt clinique réel de ce type de thérapie.

Stimuler les cellules souches à l'aide de facteurs de croissance

Les tissus capables de régénération (dont l'os) contiennent naturellement des cellules souches, d'où l'idée de développer des « engrais à cellules souches » qui déclencheraient la prolifération et la différenciation en cellules squelettiques de ces cellules. Ces substances sont produites par génie génétique et administrées au patient en association à un biomatériau. Elles posent deux difficultés : elles sont très facilement dégradées et doivent être libérées progressivement à des doses physiologiques.

Au cours du développement, les cellules souches prolifèrent, puis se spécialisent progressivement : un être humain constitué d'environ 100 000 milliards de cellules réparties en 200 types cellulaires est issu d'une unique cellule. La nature a élaboré au cours de l'évolution (François Jacob aurait dit bricolé) un système de communication permettant la différenciation coordonnée de ces cellules dans le respect rigou-

reux du plan d'organisation de l'embryon. Le décodage, encore partiel, de cette forme de « langage » a notamment permis l'identification des facteurs de croissance qui commandent la migration, l'adhésion, la prolifération, l'apoptose ou la différenciation des cellules.

Depuis une trentaine d'années, différents facteurs de croissance pouvant présenter un intérêt thérapeutique ont été identifiés. C'est le cas de l'érythropoïétine, dont l'administration provoque un accroissement rapide et notable du nombre de globules rouges. On a isolé à partir de la matrice osseuse des facteurs de croissance qui accélèrent la réparation de l'os : on les nomme protéines de la morphogénèse osseuse. Leur adjonction à un biomatériau déclenche la colonisation par des cellules mésenchymateuses voisines qui prolifèrent, se différencient en chondrocytes et sécrètent une matrice extracellulaire qui se minéralise. À ce stade, un réseau vasculaire envahit l'implant et de l'os commence à se former, tandis que le cartilage calcifié est résorbé. Les applications thérapeutiques de ces molécules concernent essentiellement le traitement des pseudarthroses (absence de consolidation d'une fracture) et les arthrodèses du rachis (on déclenche la fusion de deux vertèbres, car le disque qui les séparait n'est plus fonctionnel).

Nous l'avons souligné, ces facteurs de croissance doivent être libérés de façon contrôlée, ce qui représente une des difficultés de la méthode. Divers types de matrice contrôlant cette diffusion sont à l'étude. Les unes sont synthétiques, les autres naturelles, d'autres encore hybrides. Ces matrices doivent créer un environnement autorisant la colonisation par les cellules souches et par les vaisseaux sanguins (dans le cas de l'os), et la production de tissu squelettique. La matrice doit aussi protéger le facteur de croissance des attaques enzymatiques lancées par l'organisme contre tous les corps étrangers, et le libérer progressivement à des doses physiologiques.

Ces avancées de la biologie permettent d'entrevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques en orthopédie. Les premiers résultats sont encourageants et suggèrent que ces techniques ont un réel intérêt. Toutefois, la production des cellules à réimplanter reste fastidieuse et les matrices permettant la transplantation des cellules et la libération contrôlée des facteurs de croissance devront être améliorées. Enfin, ces stratégies thérapeutiques sont en concurrence avec d'autres méthodes, dont l'utilisation d'autogreffes. Chacune de ces techniques a probablement sa place dans l'arsenal du chirurgien, et des études cliniques rigoureuses devront déterminer leurs indications thérapeutiques respectives.

Hervé PETITE est responsable du Groupe ingénierie tissulaire du Laboratoire de recherches orthopédiques UMR-CNRS 7052, de la Faculté de médecine Lariboisière-Saint-Louis, à Paris.

X. CHEVALIER et Marie-Thérèse CORVOL, *la greffe autologue de chondrocytes. Limites et perspectives*, in *Le courrier de la transplantation*, à paraître.

H. PETITE et al., *Tissue engineered Bone Regeneration*, in *Nature Biotechnology*, vol. 18, sept. 2000.

Principles of tissue engineering, sous la direction de R. Lanza, R. Langer et W. Chick, éditions R.G. Landes, Georgetown, Texas, 1997.