

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS

Soutenu devant le Jury interrégional

le Jeudi 21 Décembre 2006

par Mr **Johann CLOUET**

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 06 Mai 1987 tient lieu de :

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Le cartilage articulaire : de la physiopathologie à
l'ingénierie tissulaire.**

Président : M. Gaël GRIMANDI, Pharmacien, Chef de Service

Membres du jury : M. François GOUIN, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Chef de Service – Service Orthopédie

M. Jérôme GUICHEUX, Chargé de Recherche, INSERM U791
(Directeur de Thèse)

M. Pascal LE CORRE, Professeur, Pharmacie

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	8
<i>Partie I : Le cartilage articulaire</i>	11
1. Généralités	12
2. Les composants du cartilage articulaire	14
2.1. Les chondrocytes	14
2.2. La matrice extra cellulaire du cartilage (MEC)	15
2.2.1. Généralités	15
2.2.2. Protéoglycanes (PG)	16
2.2.3. Collagènes	18
2.3. Autres constituants et récepteurs	22
3. Organisation histologique du cartilage articulaire	24
4. L'espace péricellulaire	26
5. La membrane synoviale et le liquide synovial	27
6. Chondrogenèse	27
6.1. Condensation des cellules mésenchymateuses	28
6.2. Phase de différenciation en chondrocytes	29
6.3. Phase de prolifération	30
6.4. Phase d'hypertrophie chondrocytaire	30
6.5. Ossification endochondrale	31

Partie II : Les pertes de substance et les pathologies dégénératives arthrosiques	33
1. Généralités	34
2. Epidémiologie	36
3. Signes cliniques	37
4. Diagnostic	38
5. Classifications des lésions arthrosiques	39
5.1. Classification SFA	41
5.2. Classification ICRS	41
5.3. Utilisation de ces classifications et scores	42
6. Facteurs de risque	43
6.1. Facteurs de risque systémiques	43
6.2. Facteurs de risque mécaniques	44
7. Physiopathogénie, physiopathologie	45
7.1. Au niveau macroscopique et cellulaire	45
7.2. Au niveau moléculaire	46
8. Traitements	50
8.1. Règles hygiéno-diététiques	50
8.2. Traitements médicamenteux de l'arthrose	50
8.2.1. Généralités	51
8.2.2. Traitements d'action rapide	51
8.2.3. Traitements d'action lente	53
8.2.4. Analgésiques topiques	57
8.2.5. « Guidelines » de la prise en charge des douleurs arthrosiques	57
8.2.6. L'avenir	58

8.3.	Traitements chirurgicaux conventionnels des pertes de substance chondrale et de la gonarthrose	60
8.3.1.	Interventions thérapeutiques sans agents biologiques « actifs »	60
8.3.2.	Interventions thérapeutiques extensives	64
8.3.3.	Techniques de greffes	66
Partie III : L'ingénierie tissulaire du cartilage		80
1.	Généralités	81
2.	Les matrices utilisées	82
2.1.	Caractéristiques indispensables des matrices	82
2.2.	Matrices protéiques	83
2.2.1.	Collagène	83
2.2.2.	Fibrine	84
2.3.	Matrices polysaccharidiques	84
2.3.1.	Acide polylactique et polyglycolique	84
2.3.2.	Acide hyaluronique	85
2.3.3.	Agarose	85
2.3.4.	Alginate	86
2.3.5.	Chitosane	86
2.3.6.	Cellulose	87
2.4.	Polymères « artificiels »	87
2.4.1.	Dacron [®] et Téflon [®]	87
2.4.2.	Fibres de carbone	87
2.4.3.	Autres matrices « artificielles »	88
2.5.	Les hydrogels	90

3. Les cellules	91
3.1.1. Les chondrocytes	91
3.1.2. Les cellules souches mésenchymateuses	92
4. Modes de culture et conditions de culture	93
4.1. Modes de culture cellulaire	93
4.2. Les morphogènes : facteurs de croissance et hormones	95
4.3. Sérum de veau fœtal et problématique clinique future	97
4.4. Bioréacteurs	98
5. Place de la thérapie génique	99
6. Aspect réglementaire	101
7. Concept nantais : hydrogel de cellulose, CSM du tissu adipeux	101
<i>Conclusion</i>	<i>106</i>
<i>Bibliographie</i>	<i>121</i>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

FIGURE 1 : TOPOGRAPHIE DES CARTILAGES CHEZ L'HOMME	13
FIGURE 2 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA COMPOSITION MOLECULAIRE DU CARTILAGE ARTICULAIRE	14
FIGURE 3 : LES MOTIFS DISACCHARIDIQUES DES GLYCOSAMINOGLYCANES.	17
FIGURE 4 : STRUCTURE DES FIBRES DE COLLAGENE.	19
FIGURE 5 : STRUCTURE MOLECULAIRE DES COLLAGENES	20
FIGURE 6 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ORGANISATION DES FIBRILLES DE COLLAGENES DANS LE CARTILAGE	21
FIGURE 7 : ORGANISATION HISTOLOGIQUE DU CARTILAGE ARTICULAIRE ADULTE	24
FIGURE 8 : LE CHONDRONE	26
FIGURE 9 : LES DIFFERENTES ETAPES DE L'OSSIFICATION ENDOCHONDRALE ET LES DIFFERENTS SIGNAUX CELLULAIRES MIS EN JEU	29
FIGURE 10 : SCHEMA D'UNE ARTICULATION SAIN (GAUCHE) ET PATHOLOGIQUE (DROITE)	36
FIGURE 11 : GRADES DES LESIONS CARTILAGINEUSES SELON L'INTERNATIONAL CARTILAGE REPAIR SOCIETY (ICRS)	42
FIGURE 12 : ILLUSTRATIONS DES VARIATIONS AXIALES DES ARTICULATIONS.	44
FIGURE 13 : RUPTURE DE L'EQUILIBRE ANABOLISME/CATABOLISME	47
FIGURE 14 : CERCLE VICIEUX CARTILAGINOSYNOVIAL	49
FIGURE 15 : CHRONOLOGIE DE TRAITEMENT	57
FIGURE 16 : TECHNIQUE D'OSTEOTOMIE ET EVOLUTION A 18 MOIS	64
FIGURE 17 : TECHNIQUE DE MOSAÏCPLASTIE	71
FIGURE 18 : TECHNIQUE DE BRITTBURG	73
FIGURE 19 : MODES DE CULTURE CELLULAIRE ET DIFFERENCIATION	94

FIGURE 20 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT D'UN BIOREACTEUR _____	98
FIGURE 21 : STRUCTURE SCHEMATIQUE ET ASPECT MACROSCOPIQUE DE L'HYDROGEL. _____	102
FIGURE 22 : VALIDATION FONCTIONNELLE DU COUPLE MATRICE-CELLULES. _____	103
FIGURE 23 : IMPLANTATION DU COUPLE MATRICE-CELLULES CHEZ LE LAPIN AU NIVEAU DE LESIONS DU CONDYLE FEMORAL. _____	104

TABLEAUX

TABLEAU 1 : LES DIFFERENTS TYPES DE CARTILAGE CHEZ L'HOMME ADULTE. _____	13
TABLEAU 2 : OPPOSITION ARTHRITE – ARTHROSE. _____	37
TABLEAU 3 : BIOMARQUEURS CANDIDATS DE L'ARTHROSE _____	39
TABLEAU 4 : CLASSIFICATIONS ARTHROSCOPIQUES DES LESIONS ARTHROSQUES _____	40
TABLEAU 5 : TRAITEMENTS D'ACTION LENTE ADMINISTRES PAR VOIE ORALE COMMERCIALISES EN FRANCE _____	54
TABLEAU 6 : DISPOSITIFS MEDICAUX A BASE D'ACIDE HYALURONIQUE COMMERCIALISES EN FRANCE ET INDIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES GONARTHROSES _____	56
TABLEAU 7 : TECHNIQUE DE MOSAÏCPLASTIE : RESULTATS DES ETUDES CLINIQUES. _____	70
TABLEAU 8 : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DEUX APPROCHES D'INGENIERIE TISSULAIRE DU CARTILAGE. _____	81
TABLEAU 9 : LES TROIS GRANDES CATEGORIES DE MATRICES UTILISEES EN ITC. _____	82
TABLEAU 10 : CRITERES D'ELIGIBILITE DES MATRICES POUR UNE UTILISATION EN ITC _____	83
TABLEAU 11 : MATRICES FORMANT DES HYDROGELS _____	90

ANNEXES

Annexe I : Différents collagènes _____ 109

Annexe II : Collagénopathies _____ 111

Annexe III : Associations observées des différentes sous-unités alfa et bêta des intégrines 113

Annexe IV : Traitements médicamenteux d'action rapide commercialisés en France _____ 114

Annexe V : Analgésiques topiques _____ 116

Annexe VI : Futurs analgésiques ? _____ 117

Annexe VII : DMOADs en cours de développement _____ 118

Annexe VIII : Mode opératoire de synthèse de l'hydrogel _____ 120

Introduction

Les désordres affectant le cartilage articulaire, qu'ils s'agissent de pertes de substances chondrales ou de pathologies dégénératives comme l'arthrose, représentent aujourd'hui une des causes majeures d'invalidité de l'adulte et sont à l'origine d'une diminution de la qualité de vie des personnes touchées au même titre que les maladies cardio-vasculaires. L'avascularisation du cartilage constitue la raison majeure à l'absence de réparation spontanée des lésions du cartilage. La douleur constitue le signe clinique majeur présent chez la plupart des patients les conduisant à consulter un médecin. L'arthrose représente ainsi un problème de santé publique. Dès 1999, le secrétaire général des Nations-Unies, Kofi Annan, signa une déclaration annonçant le développement au cours de la décennie 2000-2010 de programmes pour le traitement et la prévention des désordres musculo-squelettiques en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

« There are effective ways to prevent and treat these disabling disorders, but we must act now. Joint diseases, back complaints, osteoporosis and limb trauma resulting from accidents have an enormous impact on individuals and societies, and on healthcare services and economies » (Kofi Annan, november 30, 1999, ONU).

De nombreuses questions restent aujourd'hui en suspens en particulier dans la compréhension de la physiopathologie de l'arthrose. Il n'est pas étonnant alors que les traitements, qu'ils soient pharmacologiques ou chirurgicaux, soient pour la plupart toujours imparfaits malgré de nombreuses avancées.

Le début de cette décennie a également vu le développement de l'ingénierie tissulaire du cartilage, dont la technique de Brittberg, basée sur la greffe de chondrocytes autologues, est considérée comme la technique pionnière. Cette nouvelle technologie, fondée sur l'association de la triade matrice, cellules, facteurs de croissance, rencontre aujourd'hui divers succès essentiellement dans le traitement des pertes de substance chondrale avec d'éventuelles retombées futures dans le traitement de l'arthrose.

Ce travail présente une revue des connaissances sur la structure du cartilage articulaire et la physiopathologie des pertes de substances chondrales et de l'arthrose. Il permet également de recenser les différents traitements pharmacologiques et chirurgicaux tout en les positionnant respectivement au sein de l'arsenal thérapeutique. Il s'agit également d'un inventaire des principes de l'ingénierie tissulaire du cartilage, de ses développements actuels et futurs, illustré par l'exemple du concept développé au sein de l'unité INSERM U791 de Nantes.

Partie I : Le cartilage articulaire

D'un point de vue macroscopique, le cartilage apparaît de structure simple mais l'analyse microscopique offre une vision beaucoup plus complexe. La présentation des caractéristiques du cartilage « normal » est indispensable à la compréhension des origines des lésions cartilagineuses, de leur évolution et de leurs possibles traitements.

1. Généralités

Le cartilage est un tissu conjonctif de soutien, non-vascularisé, non-innervé, résistant et élastique. Il se nourrit par diffusion à partir du liquide synovial.

Les articulations, les côtes, le sternum, le nez et l'oreille en sont les principales localisations.

Sa fonction principale est de protéger l'os sous-jacent contre les agressions biomécaniques et traumatiques de la mobilité et de la locomotion, d'assurer la répartition des chocs et le glissement des surfaces articulaires (Mazières B, 2002).

Le cartilage contient un seul type cellulaire : le chondrocyte, qui assure la synthèse et le renouvellement de la matrice extra-cellulaire (MEC), composée principalement de collagènes et de protéoglycanes (PG).

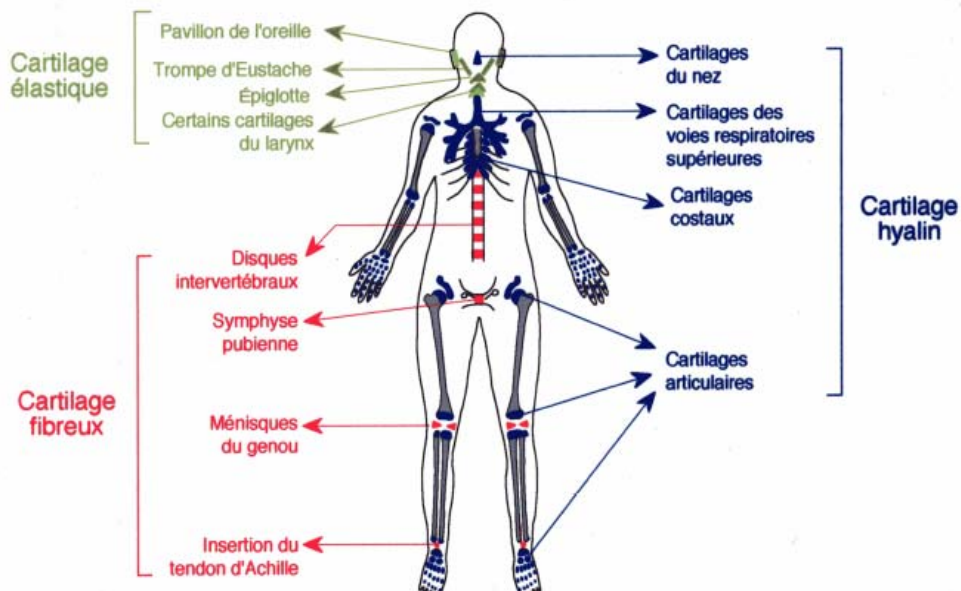
Trois types de cartilage peuvent être distingués chez l'homme adulte, selon la composition de la MEC (Tableau 1) et leur localisation (Figure 1).

Le sujet de notre travail s'intéresse essentiellement au cartilage hyalin ou articulaire. Le fibrocartilage et le cartilage élastique ne seront pas évoqués.

TABLEAU 1 : LES DIFFERENTS TYPES DE CARTILAGE CHEZ L'HOMME ADULTE.

Type de cartilage	Constitution	Rôles
Cartilage hyalin	MEC importante riche en collagènes de type II, IX, XI et en protéoglycanes (PG). Cette matrice est produite par un nombre relativement restreint de chondrocytes. Présence d'un périchondre (cellules progénitrices).	Support.
Fibrocartilage	Structure intermédiaire entre un tissu conjonctif classique et un cartilage hyalin. Très riche en fibres de collagènes. Ces fibres permettent une bonne résistance aux tractions et aux compressions. Pas de périchondre.	Support, résistance à la pression.
Cartilage élastique	Structure fibreuse élastique (composition de la MEC riche en élastine). Présence d'un périchondre (cellules progénitrices).	Support flexible.

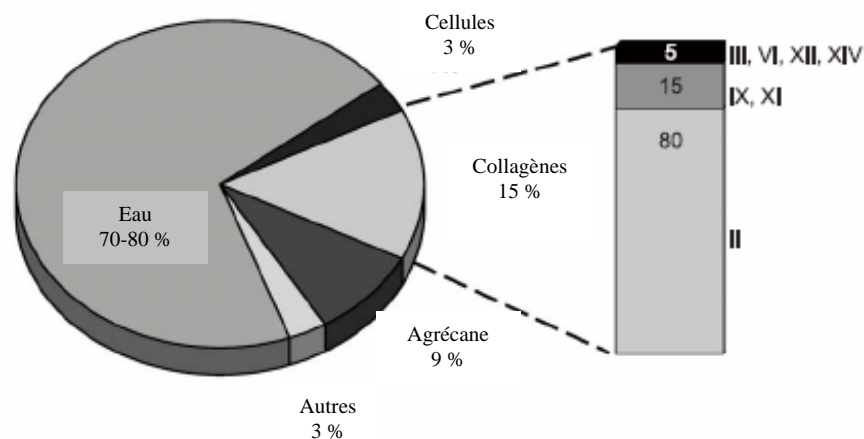
FIGURE 1 : TOPOGRAPHIE DES CARTILAGES CHEZ L'HOMME (Clément-Bouheddi, 2005).



2. Les composants du cartilage articulaire

La figure 2 constitue une représentation schématique de la composition moléculaire du cartilage articulaire (Aigner *et al*, 2003).

FIGURE 2 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA COMPOSITION MOLECULAIRE DU CARTILAGE ARTICULAIRE (Aigner & Stove, 2003).



2.1. Les chondrocytes

Le chondrocyte est le seul type cellulaire rencontré dans le cartilage articulaire et constitue une cellule hautement spécialisée (Archer & Francis-West, 2003).

Leur aspect microscopique et leur taux de distribution varient selon leur localisation dans les différentes couches du cartilage.

L'ensemble des chondrocytes n'occupe que le dixième du volume total du cartilage.

Il semble exister un nombre fixe de chondrocytes qui décroît à partir de 20 ans chez l'homme. De plus, la densité cellulaire varie en fonction de l'individu et, pour un même individu, du type d'articulation considéré (Clément-Bouheddi, 2005).

Les chondrocytes présentent un faible taux de renouvellement cellulaire.

Ils maintiennent la stabilité de la MEC en synthétisant à la fois les molécules qui la composent et les enzymes susceptibles de la dégrader.

Les nutriments nécessaires à son métabolisme et les déchets générés diffusent à travers la MEC.

La glycolyse anaérobie est la voie métabolique majoritairement utilisée par le chondrocyte en réponse aux conditions hypoxiques liées à l'absence de vascularisation du cartilage (taux

d'oxygène de 10% à la surface du cartilage et de moins de 1% dans les couches profondes) (Archer & Francis-West, 2003, Muir, 1995). Durant cette hypoxie physiologique l'HIF-1a (Hypoxia Inducible Factor-1a) permet de maintenir l'homéostasie au sein des chondrocytes (Goldring, 2006).

Parallèlement à cette voie métabolique, ils consomment une quantité importante de glucose qu'ils convertissent en glucosamine afin de synthétiser les PG (Clément-Bouheddi, 2005).

2.2. La matrice extra cellulaire du cartilage (MEC)

2.2.1. Généralités

La MEC désigne l'ensemble des macromolécules extracellulaires du tissu conjonctif. Elle est constituée de glycoprotéines (collagène, lubricine, fibronectine, laminine) et de protéines (élastine), ainsi que de glycosaminoglycanes (GAG), mais son principal composant est l'eau. Cette eau est retenue grâce au pouvoir hydrophile des GAG. L'ensemble forme un gel hydraté baignant les cellules.

Cette composition rend compte des propriétés mécaniques du cartilage articulaire qui a la possibilité de transmettre, d'amortir et de distribuer des charges grâce à une pression osmotique élevée. La MEC assure également le glissement des pièces osseuses entre elles avec un coefficient de friction très bas. Ce pouvoir de glissement provient du film d'acide hyaluronique synthétisé par les synoviocytes de la membrane synoviale qui tapisse la surface du cartilage. La lubricine, autre glycoprotéine, contribue également à la protection des surfaces du cartilage face aux frottements et contribue également à inhiber la croissance des cellules de la synovie (Rhee *et al.*, 2005, Schaefer *et al.*, 2004).

Le renouvellement matriciel est constant mais extrêmement lent : 1 000 jours pour les PG et 200 ans pour le collagène. Le renouvellement du collagène II est encore plus lent et des variations de sa synthèse ne sont observées que chez le sujet jeune. Chez l'adulte, il semble même exister une diminution de la synthèse de collagène avec l'âge au profit de sa dégradation (HAS, 2005).

2.2.2. Protéoglycanes (PG)

Les PG sont composés d'une protéine axiale ou porteuse (« core protéin ») et d'une ou plusieurs chaînes de GAG.

Il n'existe que quelques types de structures de GAG (Yanagishita, 1993). Ce sont des polysaccharides composés d'une répétition de disaccharides contenant un sucre aminé (hexosamine) et un sucre de type hexuronique (ou galactose dans le cas du sulfate de kératane) (Roughley & Lee, 1994). Ces polysaccharides sont non-branchés et chargés négativement par le groupement carboxylique ou par le groupement sulfate qui repousse les charges négatives environnantes et attire les cations. Il existe 5 types de chaînes de GAG : le sulfate de chondroïtine (CS), le sulfate de dermatane (DS), le sulfate d'héparane (HS), le sulfate de kératane (KS) et l'acide hyaluronique (HA) (Figure 3). A noter que l'acide hyaluronique est le seul GAG qui ne possède pas de groupement sulfate (SO_4^{2-}) et n'est pas lié à une chaîne protéique.

Tous ces GAG sont retrouvés dans le cartilage en concentration variable en fonction de la zone du cartilage considérée.

Deux classes de PG peuvent être distinguées selon la taille des agrégats qu'ils peuvent former (Redini, 2001) :

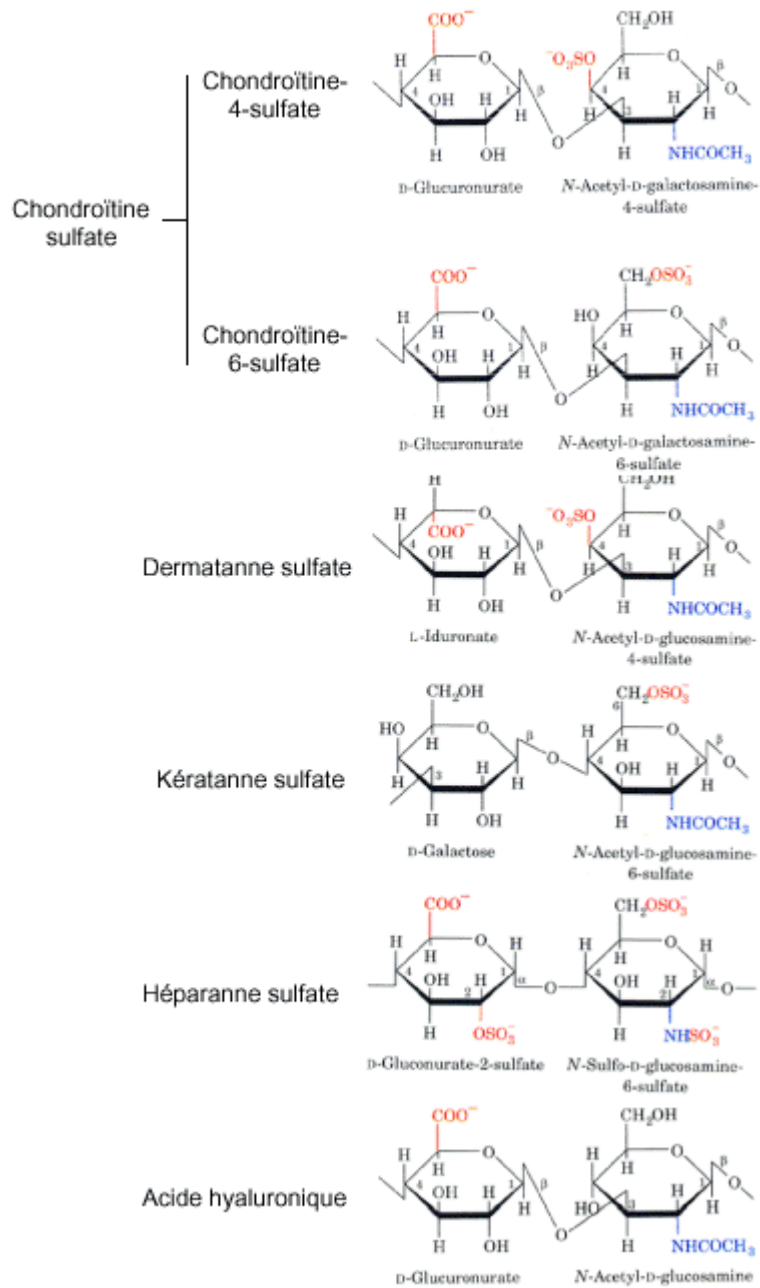
- PG formant de larges agrégats (l'agrécan) ;
- PG formant de petits agrégats (décorine, biglycan, fibromoduline).

2.2.2.1. PG formant de larges agrégats : l'agrécan

L'agrécan constitue 90% des PG du cartilage. Il est composé d'une protéine axiale de 220 kDa (core protéine) sur laquelle sont fixés de façon covalente une centaine de CS et une trentaine de KS (masse totale environ 2200 kDa).

Il se lie avec HA de façon non-covalente (liaison ionique) au niveau de sa région NH₂-terminale. Cette interaction est stabilisée par une protéine de liaison. Plus de 300 molécules d'agrécanes peuvent s'associer autour d'un squelette d'HA et constituer un ensemble pouvant atteindre 10 micromètres (Buckwalter *et al.*, 1985) et créant de larges domaines hydrodynamiques entre les fibres de collagène. Du fait de leur taille, ces protéoglycanes sont retenus dans la MEC au cours des déformations subies par le cartilage.

FIGURE 3 : LES MOTIFS DISACCHARIDIQUES DES GLYCOSAMINOGLYCANES.



Le cartilage contient aussi de larges protéoglycans non-agrégés qui ressemblent en structure et en composition à l'agrécane. Ces molécules représentent moins de 10% de la masse de protéoglycans et pourraient correspondre à de l'agrécane dégradé (Buckwalter *et al.*, 1994).

2.2.2.2. PG formant de petits agrégats : décorine, biglycan, fibromoduline

Ces protéoglycanes ne représentent que 3% environ du tissu cartilagineux. Généralement, ils ne sont pas spécifiques du cartilage mais participent à la formation de la MEC. Parmi eux, la décorine, le biglycan et la fibromoduline interagissent avec les fibres de collagène (Roughley *et al.*, 1994).

Au niveau structural la décorine est constituée d'une chaîne de DS et la biglycan d'une double chaîne de DS. La fibromoduline présente plus de 2 chaînes de DS.

La décorine et la fibromoduline ont été décrites comme régulant le diamètre des fibrilles de collagène durant la fibrillogenèse par interaction avec le collagène de type II (Font *et al.*, 1998). De plus, la décorine comporte un site de liaison spécifique avec un facteur de croissance : le TGF- β (Transforming Growth Factor β) et ainsi pourrait agir sur le métabolisme et la prolifération des chondrocytes (Yamaguchi *et al.*, 1990).

Le rôle du biglycan n'est pas très bien connu. Il est principalement localisé dans la région péri-cellulaire des chondrocytes et peut interagir avec le collagène de type VI (Roughley & Lee, 1994). D'un point de vue général, ces molécules se lient aux autres macromolécules et influencent probablement l'organisation de la MEC et la fonction des chondrocytes, les petits PG pouvant influencer l'activité des cytokines dans le cartilage (Hildebrand *et al.*, 1994).

2.2.3. Collagènes

2.2.3.1. Généralités

Le terme collagène désigne l'ensemble des protéines qui forment une triple hélice caractéristique de 3 chaînes polypeptidiques α . La structure des fibres de collagène est présentée sur la figure 4.

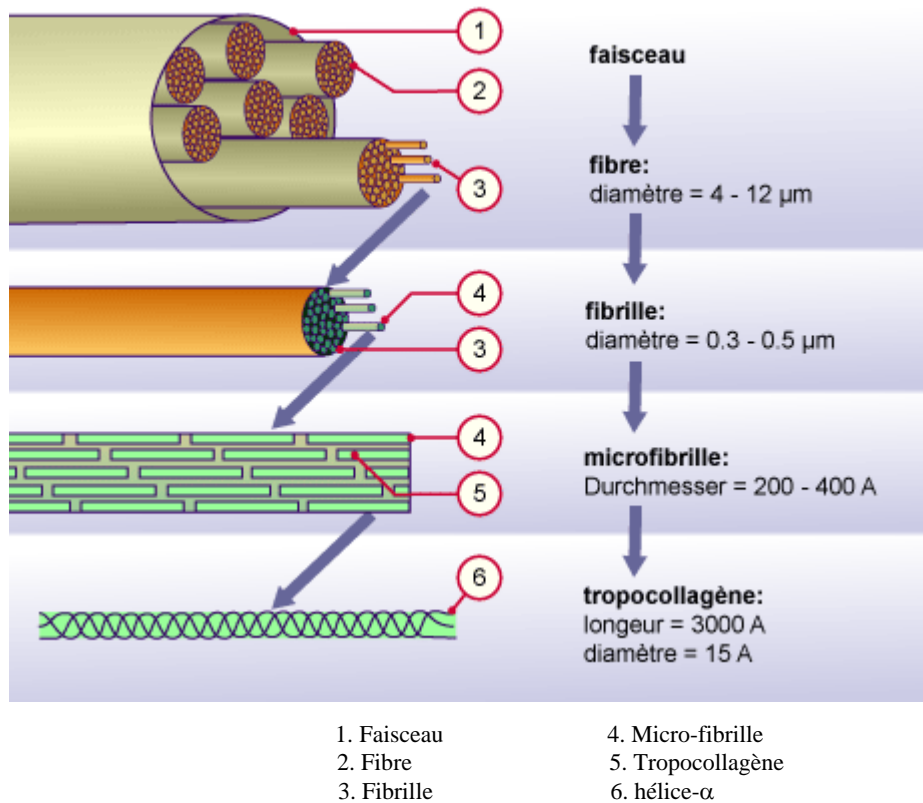
Les collagènes sont présents dans tout l'organisme et 21 types différents ont été identifiés (Annexe I).

On dénombre 35 gènes codant pour les chaînes polypeptidiques constituant les 21 types de collagènes. Ces chaînes se combinent soit avec elle-même pour former un homotrimère soit avec au moins une chaîne différente pour former un hétérotrimère.

Les chaînes α présentent la séquence répétitive Gly-X-Y. Dans 30% des cas, X est une proline et Y une hydroxyproline. Cette structure primaire a pour conséquence la formation d'une hélice gauche de type polyproline. L'association avec deux autres

chaînes conduit à la formation d'une superhélice droite. Cette structure dans sa forme native est extrêmement résistante à la protéolyse, sauf en présence de collagénases (enzymes de la famille des métalloprotéinases).

FIGURE 4 : STRUCTURE DES FIBRES DE COLLAGENE.



Les collagènes sont sécrétés sous la forme de procollagènes. Les extrémités aminés et carboxyliques terminales de ces procollagènes présentent des domaines appelés propeptides. Ces domaines sont clivés par des protéases spécifiques lors de la sécrétion des collagènes afin de pouvoir former les fibrilles de collagènes. Après l'élimination des propeptides restent de courtes extensions non-collagéniques aux extrémités des collagènes. Ce sont les télépeptides composés de 10 à 15 acides aminés. Ces domaines sont aussi les principaux sites antigéniques des collagènes. Contrairement aux portions hélicoïdales, les domaines non-collagéniques et les chaînes α dénaturées sont sensibles à la dégradation par un ensemble varié d'enzymes (par exemple pepsine ou trypsine).

Le collagène est inextensible et présente une résistance importante aux forces de traction qui peuvent être appliquées sur le cartilage.

Les collagènes peuvent être classés en fonction de leur structure quaternaire (Figure 5).

2.2.3.2. Les collagènes du cartilage articulaire

Sept collagènes (I, II, III, VI, IX, X, XI) ont été identifiés dans le cartilage articulaire. Le collagène de type II est la protéine collagénique la plus abondante trouvée dans le cartilage (80 à 85%). Les collagènes de type IX et XI constituent respectivement 3 et 10% du contenu en collagène (Cremer *et al.*, 1998).

Le collagène de type II forme la structure de base des fibrilles hétéropolymériques du cartilage. Les fibrilles de collagène s'organisent en un réseau tridimensionnel schématisé sur la figure 6. Le collagène de type XI est principalement localisé à l'intérieur des fibrilles où il est lié de façon covalente au collagène de type II *via* des réticulations faisant intervenir des hydroxylysines. Dans les fibrilles de petit diamètre, la proportion de collagène de type XI est plus importante que dans celles ayant un plus gros diamètre. Ces deux collagènes interviennent donc dans l'organisation tridimensionnelle des fibrilles et en régulent probablement le diamètre. Le collagène de type IX est localisé à l'extérieur des fibrilles : le domaine globulaire NC4 et la région hélicoïdale COL3 contiguë sont orientés à l'extérieur des fibrilles et interagissent avec d'autres molécules de l'espace périfibrillaire. Des réticulations lient les chaînes de collagène de type IX avec les télopeptides des collagènes de types II et XI ainsi qu'avec d'autres chaînes de collagène de type IX (Diab *et al.*, 1996). Les fonctions du collagène de type IX ne sont pas connues. Il pourrait jouer un rôle dans l'espacement de fibrilles, la liaison entre fibrilles et l'interaction avec les PG.

Le collagène de type VI est retrouvé à la surface du cartilage et dans l'espace péricellulaire. Il pourrait intervenir dans l'adhérence des chondrocytes à la MEC (Marcelino & McDevitt, 1995). Ce collagène de type VI ne paraît pas lié de façon covalente avec d'autres collagènes.

Le collagène de type X est un homotrimère plus court que les collagènes de type II et XI. Il est particulièrement abondant dans la zone calcifiée du cartilage qui se trouve en contact avec la plaque osseuse sous-chondrale, où les chondrocytes sont hypertrophiques (Schmid *et al.*, 1990). Il forme un tapis autour de ces chondrocytes. A noter qu'il a été observé de petites quantités de collagène de type X dans la zone de surface de cartilage adulte normal (Robins, 1988).

FIGURE 5 : STRUCTURE MOLECULAIRE DES COLLAGENES
(van der Rest & Garrone, 1991).

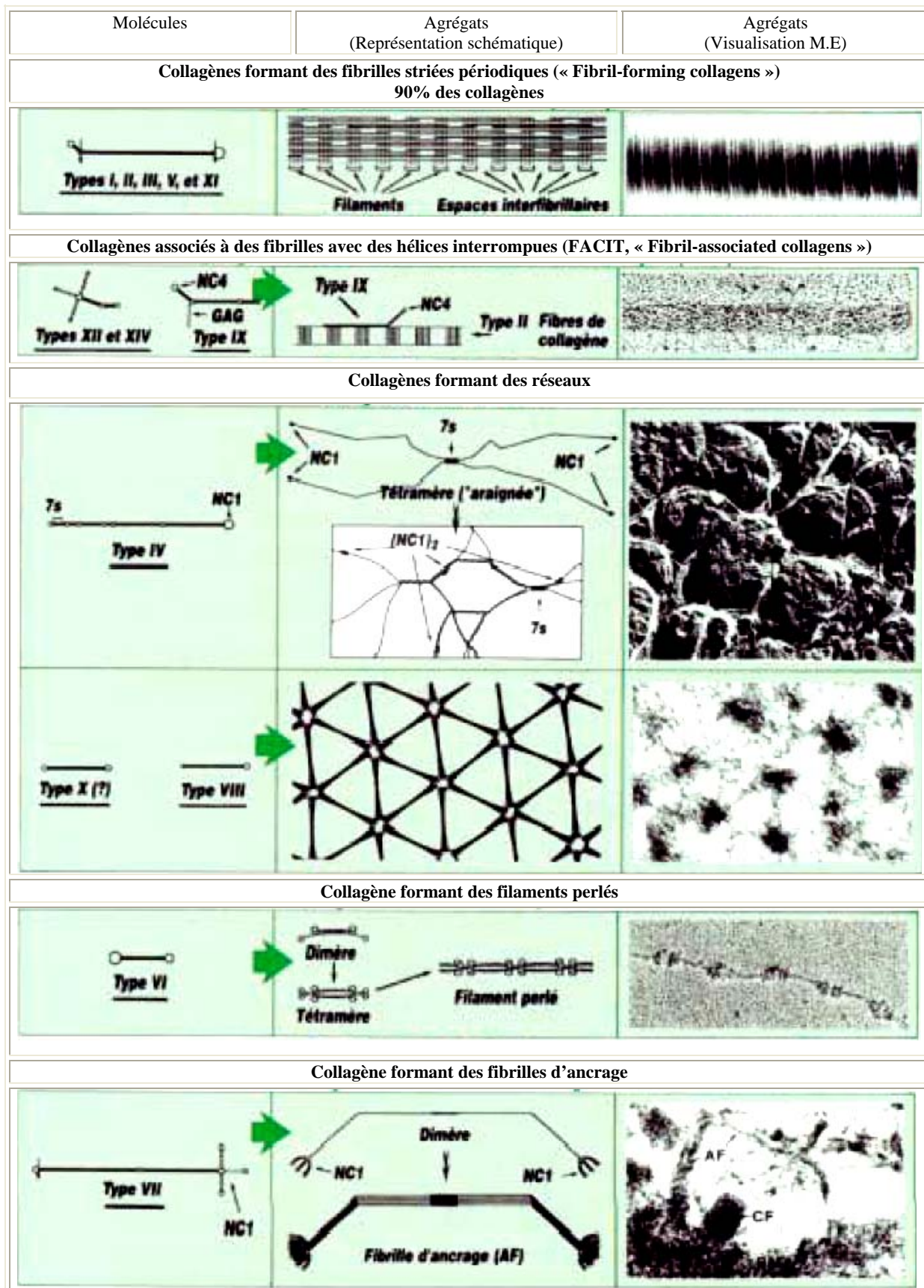
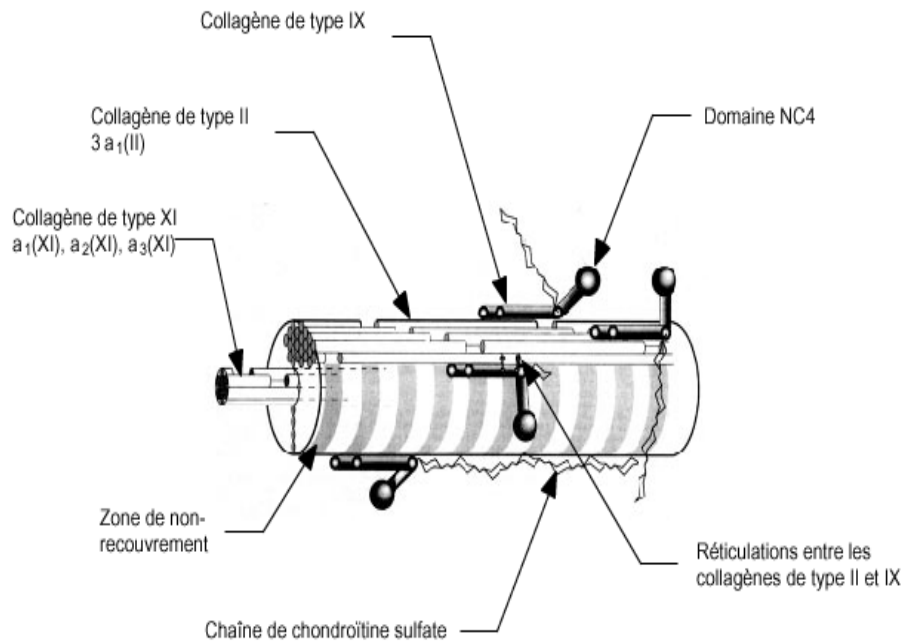


FIGURE 6 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ORGANISATION DES FIBRILLES DE COLLAGENES DANS LE CARTILAGE (Bruckner & van der Rest, 1994).



2.2.3.3. Pathologies du collagène

Les maladies héréditaires du collagène (collagénopathies) regroupent les maladies par mutation d'un des gènes codant le collagène. Elles touchent toutes les localisations et les manifestations principales sont : des anomalies osseuses, articulaires, cutanées, vasculaires, de la taille ou du visage. Elles sont résumées dans l'annexe II.

2.3. Autres constituants et récepteurs

Les protéines non-collagéniques du cartilage ont été moins étudiées que les collagènes. Les protéines actuellement décrites appartiennent à la famille des protéines d'adhérence comprenant, entre autres, la COMP (Cartilage Oligo Matrix Protein) qui a valeur de marqueur du renouvellement et de la dégénérescence de la MEC, la taline, la vinculine, la trombospondine, la tétranectine, la ténascine et la fibronectine (Buckwalter & Mankin, 1998). Dans un cartilage normal, la synthèse de ces protéines est modeste mais peut considérablement augmenter dans diverses situations pathologiques. Ces protéines jouent un rôle important dans les interactions entre les chondrocytes et la MEC et donc sur les phénomènes d'adhésion et de migration des chondrocytes.

Les chondrocytes expriment des molécules transmembranaires qui fonctionnent comme des récepteurs pour les molécules de la MEC (Ishida *et al.*, 1997, Knudson *et al.*, 2000, Reid *et al.*, 2000). Parmi celles-ci peuvent être distinguées :

- Les intégrines :

Elles constituent la plus grande famille des récepteurs d'adhésion. Leur expression est très étendue puisqu'on les retrouve à la surface de toutes les cellules eucaryotes (Hynes, 1992). Ce sont des glycoprotéines transmembranaires hétérodimériques, composées (contrairement aux autres récepteurs) d'une chaîne α et d'une chaîne β liées de manière non-covalente. C'est l'association d'une unité α et d'une unité β qui apporte la spécificité de reconnaissance de ce récepteur (Kuhn & Eble, 1994). Dans le génome humain, 27 gènes ont été identifiés qui codent pour 19 sous-unités α et 8 sous-unités β différentes. Les sous-unités α et β s'associent entre-elles pour former au moins 25 hétérodimères $\alpha\beta$ différents (Fullard, 2004, Humphries, 2000, Shimaoka *et al.*, 2002) reportés en annexe III.

Les trois premières sous-unités découvertes, β_1 , β_2 et β_3 , ont permis de définir trois sous-groupes d'intégrines dont le sous-groupe VLA (Very Late Antigen ; nommé d'après l'expression tardive à la surface de lymphocytes T après stimulation antigénique) composé par les intégrines β_1 (Hemler *et al.*, 1987). Ce sous-groupe regroupe différents récepteurs dont ceux pour les collagènes ($\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$ et $\alpha_9\beta_1$).

Ces intégrines se comportent comme des mécanorécepteurs. Ainsi des *stimuli* de type pression, étirement, mouvement se traduisent par une déformation physique du récepteur. Il est possible de faire l'hypothèse que les cellules ne « perçoivent » pas les efforts des articulations de la même façon si les intégrines présentes à la surface cellulaire ne reconnaissent pas les mêmes protéines de la matrice (Millward-Sadler & Salter, 2004).

- Les annexines :

Parmi ces annexines, l'annexine V (= anchorin CII) constitue un récepteur du collagène de type II et X. Ce récepteur est principalement retrouvé au niveau de la zone superficielle du cartilage mais son rôle n'est pas totalement élucidé (von der Mark & Mollenhauer, 1997). Il jouerait un rôle important dans le phénomène d'apoptose (Reid *et al.*, 2000).

- Le récepteur CD44 :

Il s'agit d'un récepteur de l'acide hyaluronique. Il joue un rôle essentiel pour l'homéostasie du cartilage puisque le blocage de ce récepteur a pour conséquence une dégradation de la matrice extra-cellulaire (Ishida *et al.*, 1997).

3. Organisation histologique du cartilage articulaire

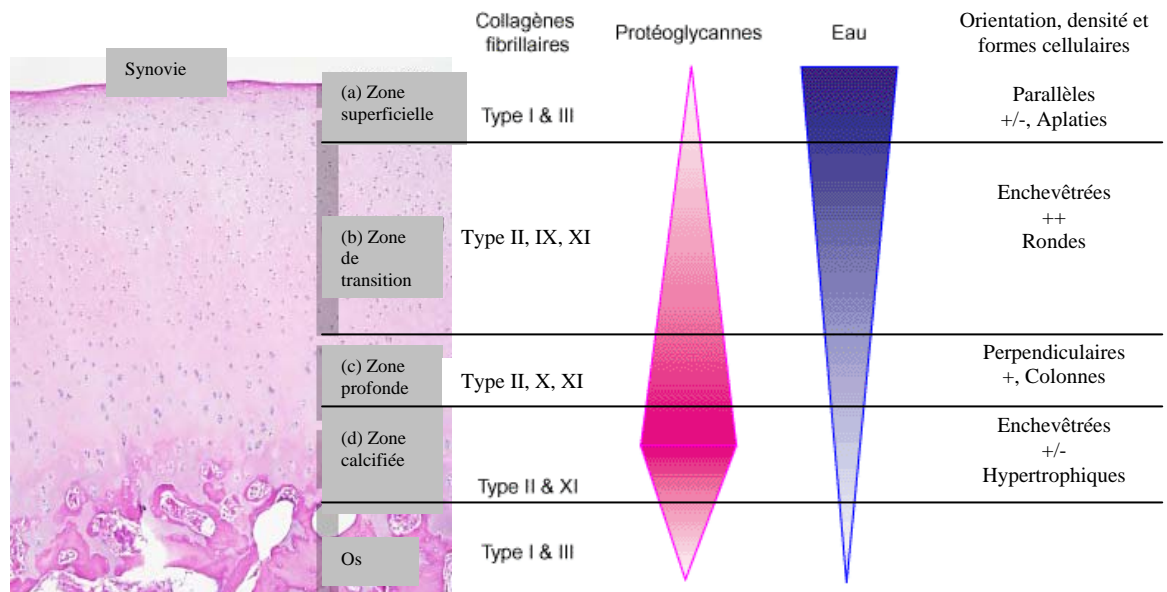
Le cartilage articulaire « normal » est blanc, brillant et légèrement translucide.

Il présente un indice de réfraction important dont l'origine est sa richesse en PG. Le tissu apparaît vitreux, comme dépourvu de fibres de collagènes, ce qui n'est pas le cas, d'où le terme de hyalin (du grec *hualos* : verre).

L'épaisseur varie selon la localisation anatomique. Elle est, chez l'homme de 6 à 7 mm pour un genou et 2 à 4 mm pour une hanche.

Les chondrocytes ainsi que les collagènes, les PG et d'autres protéines sont organisés dans un ordre défini. Quatre couches sont décrites (en microscopie optique) dans le cartilage articulaire adulte selon le type et l'orientation des fibres de collagène, la **quantité de PG** et **d'eau** ainsi que la forme et l'activité des chondrocytes (Figure 7).

FIGURE 7 : ORGANISATION HISTOLOGIQUE DU CARTILAGE ARTICULAIRE ADULTE (Clément-Bouheddi, 2005).



- (a) - La zone superficielle : elle est en contact avec le liquide synovial et sert de surface de glissement. Elle représente environ 5 à 10% de la hauteur totale du cartilage. Cette zone est séparée en deux couches :
- (1) la zone en contact avec le liquide synovial composée d'un film de microfibrilles de collagènes avec peu de PG et aucune cellule ;
 - (2) une zone plus profonde contenant des chondrocytes, en nombre limité, plats et ellipsoïdaux, disposés parallèlement à la surface articulaire. Ils synthétisent une plus forte quantité de collagène et une plus faible quantité de PG que les chondrocytes des autres zones. Les concentrations en fibronectine et en eau sont plus élevées dans cette zone et les chondrocytes y synthétisent du collagène de type I et III. Les fibrilles de collagène sont orientées parallèlement à la surface articulaire ce qui contribue fortement aux propriétés mécaniques du tissu en apportant une plus grande résistance aux tensions et aux pressions que dans les zones plus profondes. La zone superficielle protège le cartilage sous-jacent des forces de déchirement générées lors de l'activité articulaire (Roth & Mow, 1980).
- (b) - La zone de transition : elle constitue la deuxième couche du cartilage. Elle est formée de fibres de collagènes de type II, IX et XI qui s'entrecroisent obliquement en un réseau non-orienté moins dense que celui de la surface articulaire. L'épaisseur de cette zone représente environ 40 à 45% de l'épaisseur totale du cartilage. La quantité d'eau est plus faible que dans la zone superficielle. Les chondrocytes, de morphologie ronde, prennent l'aspect de cellules actives avec une activité métabolique importante : noyau de taille importante, réticulum endoplasmique abondant, richesse en lysosomes, appareil de Golgi développé.
- (c) - La zone profonde du cartilage : elle contient des fibres de collagènes de type II, IX et XI orientées de façon perpendiculaire à la surface et des chondrocytes sous forme de colonnes également perpendiculaires à la surface. Elle représente 40 à 45% de l'épaisseur totale du cartilage. Cette zone contient la plus grande quantité de PG et la plus faible proportion d'eau.
- (d) - La zone calcifiée : elle est en contact avec la plaque osseuse sous-chondrale à laquelle elle amarre le cartilage et représente 5 à 10% de l'épaisseur totale du

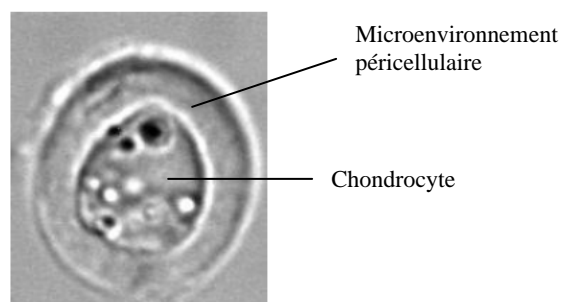
cartilage. Elle correspond à une zone où le cartilage est en voie de calcification et où les chondrocytes, en nombre limité, sont hypertrophiques. Elle est séparée de la zone profonde par une couche protéique basophile (colorée en bleue par l'hématoxyline-éosine) nommée ligne de calcification ou « tide-mark ». Celle-ci correspond à un enchevêtrement extrêmement dense de fibres de collagène. Sa composition précise reste à être déterminée. Elle repose sur la lame osseuse sous-chondrale où se trouvent des bourgeons vasculaires venant de l'os, capables éventuellement de pénétrer dans le cartilage.

Des études histologiques et mécaniques (Aydelotte *et al.*, 1992, Buckwalter & Mankin, 1998) ont montré que ces différentes zones successives sont fondamentales sur le plan fonctionnel car elles sont susceptibles de répondre différemment aux contraintes mécaniques. L'orientation parallèle des cellules au niveau de la zone superficielle contribue à diminuer les contraintes mécaniques de cisaillement qui ont lieu à la surface du cartilage. De même, les contraintes mécaniques d'écrasement sont réduites par l'orientation perpendiculaires des cellules au niveau de la zone profonde du cartilage.

4. L'espace péri-cellulaire

Les chondrocytes sont séparés de la MEC par un espace péri-cellulaire particulier. Cet espace n'est pas une lacune comme cela a été précédemment envisagé mais un espace clef où le pH est plus acide (pH 6,1) que dans le reste du tissu (pH 7,4). Les chondrocytes et le micro-environnement péri-cellulaire constituent le chondrone, considéré historiquement comme l'unité fonctionnelle et métabolique du cartilage articulaire (figure 8) (Poole, 1997).

FIGURE 8 : LE CHONDRONE
(Poole, 1997).



Les enzymes lysosomiales (cathepsines B) libérées dans cette espace péri-cellulaire, étant activées par le pH acide, peuvent donc dégrader la MEC. De plus, dans cet espace péri-cellulaire, les PG et les collagènes présents, comme par exemple le collagène de type VI (Marcelino & McDevitt, 1995), sont utilisés pour réaliser l'ancrage des chondrocytes à la matrice par l'intermédiaire de protéines membranaires. L'annexine V y interagit avec le collagène de type II (Mollenhauer *et al.*, 1984).

Ces variations de pH dans cet espace péri-cellulaire font partie des nombreux facteurs capables d'influencer le phénotype chondrocytaire.

5. La membrane synoviale et le liquide synovial

La membrane synoviale produit le liquide synovial et constitue un élément essentiel d'une articulation en tapissant la face interne de la capsule des articulations mobiles ou diarthroses.

Elle est constituée de deux couches : *intima* et *subintima* (couche profonde). La *subintima* est composée de tissu adipeux, fibreux et l'*intima* présente des cellules en lignes de type A et B : les synoviocytes. Les synoviocytes de type A représente un tiers des cellules et ont une structure proche des macrophages. Les synoviocytes de type B, majoritaires, sont proches des fibroblastes, et synthétisent l'acide hyaluronique (HA). La MEC de la synovie se compose de paquets de collagènes de type I, III, V et VI, d'acide hyaluronique, de fibronectine et de protéoglycanes (décorine, biglycan) (Gerwin *et al.*, 2006).

L'ultrafiltrat du plasma associé à l'acide hyaluronique synthétisé constitue le liquide synovial dont l'aspect est clair et visqueux. La composition de ce liquide synovial permet, comme nous l'avons vu précédemment, d'obtenir un faible coefficient de friction entre les surfaces articulaires. Il permet également la diffusion des nutriments nécessaires au métabolisme chondrocytaire et permet de compenser l'absence de vascularisation du cartilage.

6. Chondrogenèse

Au cours de l'embryogenèse, le processus de formation du cartilage a pour origine les cellules mésenchymateuses. Celles-ci vont subir les différentes étapes de la chondrogenèse, permettant la formation de cartilage, avant les étapes d'ossification endochondrale.

La connaissance de ces mécanismes est importante pour la compréhension du mode de régulation de l'organisation histologique du cartilage articulaire vue précédemment. Ces

mécanismes sont complexes, et ne sont pour la plupart que partiellement élucidés. En 2006, Goldring et son équipe ont publié une revue de ces différents mécanismes complexes cellulaires et biomoléculaires (Goldring *et al.*, 2006). Ainsi l'ensemble des étapes de la chondrogenèse est sous l'influence d'interactions cellulaires avec la MEC, de facteurs de croissance, de facteurs environnementaux, qui sont à l'origine de l'expression de gènes.

La chondrogenèse peut-être scindée en 4 étapes :

- condensation des cellules mésenchymateuses ;
- différenciation et prolifération chondroblastique ;
- différenciation hypertrophique ;
- ossification endochondrale.

La figure 9 illustre ces différentes étapes d'ossification endochondrale et les différents signaux cellulaires mis en jeu.

6.1. Condensation des cellules mésenchymateuses

Les cellules chondroprogénitrices produisent une MEC riche en acide hyaluronique et en collagène de type I et IIa. L'augmentation de l'activité des hyaluronidases et l'apparition de molécules d'adhésion (N-cadherin, N-CAM : Neural Cell Adhesion Molecule) initie la phase de condensation. Le TGF- β (Transforming Growth Factor- β) stimule la formation de fibronectine qui régule lui-même N-CAM. Les syndécans se lient à la fibronectine et inhibent N-CAM formant la zone frontière de condensation.

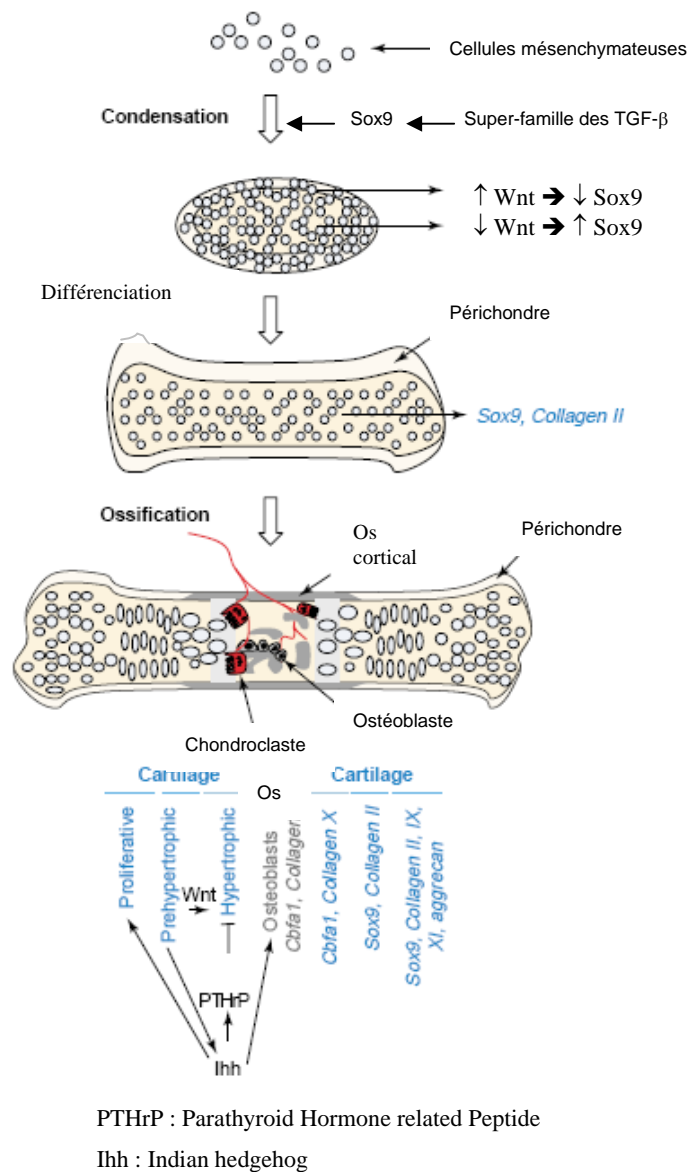
Les molécules de la MEC, qui comprend également la ténascine, la thrombospondine, la COMP (Cartilage Oligo Matrix Protein), interagissent avec les molécules cellulaires d'adhésion et activent des signaux (kinases) à l'origine de la transition des cellules chondroprogénitrices en chondroblastes.

Les molécules d'adhésion (N-cadherin, N-CAM) disparaissent alors.

De nombreux gènes agissant à ce niveau ont été décrits. Différents systèmes y trouvent toute leur importance : FGF (Fibroblasts Growth Factor), Hedgehog (Shh : Sonic hedgehog, Ihh : Indian hedgehog), BMP (Bone Morphogenetic Protein), le couple Wnt - β -caténine. Il a été montré que la perte de β -caténine conduit au développement des chondrocytes à partir de cellules souches mésenchymateuses (Glass & Karsenty, 2006).

Le facteur de transcription Sox9 est le premier marqueur exprimé dans les cellules condensées et initie la seconde phase de différenciation.

FIGURE 9 : LES DIFFERENTES ETAPES DE L'OSSIFICATION ENDOCHONDRALE ET LES DIFFERENTS SIGNAUX CELLULAIRES MIS EN JEU (Magne *et al.*, 2005b).



6.2.Phase de différenciation en chondrocytes

Cette phase est caractérisée par la différenciation des chondroblastes en chondrocytes et par le dépôt de matrice riche en collagène de type II, IX, XI et d'agrécane. Cette matrice est caractéristique du cartilage articulaire.

Sox9 est nécessaire à l'expression du gène Col2A1 à l'origine du collagène de type II (Magne *et al.*, 2005a) et joue un rôle prépondérant au cours de cette phase. Deux autres membres de cette famille de facteurs de transcription (L-Sox5 et Sox6) sont exprimés durant la phase de

différenciation (mais pas pendant la phase de condensation). L-Sox5 et Sox6 sont nécessaires à l'expression de Col9A1, d'agrécanes et de protéines de liaison, ainsi que Col2A1. L'expression de Sox est dépendante de signaux BMP.

Ces cellules vont ensuite s'orienter vers la phase de prolifération.

6.3.Phase de prolifération

Les chondrocytes forment couche après couche la structure du cartilage. Ils prolifèrent de façon unidirectionnel en colonnes caractéristiques (zone profonde du cartilage).

Le taux de prolifération des chondrocytes est déterminé par la balance des signaux BMPs et FGFs qui contrôlent PTHrP (Parathyroid Hormone related Peptide) et Ihh. Ces derniers signaux déterminent le nombre de cellules qui demeurent dans la lignée chondrogénique et celles qui vont se diriger vers l'ossification endochondrale.

L'expression d'Ihh est restreinte dans la zone pré-hypertrophique et PTHrP est exprimé dans la zone distale des chondrocytes péri-articulaires.

Ihh agit indépendamment de PTHrP sur les chondrocytes péri-articulaires pour stimuler la différenciation chondrocytaire.

PTHrP agit en prévenant la différenciation des chondrocytes pré-hypertrophiques et hypertrophiques.

L'action retardatrice de PTHrP sur la maturation chondrocytaire en chondrocytes hypertrophiques est liée à la phosphorylation du facteur de transcription Sox9 et à la suppression des ARNm codant pour le facteur de transcription Runx2 (Cbfa1) (Goldring *et al.*, 2006).

6.4.Phase d'hypertrophie chondrocytaire

Cette étape est initiée par l'hypertrophie des cellules correspondant à une augmentation du volume cellulaire d'un facteur 20.

Ihh est alors exprimé et induit la fin de la phase de prolifération et le début de la phase hypertrophique, caractérisée par la synthèse de collagène de type X et de phosphatases alcalines.

Sox9 dont le rôle était jusqu'à présent prépondérant voit son activité diminué, au contraire de Runx-2 (= Cbfa1) qui sert de facteur de régulation positif de la maturation du chondrocyte en un phénotype hypertrophique. Son expression est augmentée avec la maturation des

chondrocytes et il est exprimé dans le périchondre adjacent et dans les chondrocytes pré-hypertrophiques mais peu dans les chondrocytes hypertrophiques.

Cette étape d'hypertrophie chondrocytaire initie le processus de minéralisation de l'os.

6.5. Ossification endochondrale

Cette étape permet la synthèse de l'os et l'angiogenèse y représente la première étape indispensable. Le sujet de notre travail étant le cartilage articulaire nous ne détaillerons pas cette dernière étape.

L'ensemble des mécanismes et voies intracellulaires de la chondrogenèse est sur le point d'être globalement élucidé. Ceci n'est pas le cas du mode de formation du cartilage articulaire. Il est cependant aisé de penser que la plupart des signaux intervenant dans la chondrogenèse sont également ceux utiles à la formation du cartilage articulaire. Ainsi la connaissance de ces signaux présentera des implications importantes dans les pathologies du cartilage et sera à prendre en compte lors du développement des techniques d'ingénierie tissulaire du cartilage.

Le cartilage articulaire est **non-vascularisé** et **non-innervé**.

Sa fonction principale est de protéger l'os sous-jacent contre les agressions biomécaniques et traumatiques liées à la mobilité et à la locomotion, d'assurer la répartition des chocs et le glissement des surfaces articulaires.

Le **chondrocyte** est le seul type cellulaire du cartilage articulaire. Il assure la synthèse de la matrice extra-cellulaire mais il est capable également de synthétiser les enzymes susceptibles de la dégrader.

La **matrice extra-cellulaire** est constituée de glycoprotéines (**collagènes**, lubricine, fibronectine, laminine) et de protéines (élastine), ainsi que de **glycosaminoglycanes**, mais son principal composant est **l'eau**.

Sept collagènes ont été identifiés au sein du cartilage articulaire : **I, II, III, VI, IX, X, XI**. Le collagène de type II est le plus abondant (80%) et forme la structure de base des fibrilles hétéropolymériques du cartilage. Le collagène de type VI est retrouvé à la surface du cartilage et dans l'espace péricellulaire et interviendrait dans l'adhérence des chondrocytes à la MEC. Le collagène de type X est particulièrement abondant dans les zones où les chondrocytes sont hypertrophiques à proximité de la zone osseuse.

L'agrécan représente 90% des protéoglycanes du cartilage.

Le cartilage apparaît **blanc, brillant et légèrement translucide**. Il présente une organisation histologique en **4 couches** selon le type et l'orientation des fibres de collagène, la quantité de protéoglycanes et d'eau ainsi que la forme et l'activité des chondrocytes. On distingue : la zone **superficielle**, la zone de **transition**, la zone **profonde** et la zone **calcifiée**.

La régulation de cette architecture se trouve sous l'influence d'interactions cellulaires avec la MEC, de facteurs de croissance, de facteurs environnementaux, qui sont à l'origine de la stimulation de gènes au cours de la **chondrogenèse**. Selon les étapes de la chondrogenèse, certains facteurs se distinguent plus particulièrement : **Wnt et Sox9** au cours de la phase de **condensation**, **Sox9, L-Sox5 et Sox6** au cours de la phase de **différenciation**, la balance des signaux **BMPs et FGFs** à l'origine du contrôle de **PTHrP et Ihh** au cours de la phase de **prolifération**, **Runx2 et Wnt** au cours de la phase **hypertrophique**.

Les signaux existants au cours de la chondrogenèse sont vraisemblablement identiques à ceux nécessaires à la formation du cartilage articulaire et seront impliqués dans la physiopathologie de l'arthrose et des pertes focales. Ces signaux seront à prendre en compte pour le développement des techniques d'ingénierie tissulaire du cartilage.

Partie II : Les pertes de substance et les pathologies dégénératives arthrosiques

1. Généralités

Les pathologies ostéo-articulaires constituent un groupe très varié d'atteintes articulaires à caractère handicapant pour les patients. Le retentissement clinique est variable selon la localisation de la pathologie et se trouve majoré lorsque des zones portantes sont touchées. Les genoux représentent en grande partie ces zones portantes et font l'objet d'une prise en charge thérapeutique lors de pertes de substance chondrale et/ou d'arthrose (gonarthrose). Cependant toute la difficulté provient de l'ambiguïté qui existe entre la constatation d'une lésion cartilagineuse en arthroscopie et le terme d'arthrose. Cette ambiguïté est aggravée par la possibilité actuelle de traitement, qui en « curatif » ne peut s'adresser qu'à des lésions isolées chez un sujet jeune. Cependant pour la majorité des auteurs, l'évolution des pertes de substance chondrale vers l'arthrose semble probable, surtout lorsque ces lésions se situent en régions portantes comme le genou (H.A.S, 2005). Il est donc possible qu'une prise en charge précoce de ces pertes de substance chondrale permette de diminuer les effets délétères de l'arthrose.

Selon l'OMS, l'arthrose est (www.who.int/fr/) :

« la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, développementaux, métaboliques et traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus des articulations diarthrodiales et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules et de la matrice cartilagineuses conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral avec production d'ostéophytes et de kystes sous-chondraux. Lorsque elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale ».

L'opinion qui prévaut est que l'arthrose n'est pas une maladie univoque mais un groupe d'affections dégénératives articulaires. En d'autres termes, elle n'est pas une maladie mais un syndrome, ou encore elle est l'aboutissement ultime de diverses maladies touchant l'articulation. L'arthrose doit être considérée comme une maladie d'un organe et non pas seulement du cartilage articulaire. En effet, l'arthrose affecte aussi bien les tissus connectifs autour ou à proximité de l'articulation que les muscles, le système nerveux... (Aigner *et al.*, 2006).

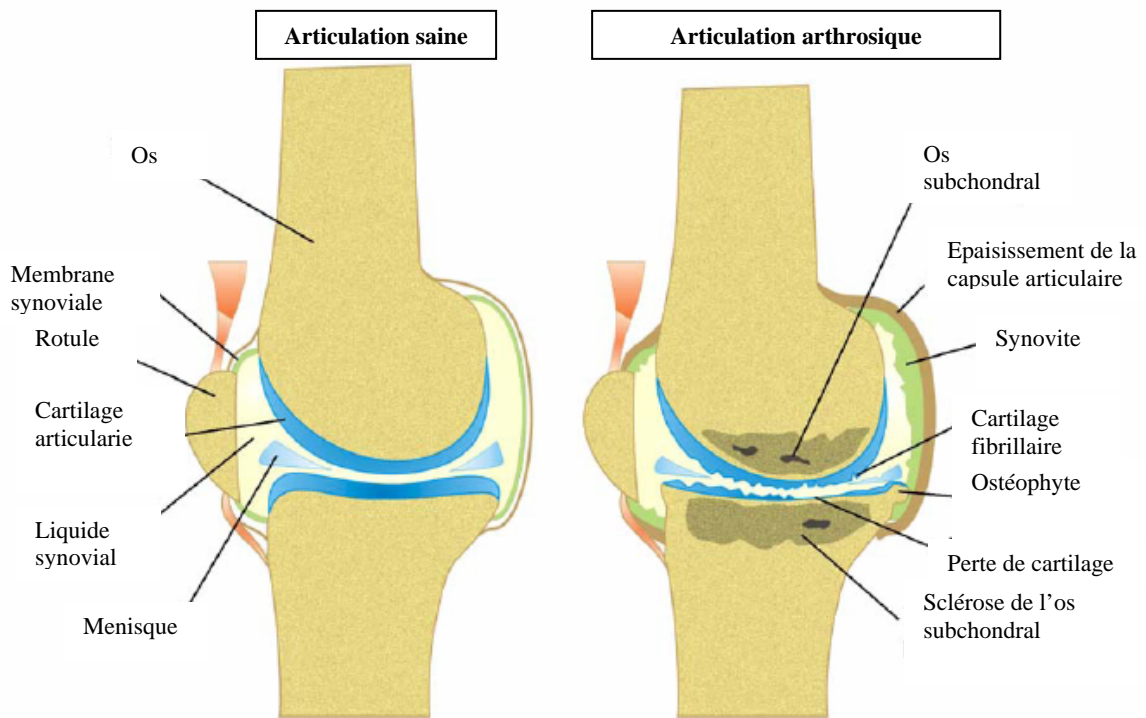
Cette complexité nosologique se double d'une grande diversité évolutive : selon leur localisation toutes les arthroses n'ont ni la même fréquence, ni la même évolution, autrement dit elles n'ont pas la même gravité et ne nécessitent pas la même attitude thérapeutique.

Les pathologies du cartilage articulaire sont prépondérantes au niveau des articulations du genou et de la hanche. Il est clairement établi actuellement que le traitement des pathologies dégénératives de la hanche est représenté par la mise en place d'une prothèse. Au contraire, le traitement de ces mêmes pathologies localisées au niveau du genou laisse la possibilité pour différentes alternatives thérapeutiques. Par conséquent notre travail s'intéressera dorénavant aux pertes de substances chondrales et à l'arthrose du genou.

Les pertes de substance chondrale se limitent aux pertes de cartilage sans atteinte de l'os sous-chondral et sont le plus souvent d'origine post-traumatique (sports, incidents de la circulation...). Ces lésions présentent, lorsqu'elles sont récentes, une évolution et un traitement favorable. Or la plupart des patients ne sont pas amenés à consulter, tant que les douleurs ne se font pas connaître, et le praticien se retrouve aujourd'hui confronté à des lésions complexes et combinées qui agissent les unes sur les autres en émettant des produits de dégradation chondrotoxiques, créant un véritable cercle vicieux, source d'arthrose évolutive post-traumatique. Il existe donc en pratique une véritable difficulté, pour distinguer les pertes de substances chondrales de l'arthrose, d'autant qu'il est parfois impossible de saisir où et quand commence l'arthrose post-traumatique pour des lésions anciennes (Bahuaud *et al.*, 2002). L'arthrose quant à elle, une fois établie met en évidence (figure 10) :

- une diminution du cartilage articulaire ;
- une sclérose de l'os subchondral ;
- une formation d'ostéophytes ;
- une modification des caractéristiques physico-chimiques de la membrane synoviale ;
- une augmentation du volume synovial ;
- une diminution de la viscosité du liquide synovial ;
- une modification des propriétés de lubrification.

FIGURE 10 : SCHEMA D'UNE ARTICULATION SAINNE (GAUCHE) ET PATHOLOGIQUE (DROITE)
(Gerwin *et al.*, 2006).



2. Epidémiologie

Aujourd'hui, aucune donnée épidémiologique française n'a été publiée sur la prévalence et l'incidence des pertes de substance chondrale (H.A.S, 2005) et seules des données de pays développés étrangers sont disponibles. L'extrapolation de ces données à la population française est réalisable étant donné les modes de vie proches entre ces pays et la France. Ce type de lésion est très généralement associé aux lésions du ligament croisé antérieur, avec une fréquence allant, selon les auteurs, de 20 à 54% (Bahuaud *et al.*, 2002).

L'incidence des lésions chondrales est estimée à 63% sur 31516 arthroscopies quelle que soit l'indication, au sein d'une population américaine, avec pas plus de 5% de lésions condyliennes profondes (Curl *et al.*, 1997).

L'arthrose représente aujourd'hui la principale cause de morbidité dans tous les pays développés et constitue le premier motif de consultation auprès du médecin généraliste. En 1995, l'estimation du nombre de cas aux Etats-Unis était de 20 millions. Le vieillissement de la population américaine verra ce nombre croître à 60 millions en 2020 (Lawrence *et al.*, 1998). Il faut donc s'attendre, avec le vieillissement des populations dans les pays développés, à ce que ce bilan s'alourdisse dans les années à venir. L'impact au niveau socio-économique

n'en sera que plus important. Ainsi selon l'OMS : 10% des plus de 60 ans souffrent d'arthrose, dont 80% présentent des mouvements limités et 25% se trouvent dans l'incapacité de réaliser leurs activités quotidiennes (<http://www.who.int> visité le 1^{er} septembre 2006) et l'arthrose constitue la cause la plus commune d'incapacité à long terme chez les plus de 65 ans (Felson *et al.*, 1995, Praemer A, 1999). La prévalence de l'arthrose, dans la population italienne, après 65 ans, est de 60% chez l'homme et de 70% chez la femme (Gerwin *et al.*, 2006, Sarzi-Puttini *et al.*, 2005).

Aujourd'hui, l'arthrose est la principale cause de mise en place chaque année, en France, des quelques 50000 prothèses de genoux (Mazières B, 2002).

3. Signes cliniques

« C'est la douleur qui alerte le patient, c'est la douleur qui le conduit chez le médecin, c'est la douleur qui fait pratiquer des examens, c'est enfin la douleur qui va guider le traitement. » (www.genou.com/arthrose/arthrose.htm)

La douleur représente donc le symptôme cardinal de l'arthrose. Cependant il n'existe pas de corrélation entre les symptômes articulaires et le degré où l'étendue des lésions au niveau du cartilage. Ainsi, seul 30% des patients, avec une mise en évidence radiographique des lésions, se plaignent de douleurs au niveau du site impliqué (Felson *et al.*, 1987). Ceci peut s'expliquer par l'absence d'innervation du cartilage induisant une absence de sensibilité aux lésions précoces (H.A.S, 2005).

Rappelons que selon la tradition de la clinique française « arthrite » et « arthrose » sont opposées très catégoriquement comme le résume le tableau 2.

TABLEAU 2 : OPPOSITION ARTHRITE – ARTHROSE.

	Arthrite	Arthrose
Type de douleur	Douleur inflammatoire : réveillant la nuit, dérouillage matinal.	Douleur mécanique : en charge, à l'effort, calmée par le repos.
Composition du liquide synovial	GB > 2000 / mm ³ dont 50% de PN	GB < 2000 / mm ³ dont moins de 50% de PN
VS	Elevée	Normale
Aspect de la membrane synoviale	Infiltration inflammatoire de la membrane synoviale.	Quelques vaisseaux au sein d'une réaction fibreuse.

GB : Globules blancs PN : Polynucléaires neutrophiles VS : Vitesse de Sédimentation

4. Diagnostic

Selon le rapport d'évaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou de la Haute Autorité de Santé (HAS), les lésions cartilagineuses sont difficilement diagnostiquées par la clinique car il n'y a pas de corrélation entre la symptomatologie clinique et l'état du cartilage (H.A.S, 2005).

De plus, le diagnostic des lésions récentes apparaît aujourd'hui nécessaire afin d'éviter des confusions avec des lésions aggravées et qui sont déjà dans la sphère inquiétante de l'arthrose, dont le succès du traitement sera d'autant plus médiocre (Bahuaud *et al.*, 2002).

L'examen de référence pour réaliser le diagnostic et l'évaluation d'une perte de substance chondrale est l'arthroscopie qui peut, dans un même temps, en permettre le traitement (Hjelle *et al.*, 2002, King *et al.*, 2002). L'arthroscopie offre une vision directe, fine et complète de l'ensemble des structures intra-articulaires et permet aujourd'hui de classer les lésions avec une sensibilité de plus en plus grande comme nous le verrons ultérieurement.

L'arthroscopie s'est révélée plus sensible que les radiographies en charge et en extension dans la détection des chondropathies.

La place de l'IRM reste controversée. Pour certains (Hjelle *et al.*, 2002, Jobanputra *et al.*, 2001), elle permet de diagnostiquer de plus en plus de lésions. Pour d'autres, ses performances sont trop variables, sensibilité et spécificité variant entre 75 et 93%, pour permettre une utilisation en routine (King *et al.*, 2002, Sellards *et al.*, 2002).

A noter qu'il n'y a pas, actuellement, de marqueur biologique spécifique de l'arthrose. Des études sont en cours pour valider certains candidats potentiels cités dans le tableau 3 (Wieland *et al.*, 2005).

TABLEAU 3 : BIOMARQUEURS CANDIDATS DE L'ARTHROSE
(Wieland *et al.*, 2005).

Biomarqueurs	Processus pathologique mis en évidence	Source
Collagen II c-télopeptides (CTX-II)	Dégradation du cartilage	Urine
Collagène II collagénase générant les produits de clivage (C2C, C1, 2C)	Dégradation du cartilage	Urine, sérum, liquide synovial
Collagène II propeptides	Synthèse de collagène II	Liquide synovial, sérum
Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP)	« Turn-over » du cartilage	Liquide synovial, sérum
Aggrecan épitope 846	« Turn-over » du cartilage	Liquide synovial, sérum
CRP	Synovite	Sérum
Acide hyaluronique	Synovite	Liquide synovial, sérum
Carboxy-terminal helical collagen-I télopeptide fragments (CTX-I)	Remodelage osseux	Urine
Ostéocalcine	Remodelage osseux	Sérum

5. Classifications des lésions arthrosiques

Le développement de l'arthroscopie du genou comme moyen de mesure des lésions cartilagineuses a nécessité l'élaboration et la validation de systèmes de quantification. Lors de l'arthroscopie du genou trois paramètres doivent définir la lésion : sa profondeur, son étendue et sa localisation. De nombreuses classifications arthroscopiques ont été développées (tableau 4) mais l'appréciation de la taille des lésions est le plus souvent grossière et combinée arbitrairement à un stade de profondeur donné. Ainsi ces systèmes ne sont pas adaptés à un suivi chiffré et précis de l'évolution des lésions cartilagineuses dans le temps (Franck, 2006).

Toutes ces classifications sont aujourd'hui supplantées par celles de la Société Française d'Arthroscopie (SFA) et la classification de l'International Cartilage Repair Society (ICRS) sur lesquelles nous allons nous attarder.

Ces deux sociétés ont également travaillé sur le développement d'un score cartilagineux afin de mieux apprécier les lésions mais également dans l'objectif d'apprécier la réparation du cartilage.

TABLEAU 4 : CLASSIFICATIONS ARTHROSCOPIQUES DES LESIONS ARTHROSQUES
(Franck, 2006).

Auteur	Profondeur-Aspect	Diamètre	Observations
Outerbridge	I. Ramollissement et phlyctène II. Fragmentation et fissures III. Fragmentation et fissures IV. Erosion atteignant l'os	I. Aucun II. < 1,3 cm III. > 1,3 cm IV. aucun	
Hungerford et Ficat	I. Chondromalacie fermée. Simple ramollissement avec une surface intacte ; degrés divers allant du simple ramollissement à la phlyctène, avec perte d'élasticité du cartilage II. Chondromalacie ouverte a. Fissures : simples ou multiples, superficielles ou s'étendant à l'os sous-chondral b. Ulcération : perte de substance localisée du cartilage, os sous-chondral à nu. En cas de vaste ulcération, l'os prend un aspect poli (éburnation). Chondrosclérose : cartilage anormalement dur, non-dépressible. Lésions superficielles : fibrillations superficielles, striations longitudinales suivant l'axe du mouvement articulaire. Aspect en « chair de crabe » : fissures profondes et multiples atteignant l'os sous-chondral et délimitant des lambeaux cartilagineux.	I. 1 cm ² puis s'étend progressivement dans toutes les directions II. Aucun	Appréciation grossière de la taille des lésions.
Bentley	I. Fibrillation ou fissures II. Fibrillation ou fissures III. Fibrillation ou fissures IV. Fibrillation avec ou sans mise à nu de l'os sous-chondral	I. < 0,5 cm II. 0,5 à 1 cm III. 1 cm à 2 cm IV. > 2 cm	Appréciation grossière de la taille des lésions
Casscells	I. Erosion superficielle II. Atteinte des couches profondes du cartilage III. Cartilage complètement érodé, os sous-chondral à nu IV. Destruction complète du cartilage	I. < 1 cm II. 1-2 cm III. 2-4 cm IV. « Large surface »	Appréciation grossière de la taille des lésions
Insall	I. Ramollissement et phlyctène du cartilage (chondromalacie fermée) II. Fissures profondes atteignant l'os sous-chondral III. Fibrillation IV. Erosions et os sous-chondral à nu (arthrose)	Aucun	
Béguin et Locker	I. Ramollissement, phlyctène II. Fissures superficielles III. Fissures profondes, atteignant l'os sous-chondral IV. Mise à nu de l'os sous-chondral	Aucun	
Noyes et Stabler	I. Surface cartilagineuse intacte a. Ramollissement sans phlyctène b. Ramollissement et phlyctène II. Lésions de la surface cartilagineuse : fissures, fibrillation, fragmentation a. < moitié de l'épaisseur du cartilage b. > moitié de l'épaisseur du cartilage III. Os à nu a. Surface osseuse intacte b. Surface osseuse creusée	Valeur différente selon la localisation.	Ne tient pas compte de la géométrie des lésions. Pas de prise en compte des lésions de moins de 10 mm

5.1. Classification SFA

Elle est basée sur l'analyse détaillée des trois paramètres des chondropathies reportés sur un schéma du genou : localisation, profondeur (selon la classification de Béguin et Locker), étendue.

Contrairement aux autres classifications la taille de la lésion est exprimée, non pas en millimètres, mais en pourcentage permettant d'évaluer la taille de toutes les lésions cartilagineuses recouvrant la surface articulaire examinée, qu'elles aient une forme circulaire, en couronne ou géographique.

Un récapitulatif permet de rassembler les différents éléments de localisation, de profondeur et de taille. La classification de la lésion et le calcul du score cartilagineux sont alors possibles.

A noter que ce travail a fait l'objet d'une étude prospective multicentrique validant les différents éléments de la classification et le mode de calcul du score.

La classification de la SFA représente une variable semi-quantitative et permet de classer les patients en groupes homogènes de sévérité croissante de chondropathie.

Le score de la SFA représente une variable continue permettant de quantifier séparément la sévérité de l'atteinte cartilagineuse des trois compartiments du genou et est compris entre 0 (cartilage normal) et 100 (ensemble de l'os sous-chondral du compartiment à nu). Le mode de calcul du score SFA utilise des formules et des coefficients de pondération validés par des analyses paramétriques multivariées. L'ensemble des critères de mesure de ce score sont présentés dans le recueil de données sur l'arthroscopie de la SFA (Franck, 2006).

5.2. Classification ICRS

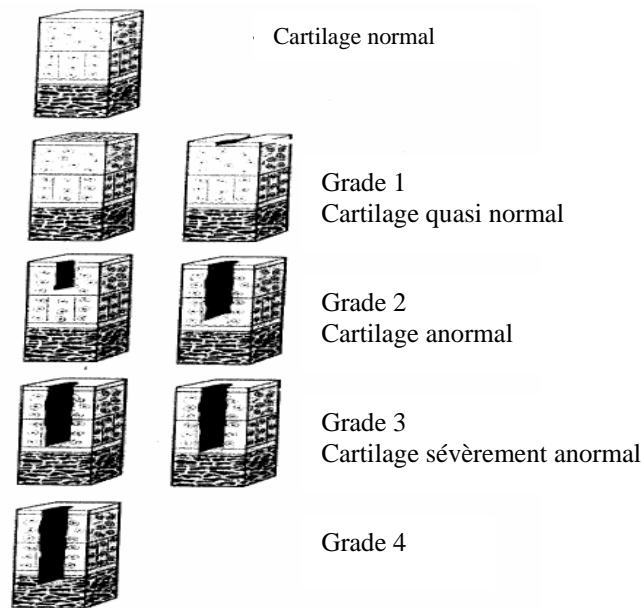
Elle propose une fiche qui permet de localiser précisément les lésions, d'apprécier leur profondeur et leur étendue.

La fiche ICRS classe les lésions traumatiques selon leur profondeur en 5 grades (figure 11).

Le grade 0 est le cartilage normal, le grade 1 est considéré comme « presque normal » ; il comporte un grade 1A où existe à la surface un aspect légèrement ramolli ou quelques éléments fibrillaires et un grade 1B constitué de fissures ou de déchirures très superficielles. Le grade 2, « anormal », est constitué, par une atteinte plus profonde, mais n'atteignant pas 50% de l'épaisseur du cartilage. Le grade 3A comporte une atteinte supérieure à 50% de profondeur du cartilage, mais il n'atteint pas la couche calcifiée. Le grade 3B s'étend jusqu'à la couche calcifiée. Dans le grade 3C, la lésion s'étend jusqu'à la plaque sous-chondrale sans

la traverser. Enfin, le grade 3D s'accompagne de la présence de renflements de surface. Le grade 4, considéré comme « gravement anormal », comporte une lésion de toute l'épaisseur du cartilage avec extension dans l'épaisseur de la plaque sous-chondrale.

FIGURE 11 : GRADES DES LESIONS CARTILAGINEUSES SELON L'INTERNATIONAL CARTILAGE REPAIR SOCIETY (ICRS)



5.3. Utilisation de ces classifications et scores

Il apparaît que les premières classifications et la classification de la SFA sont aujourd'hui plus appropriées pour l'évaluation de l'arthrose que pour la classification des lésions focales du cartilage. La classification de l'ICRS a, quant à elle, permis d'homogénéiser la description des lésions focales du cartilage.

L'existence d'un langage commun entre les praticiens est indispensable pour la réalisation d'études analysant le pronostic des lésions cartilagineuses et la nécessité ou non d'un traitement, mais également afin de comparer les différents traitements à visée cartilagineuse et leurs facteurs prédictifs d'efficacité.

En pratique quotidienne, la description des lésions cartilagineuses dans le compte-rendu opératoire doit être précise et complète pour permettre une prise en charge médicale ou chirurgicale adaptée. Il n'est pas utile en pratique quotidienne de calculer le score et la classe SFA ; en revanche, il est indispensable de préciser la profondeur, la taille et la localisation des lésions.

6. Facteurs de risque

Plusieurs équipes ont étudié les différents facteurs de risque possibles de l'arthrose (Cooper *et al.*, 1998, Sarzi-Puttini *et al.*, 2005, Sharma, 2001, Sharma, 2004, Sharma *et al.*, 1999). Ceux-ci ont été repris en partie dans les articles de synthèse de Buckwalter (Buckwalter & Martin, 2006) et Gerwin (Gerwin *et al.*, 2006).

Ces auteurs distinguent les facteurs de risque systémiques et les facteurs de risque mécaniques :

6.1. Facteurs de risque systémiques

- Age :

L'âge constitue le facteur de risque le plus important dans toutes les populations. Plus celui-ci augmente plus l'incidence de l'arthrose est élevée.

- Sexe :

Les femmes et les hommes sont touchés par l'arthrose avec une incidence vraisemblablement supérieure chez la femme.

- Facteurs de risque génétiques :

La transmission s'effectue rarement selon un mode simple mendélien (gène unique) mais plutôt sur un mode multigénique. En effet, il a été montré des anomalies des gènes codant pour l'IGF-1 (Insulin Growth Factor), du gène codant pour le récepteur de la vitamine D (Chapman *et al.*, 1999, Wright *et al.*, 1996), et des gènes codant pour les collagènes comme la délétion du gène COL9A1 (Archer & Francis-West, 2003). Certains *loci* chromosomiques seraient plus concernés : 3p, 7q, 11p, 16q et 21q (Karasik *et al.*, 2004, Roughley *et al.*, 2006). Le polymorphisme important des gènes qui codent pour le domaine CS1 (Chondroïtine Sulfate) peut également prétendre expliquer la dégénérescence du cartilage articulaire. Celui-ci est à l'origine d'une grande variation du degré de substitution de l'agrécan en CS. Ainsi, les propriétés fonctionnelles de l'agrécan varient d'un individu à l'autre. Les individus présentant de l'agrécan de « qualité moindre » sont susceptibles de présenter une dégénérescence prématurée du cartilage articulaire (Roughley *et al.*, 2006). De nombreux gènes candidats sont aujourd'hui identifiés et déterminent la susceptibilité de certains patients à l'arthrose (Valdes *et al.*, 2006).

- Statut hormonal et densité osseuse :

Une augmentation des lésions arthrosiques est observée chez la femme ménopausée (McAlindon *et al.*, 1996). Paradoxalement l'apparition de l'ostéoporose entraînerait une action protectrice contre l'arthrose (Lane *et al.*, 1999).

Contrairement à la protection des femmes contre des poussées inflammatoires au cours de la grossesse, aucune publication n'a montré d'influence de la grossesse sur la protection des femmes vis à vis de poussées douloureuses arthrosiques.

6.2. Facteurs de risque mécaniques

- Obésité :

Il est prouvé que le surpoids conduit à des risques d'arthrose. Il a été montré qu'une diminution du surpoids contribue à diminuer le risque d'arthrose (Felson *et al.*, 1992). Selon une étude récente, un indice de masse corporelle (IMC ; poids/taille²) élevé augmente le risque d'arthrose (Coggon *et al.*, 2001).

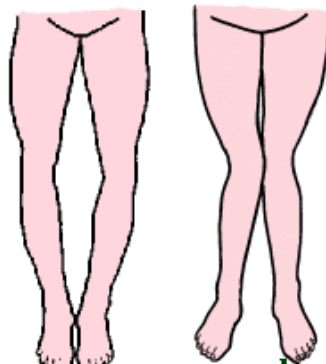
- Déformation des articulations :

L'axe des membres inférieurs peut constituer un facteur favorisant. Cet axe est en effet variable d'une personne à l'autre (figure 12). Le *genu varum* correspond à un écartement des genoux. C'est une morphologie assez fréquente. Le déplacement du centre de gravité du genou augmente les pressions sur le compartiment fémoro-tibial interne et peut favoriser la survenue d'une arthrose à ce niveau.

C'est l'inverse pour le *genu valgum* où les genoux se rapprochent et les chevilles s'écartent.

FIGURE 12 : ILLUSTRATIONS DES VARIATIONS AXIALES DES ARTICULATIONS.

Genu varum *Genu valgum*



- Activité professionnelle :

Il est clairement établi que la répétition de charges importantes au cours de certains travaux physiques tend à augmenter le risque d'arthrose (Felson *et al.*, 1991, Lievense *et al.*, 2003).

- Activité sportive :

Certains sports dits de « pivot-contact » (football, basket-ball, handball, volley-ball) impliquent des efforts et des contraintes importantes au niveau des articulations. Ainsi ils sont propices à l'apparition future de lésions ostéo-arthrosiques (Lequesne *et al.*, 1997, Slemenda *et al.*, 1998). L'association à des ruptures du ligament croisé antérieur (LCA) est assez fréquente.

7. Physiopathogénie, physiopathologie

Les premières approches physiopathologiques, essentiellement mécanistiques, insistaient sur une « usure dégénérative » du cartilage vieillissant qui tend à perdre son élasticité. Ainsi se trouvait introduite la notion d'âge, si évidemment corrélée à l'arthrose, confirmée depuis par de grandes séries autopsiques et qui constituait l'inévitable tribut à payer au vieillissement et au traumatisme. Cependant la plupart des articulations montrent des lésions érosives du cartilage peu évolutives, cliniquement silencieuses dont la fréquence et la précocité contrastent avec le caractère plus tardif et plus clairsemé des altérations arthrosiques vraies, bien que la lésion élémentaire initiale soit la même. Ainsi la physiopathologie des pertes de substance chondrale et de l'arthrose apparaît plus complexe et l'ensemble des mécanismes ne sont que partiellement élucidés.

7.1. Au niveau macroscopique et cellulaire

Comparativement au cartilage sain, le cartilage pathologique apparaît jaunâtre, brunâtre, de texture moelleuse. Sa surface est rugueuse (Aigner *et al.*, 2006).

Les lésions se développent typiquement dans la profondeur du cartilage. Le processus s'initie par une diminution des PG de la MEC, liée à un ralentissement du métabolisme des cellules et un taux de renouvellement plus court des PG (1 000 jours) que du collagène (200 ans). S'en suit une disparition des collagènes puis une métaplasie cellulaire. L'ensemble de ce processus aboutit à la formation d'une lésion focale. Cette lésion focale augmente en circonférence et en

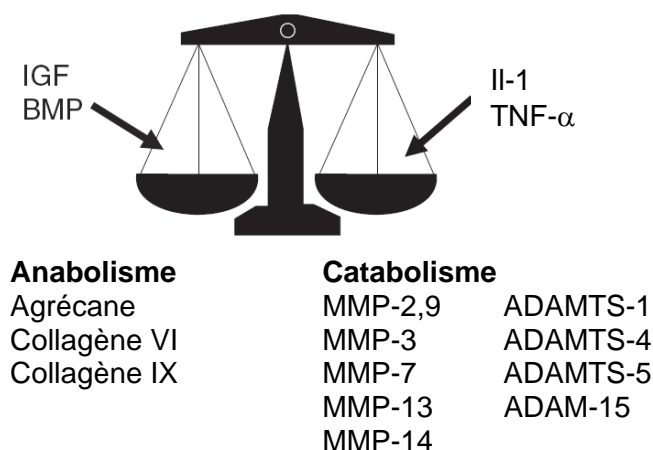
longueur. La forme ultime de la lésion peut correspondre à la totalité de l'articulation et donc sa destruction complète. L'activité métabolique des chondrocytes est augmentée mais ce sont les voies de dégradation (cataboliques) qui se trouvent majoritaires par rapport aux voies de synthèse (anaboliques). La destruction se poursuit en profondeur vers l'os où quelques saignements peuvent avoir lieu formant un clou hémostatique qui servira de base à une activité de réparation localisée (Hunziker, 2002).

Le clou sanguin formé, après atteinte de l'os, est constitué d'une matrice de fibrine, de protéines, de glycoprotéines, de lipides, d'hématies, de leucocytes, de plaquettes et de facteurs de croissance ainsi que de cellules mésenchymateuses. La guérison spontanée ne peut avoir lieu que sur des lésions de faible taille (1 à 2 mm). Les lésions de plus grosse taille nécessitent l'insertion d'une matrice qui permettra au sang de former un plus gros *thrombus*. Après quelques jours, les cellules mésenchymateuses pénètrent la matrice de fibrine, puis après quelques semaines est observée la formation d'un tissu cicatriciel vascularisé. Le cartilage néoformé correspond à un fibrocartilage dont les propriétés biomécaniques et biochimiques sont inférieures au cartilage natif contribuant à pérenniser le phénomène d'arthrose (Howell, 1986, Hunziker, 2002).

7.2. Au niveau moléculaire

Trois revues publiées en 2006 permettent de faire le point sur les processus cellulaires mis en jeu (Aigner *et al.*, 2006, Gerwin *et al.*, 2006, Nestic *et al.*, 2006). La destruction du cartilage articulaire et la perte de sa fonction biomécanique sont largement en rapport avec la destruction et la perte de la matrice du cartilage, qui résultent d'un déséquilibre entre la dégradation et la synthèse *de novo* des composants de la matrice, au niveau moléculaire et supramoléculaire, en dépit de tentatives de compensation de la part des chondrocytes. On observe un déséquilibre de la balance anabolisme/catabolisme avec modification de médiateurs métaboliques (figure 13).

FIGURE 13 : RUPTURE DE L'EQUILIBRE ANABOLISME/CATABOLISME
(Aigner *et al.*, 2006).



La perte des agrécanes et de leur pouvoir de fixation (molécules chargées) est caractéristique de la dégénérescence du cartilage. Une augmentation de certaines enzymes de dégradation est également observée : les métalloprotéinases (MMP-2, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-13, MMP-14, ADAMTS-4, ADAMTS-5, ADAM-10, ADAM-15). Parmi ces enzymes, trois se distinguent plus particulièrement : ADAMTS-1, ADAMTS-4, ADAMTS-5 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin motifs) (Nagase & Kashiwagi, 2003). Ce sont des agrécanases qui clivent la liaison peptidique Glu373 et Ala374. Malfait et son équipe suggèrent que leur inhibition préviendrait la dégradation des agrécanes (Malfait *et al.*, 2002).

La MMP-2 (gélatinase A) jouerait un rôle important et voit son taux augmenté au niveau du cartilage pathologique (Duerr *et al.*, 2004). De même pour la MMP-7 (matrilysine) (Ohta *et al.*, 1998) ou la ADAM-15 (métargidine) (Bohm *et al.*, 1999).

La MMP-13 participerait à la dégradation des fibrilles de collagène.

Le rôle respectif de chaque métalloprotéinases n'est pas, aujourd'hui, clairement défini.

Lors de la dégradation du cartilage est également décrit un déficit en TIMPS (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases), inhibiteur de MMP. Cela favorise ainsi la protéolyse excessive observée dans la maladie arthrosique (Jovanovic *et al.*, 2001, Skiles *et al.*, 2001).

En dehors de l'altération des composants du cartilage, l'expression de molécules absentes du cartilage normal apparaît aussi comme un phénomène important.

Ainsi, la composition des PG a été étudiée dans le cartilage ostéo-arthrosique. Il renferme de la ténascine, du collagène de type IIa et du collagène de type III.

De plus, le collagène de type X devient un composant prépondérant dans la profondeur et les zones de cartilage calcifiées.

Le collagène de type VI est sévèrement altéré dans le cartilage ostéo-arthritique et son analyse ultrastructurale montre des fibres d'allure striée agrégées autour des chondrocytes (Hambach *et al.*, 1998, Soder *et al.*, 2002).

Söder et son équipe (Soder *et al.*, 2002) en particulier ont étudié les relations avec les chondrocytes et la matrice du cartilage avec le collagène de type VI ainsi que sa localisation. Ainsi du collagène de type VI est retrouvé dans le cartilage normal, mais également au niveau du cartilage arthrosique. Il forme une interface entre la surface cellulaire et le réseau de collagène de type II.

D'autres différences significatives sont également observées : l'espace péricellulaire augmente et une augmentation significative des épitopes du collagène VI dans la matrice interterritoriale du cartilage est décrite. La présence de « banded » isoformes du collagène VI autour des chondrocytes est observée (Soder *et al.*, 2002). Les conséquences sur le cartilage sont cependant mal connues.

L'IL-1 et le TNF- α sont deux cytokines qui interviennent dans le processus dégénératif de l'arthrose (Sandell & Aigner, 2001). Au contraire du cartilage normal où l'expression de ces cytokines est faible, on observe dans le cartilage arthrosique une rupture de l'équilibre de leur synthèse en faveur d'une augmentation. A noter que la membrane synoviale intervient également, mais secondairement, dans le processus de destruction du cartilage. Irritée et stimulée par les produits de dégradation du cartilage qu'elle a phagocyté, la membrane synoviale synthétise à son tour de l'IL-1 et du TNF- α et des métalloprotéinases nocives pour le cartilage. Un cercle vicieux cartilagino-synovial se met donc en place (Franck, 2006) comme décrit sur la figure 14.

Les effets du TNF- α et de l'IL-1 sont proches et aboutissent finalement à une augmentation de synthèse d'oxyde nitrique (NO) par l'intermédiaire de différentes voies de signalisation (voie ERK, JNK et p38) qui ne seront pas décrites ici. Cet oxyde nitrique présente des effets délétères sur le cartilage articulaire, en inhibant la synthèse de la MEC et en stimulant l'activation des MMPs (Studer *et al.*, 1999). Il induirait également l'apoptose des chondrocytes (Abramson *et al.*, 2001, Blanco *et al.*, 1995, Hashimoto *et al.*, 1998, Pelletier *et al.*, 2001).

Plusieurs équipes ont montré que l'IL-1 et le TNF- α agissaient également en inhibant Sox9, en stimulant Wnt et en stabilisant la β -caténine (Hwang *et al.*, 2004, Murakami *et al.*, 2000, Ryu *et al.*, 2002).

L'IL-4 et l'IL-13 présentent des propriétés anti-cataboliques démontrées ainsi que des propriétés de modulation de l'apoptose. Ces propriétés contribuent à en faire des protecteurs

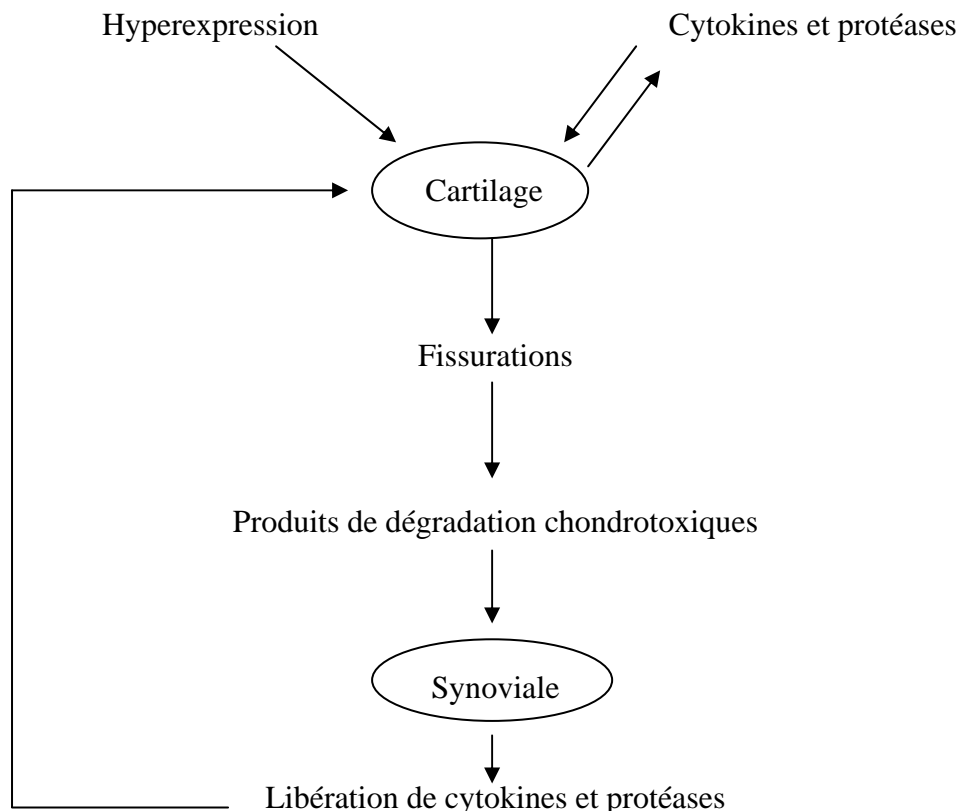
de l'hyperplasie synoviale à l'origine de la production de composés chondrotoxiques (Relic *et al.*, 2001).

L'IL-17, autre cytokine pro-inflammatoire, joue également un rôle important. Elle induit la dégradation du collagène et la production d'oxyde nitrique (Benderdour *et al.*, 2002, Koshy *et al.*, 2002).

Les prostaglandines et les leucotriènes auraient également un rôle à jouer dans le processus dégénératif de l'arthrose. La prostaglandine de type 2 est augmentée dans le cartilage lésé et induit une réduction du développement cellulaire et l'orientation vers un processus apoptotique des chondrocytes articulaires (Amin *et al.*, 2000).

Il a récemment été montré l'action délétère sur le cartilage de cytokines particulières : les chimiokines (cytokines chimioattractives). Ces cytokines constituent des médiateurs de l'inflammation et de l'immunité. Le chondrocyte exprime certaines plus particulièrement (CC et CXCR), et leurs récepteurs correspondant (Borzi *et al.*, 2004).

FIGURE 14 : CERCLE VICIEUX CARTILAGINOSYNOVIAL



8. Traitements

Le but essentiel des traitements est de soulager la douleur. En parallèle de règles hygiéno-diététiques, le traitement est essentiellement médical au début. L'échec éventuel de ce traitement avec persistance ou aggravation des douleurs, apparition de déformations du membre inférieur conduira à un éventuel traitement chirurgical.

8.1. Règles hygiéno-diététiques

Etant donné les facteurs de risque cités précédemment, quelques règles hygiéno-diététiques permettent de réduire les symptômes douloureux (Clément-Bouheddi, 2005) :

- Perte de poids.
- Mise en décharge : il a été démontré que dans des conditions de pression moindre, l'activité métabolique du chondrocyte s'accroît et favorise la régénération matricielle.
- Mouvement passif continu : le mouvement est indispensable à l'imbibition du cartilage alors que l'immobilisation complète d'un membre provoque son amincissement et une diminution de son contenu en PG.
- Mouvement passif intermittent : les travaux de Buckwalter (Buckwalter, 2003), réalisés sur les genoux de singe montrent une augmentation du volume de réparation lors de mouvements passifs intermittents. Ces derniers stimulent un peu plus l'expression du collagène de type II et produisent une concentration plus élevée de tissu hyalin que lors d'immobilisation de l'articulation. Par contre, il permet une moins bonne restauration de la surface articulaire de la patelle.

8.2. Traitements médicamenteux de l'arthrose

Les traitements mis en œuvre doivent permettre de réduire la douleur, mais également d'améliorer la mobilité articulaire et de ralentir la progression du processus dégénératif.

Deux sociétés savantes ont publié des recommandations en 2000 (ACR, 2000) et 2003 (Jordan *et al.*, 2003) et présentent de nombreux points communs laissant apparaître un même arbre décisionnel d'utilisation des différentes classes pharmacologiques.

Aujourd'hui, l'arsenal pharmacologique ne permet de répondre qu'aux deux premiers objectifs cités précédemment. Aucun traitement ne freine le processus dégénératif de

l'arthrose, mais de nombreux laboratoires développent de nouveaux concepts et de nouvelles molécules afin de répondre à cet objectif.

8.2.1. Généralités

Ils peuvent être administrés *per os* ou par voie intra-articulaire (IA). Le traitement de la douleur est très important dans ce type de pathologie dégénérative lente et permet de retarder au maximum une intervention chirurgicale.

L'injection intraarticulaire est réalisée au sein du liquide synovial. Il faut souligner que l'articulation du genou est d'accès simple pour ce genre de technique contrairement à la plupart des autres articulations. Cette voie intéressante permet d'obtenir une concentration importante en principe actif (PA) proche de la zone douloureuse et limite la toxicité systémique observable lors de l'administration du même PA *per os*.

En terme d'inconvénient, la voie IA nécessite le plus souvent des injections répétées à l'origine d'une accumulation de produits et d'effets secondaires potentiels de type infectieux. Enfin, il ne faut pas négliger la possibilité que le PA peut également être éliminé rapidement au niveau de l'articulation elle-même.

Dans l'avenir, la voie IA ne pourra voir son essor que par le développement de produits qui permettront une libération continue du PA, en petite quantité et dont l'effet pharmacologique persistera plusieurs semaines ou plusieurs mois (Abramson, 2006). Cette voie pourra théoriquement permettre l'administration de PA dont la biodisponibilité digestive est faible telle que les protéines recombinantes.

Un point important à ne pas négliger, lors de la prise en charge médicamenteuse de l'arthrose, est que chaque traitement doit être adapté à chaque patient et qu'il doit être réévalué régulièrement car les besoins du malade changent rapidement en fonction de ses douleurs.

8.2.2. Traitements d'action rapide

8.2.2.1. *Per os*

Différentes classes thérapeutiques sont utilisées pour leurs propriétés antalgiques d'action rapide : le paracétamol (acetaminophène), les Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS), les Anti-Cox2 (AC2), et les opioïdes.

Les AINS et AC2 présentent également des propriétés anti-inflammatoires qui malgré l'absence d'inflammation caractéristique dans l'arthrose (contrairement à l'arthrite) en font cependant des médicaments indispensables et largement utilisés.

Le paracétamol présente la meilleure tolérance mais au détriment d'une efficacité moindre (Williams *et al.*, 1993) et son administration prolongée peut parfois provoquer des troubles hépatiques.

Les AINS présentent des effets secondaires de type ulcéreux. Le développement des AC2 a permis de diminuer cet effet secondaire. Cependant des études récentes ont montré l'absence de véritable bénéfice et remettent en question l'utilisation de ces produits. De plus, ceux-ci ont été décrits comme augmentant le risque d'accident cardio-vasculaire lors de prises répétées (Solomon *et al.*, 2005). Cette description a conduit, en particulier, au retrait de la commercialisation du rofécoxib (VIOXX[®], Merck).

Les opioïdes, par leur action centrale, sont d'une grande efficacité. Ils souffrent d'effets secondaires de type constipation et risque d'insuffisance respiratoire.

Il est important de garder à l'esprit que les patients traités sont, pour la plupart, âgés et poly-pathologiques. Les risques d'interactions médicamenteuses en sont décuplés et des phénomènes de décompensation organique peuvent avoir lieu à tout changement de traitement. De plus, ces polyopathologies peuvent rendre l'utilisation de ces médicaments contre-indiquée. Le meilleur exemple étant certainement la contre-indication des AINS chez les patients insuffisants rénaux.

Les tableaux de l'annexe IV présentent l'ensemble des spécialités utilisables parmi ces classes pharmacologiques.

8.2.2.2. Voie intra-articulaire

Les glucocorticoïdes, par voie IA, sont utilisés depuis de nombreuses années en pratique quotidienne. Leur évaluation a fait l'objet de nombreux essais randomisés qui ont démontré l'efficacité de ceux-ci. Cependant, cette efficacité s'atténue rapidement au bout de une à quatre semaines et les douleurs réapparaissent rapidement (Ayrat, 2001). Deux sociétés savantes ont dernièrement validé l'efficacité de ces traitements : l'European League Against Rheumatism (EULAR) (Jordan *et al.*, 2003) et l'American College of Rheumatology (ACR) (ACR, 2000).

L'ACR a cependant, en 1995, recommandé de ne pas dépasser 3 à 4 injections par an suite à l'observation de modifications des caractéristiques du cartilage lors d'administrations

répétées. Cependant d'après des études récentes (Ayrat, 2001) ce risque de dégradation du cartilage serait minime.

Différents effets secondaires sont observés : des réactions de flush au niveau du visage, des déséquilibres de la glycémie, une hypertension artérielle et des réactions d'immunosuppression. Ces effets indésirables sont imputables à la clairance rapide de ces produits après administration au niveau de la synovie. L'utilisation de solutions aqueuses verrait l'incidence de ces effets indésirables majorée contrairement aux suspensions.

Le tableau de l'annexe IV présente les produits commercialisés en France.

8.2.3. Traitements d'action lente

8.2.3.1. *Per os*

- Glucosamine et chondroïtine-sulfate (CS) :

La glucosamine est un précurseur des GAG et stimule la synthèse chondrocytaire des GAG, des PG, et du collagène. L'administration orale de glucosamine à des lapins atteints d'arthrose a montré des effets partiels détectables mais ne prévient pas l'apparition de fibrillations et/ou d'érosion du cartilage articulaire (Tiralocche *et al.*, 2005). La CS diminue, sur les modèles cellulaires *in vitro*, l'activité enzymatique catabolique du cartilage arthrosique et stimule la synthèse de GAG et de collagène. L'indication retenue est le traitement symptomatique à action retardée des manifestations fonctionnelles de la gonarthrose et de la coxarthrose (effet différé d'environ 2 mois et pouvant nécessiter un traitement antalgique et/ou anti-inflammatoire habituel d'action immédiate). Des essais chez l'homme ont été réalisés, dont l'essai GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial), et n'ont cependant pas conclu à une amélioration significative de l'analgésie en comparaison avec un *placebo*, que ce soit après administration seule de glucosamine ou de chondroïtine, où lors d'administrations concomitantes de glucosamine et de chondroïtine (Clegg *et al.*, 2006).

- Diacéréine :

Il s'agit d'une substance proche des laxatifs anthraquinoniques. Deux mécanismes d'action ont été validés : l'inhibition *in vitro* de la synthèse de l'IL-1 et l'activité sur la synthèse des protéoglycanes, GAG et HA. Ainsi la diacéréine aurait une activité anti-inflammatoire modérée différée de 1 à 2 mois mais avec un effet rémanent à l'arrêt, ce qui permettrait de réduire la consommation d'antalgiques au long cours. Elle est commercialisée selon

l'indication : traitement symptomatique à action retardée des manifestations fonctionnelles de l'arthrose.

Le tableau 5 résume les produits commercialisés en France.

TABLEAU 5 : TRAITEMENTS D'ACTION LENTE ADMINISTRES PAR VOIE ORALE COMMERCIALISES EN FRANCE (DOROSZ, 2006).

Chondroïtine sulfate (Remb. 35%)		
CHONDROSULF®	84 gélules ou sachets à 400 mg	3 gélules ou 3 sachets / jour en 3 prises aux repas
STRUCTUM®	60 gélules à 500 mg	1 gélule X 2 par jour au cours des repas
Diacéréine (Liste I-Remb. 35%)		
ART® ZONDAR®	30 gélules à 50 mg	1 gélule X 2 / jour au cours des repas

A titre indicatif, citons également la spécialité PIASCLEDINE® constituée d'huile de soja et d'huile d'avocat, commercialisée depuis de très nombreuses années en France mais dont le service médical rendu est aujourd'hui considéré comme faible (Commission d'Evaluation des Produits et Prestations CEPP du 15 février 2006). Ce médicament est indiqué dans le traitement d'appoint des douleurs arthrosiques et son intérêt est basé sur une possible épargne en traitement par AINS.

8.2.3.2. Voie intraarticulaire : viscosupplémentation

La viscosupplémentation consiste en l'injection IA d'acide hyaluronique en raison de ses caractéristiques naturelles de viscosité que l'on retrouve dans une articulation saine, mais qui disparaissent au cours de l'arthrose (diminution de la concentration et du poids moléculaire en acide hyaluronique).

Le principe de cette viscosupplémentation ne se limite pas seulement à cette propriété mécanique. Des effets indirects ont été observés *in vitro* : une inhibition des prostaglandines E2 dont la synthèse est induite par l'IL-1, des effets anti-inflammatoires par augmentation de l'adhérence des leucocytes, de leur prolifération, de leur migration et de leur activité phagocytaire (Brandt *et al.*, 2000). Des effets chondroprotecteurs ont également été observés *in vitro* : stimulation de la synthèse de TIMP-1 (Tissue Inhibitors of Matrix

Metalloproteinases), atténuation de la dégénérescence induite par l'IL-1 et de sa cytotoxicité (Brandt *et al.*, 2000).

Enfin, il a été montré la capacité de l'acide hyaluronique à stimuler la synthèse de PG, mais également que l'apport d'HA permet de normaliser la synthèse endogène de celui-ci par les synoviocytes.

Aujourd'hui en France, sept produits (tableau 6) à base d'acide hyaluronique sont commercialisés. Il faut souligner que ces produits ne possèdent plus, depuis novembre 2000, le statut de médicaments mais celui de dispositifs médicaux. Il existe entre ces différents produits des variations en terme de concentration en acide hyaluronique, paramètre mal évalué aujourd'hui en terme de pharmacocinétique et de pharmacodynamique des produits. De plus le mode de synthèse de ces produits est variable, et pose le problème pour les deux produits d'origine animale (HYALGAN[®], SYNVISIC[®]) de leur innocuité en terme de transmission virale.

En terme d'efficacité, de nombreux essais cliniques ont été menés depuis 25 ans, mais à l'aide de préparations d'acide hyaluronique très variables en terme de composition. Elles ont toutes conclues à l'efficacité de l'acide hyaluronique sur le groupe *placebo* en terme de réduction de la douleur. Une méta-analyse de 2004 (Wang *et al.*, 2004) conclut à une efficacité de ces produits sur la symptomatique douloureuse. Ces effets sont bénéfiques sur une durée de 9 à 12 mois, une nouvelle administration devant alors être réalisée.

Les variations de teneur en acide hyaluronique ont été peu évaluées. Cependant il semble que plus le produit contient d'acide hyaluronique de haut poids moléculaire, plus l'efficacité de celui-ci est grande (Adams *et al.*, 2000, Aggarwal & Sempowski, 2004).

Des comparaisons acide hyaluronique *versus* glucocorticoïdes par voie IA ont été menées et concluent à une efficacité similaire mais avec une action à plus long terme en faveur de l'acide hyaluronique (Ayrat, 2001).

La comparaison avec les AINS administrés *per os* a montré des effets similaires mais la sécurité d'emploi en terme d'effets secondaires gastro-intestinaux était en faveur de l'acide hyaluronique (Ayrat, 2001).

Une comparaison entre les différents produits reste à réaliser selon des essais cliniques randomisés. Cependant la conclusion de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) de 2004 sur ces produits à base d'acide hyaluronique est assez éloquent : « en l'état actuel des connaissances et des études disponibles, il n'y a pas lieu de distinguer en terme d'efficacité les différentes solutions d'acide hyaluronique qui ont apporté des

arguments cliniques de leur efficacité et de leur tolérance, et ce, quels que soient leur structure chimique, leur poids moléculaire ou leur concentration » (www.afssaps.fr).

Il faut souligner également que tous ces traitements, malgré leur efficacité démontrée ces quelques années, souffrent d'une controverse depuis la publication récente d'études réalisées chez l'animal concluant à d'éventuels effets délétères sur le cartilage suite à l'administration d'acide hyaluronique. En effet, au contraire du chien ou du lapin, on observe après injection chez le mouton une augmentation des ostéophytes, une fibrillation du cartilage et une diminution de synthèse des PG (Brandt *et al.*, 2000, Goldberg & Buckwalter, 2005). Aujourd'hui le doute persiste encore et la précaution doit être de mise lors de l'utilisation de ces traitements. Ce point évoque la difficulté du choix des modèles animaux lors des essais cliniques, qui a pu conduire par le passé à des catastrophes parmi lesquelles le thalidomide dont l'effet tératogène fut mal évalué par l'utilisation de modèles animaux non-adaptés à la physiologie humaine.

En terme de tolérance, celle-ci est très bonne avec une incidence très faible marquée par des réactions locales au point d'injection, qui demeurent bénignes et de courte durée (Adams *et al.*, 2000).

TABLEAU 6 : DISPOSITIFS MEDICAUX A BASE D'ACIDE HYALURONIQUE COMMERCIALISES EN FRANCE ET INDIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES GONARTHROSES (DOROSZ, 2006).

Hyaluronate de sodium (Prise en charge LPPR)*			
ADANT®	Fermentation bactérienne	0,6 à 1,2 millions daltons Solution à 10 mg/ml (seringue pré-remplie de 2,5 ml)	Une injection intra-articulaire par semaine X 3 semaines maximum
ARTHURUM H®	Fermentation bactérienne	2,4 millions daltons Solution à 20 mg/ml (seringue pré-remplie de 2 ml)	
HYALGAN®	Origine animale (crête de coq)	6 à 7 millions daltons Solution à 10 mg/ml (seringue pré-remplie de 2 ml)	
OSTENIL®	Fermentation bactérienne	1,2 millions daltons Solution à 10 mg/ml (seringue pré-remplie de 2 ml)	
SINOVIAL®	Fermentation bactérienne	0,8 à 1,2 millions daltons Solution à 8 mg/ml (seringue pré-remplie de 2 ml)	
SUPLASYN®	Fermentation bactérienne	0,5 à 0,73 millions daltons Solution à 10 mg/ml (seringue pré-remplie de 2 ml)	
SYNVISC®	Origine animale (crête de coq)	6 millions daltons Solution à 8 mg/ml (seringue pré-remplie de 2 ml)	

* Produits onéreux, ayant depuis novembre 2000 le simple statut de dispositifs médicaux et plus celui de spécialités pharmaceutiques : ces produits sont remboursés dans la limite de 3 injections par an et par genou.

8.2.4. Analgésiques topiques

Des analgésiques topiques existent et sont d'efficacité intéressante en complément des traitements *per os*. L'annexe V présente les différents produits commercialisés en France. Ils sont indiqués dans le traitement de l'arthrose des petites articulations en poussée « inflammatoire » (remboursés à 35% pour la plupart).

8.2.5. « Guidelines » de la prise en charge des douleurs arthrosiques

Les recommandations des deux sociétés savantes, l'ACR et l'EULAR (ACR, 2000, Jordan *et al.*, 2003), se correspondent en de nombreux points.

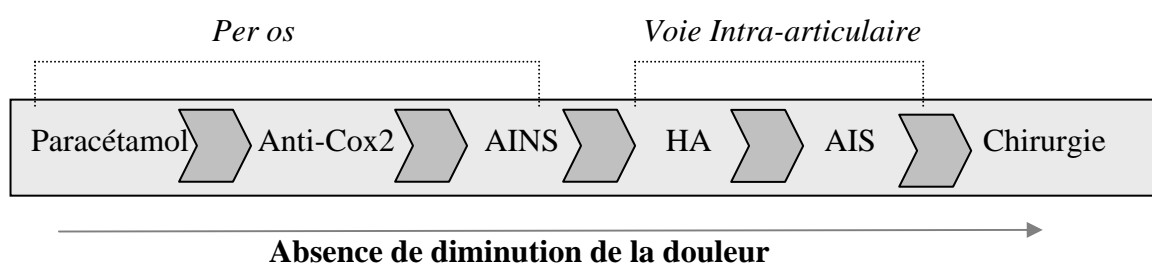
En fonction de l'intensité des douleurs et de l'efficacité des traitements se dessine une chronologie dans la prise en charge du patient arthrosique. Ainsi le paracétamol est le premier traitement prescrit dans les douleurs modérées. Si ce traitement ne suffit pas, les AC2 sont recommandés. Leur utilisation pose aujourd'hui un problème car ils étaient très prescrits auparavant en raison de leur « soi-disante » innocuité digestive mais de possibles effets secondaires cardiovasculaires se sont surajoutés. Dans le cas de la non-efficacité des AC2, un traitement par AINS est mis en place.

Enfin, les opioïdes sont utilisés pour les douleurs rebelles ne cédant pas aux thérapeutiques précédentes.

L'utilisation de l'acide hyaluronique ne devrait être indiquée que lors de douleurs persistantes, invalidantes. Les stéroïdes administrés en intra-articulaire ne trouvent leur place qu'après tous ces traitements et avant de prendre la décision de réaliser une chirurgie articulaire.

La figure 15 présente le schéma décisionnel de traitement des douleurs arthrosiques.

FIGURE 15 : CHRONOLOGIE DE TRAITEMENT



AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

HA : Acide Hyaluronique

8.2.6. L'avenir

8.2.6.1. Développement de nouveaux analgésiques et anti-inflammatoires

Plusieurs laboratoires réalisent des tests sur de nouvelles molécules (Steinmeyer & Kontinen, 2006). On peut citer des inhibiteurs de COX/LOX comme le licofelone (MERCCKLE), des AINS couplés à de l'oxyde nitrique comme le NO-naproxen (NicOX), de nouveaux agonistes opioïdes dont la molécule ADL-100116 (ADOLOR), des analogues de la capsaïcine (DA-5018, Dong-A) et des antagonistes des récepteurs B₂ de la bradykinine (Icatibant, SANOFI-AVENTIS). L'annexe VI présente les différentes molécules en cours d'évaluation.

8.2.6.2. Polysulfate de pentosane

Ce médicament n'existe pas sous forme injectable en France (crème HEMOCLAR[®]) mais dans d'autres pays. L'administration se fait par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-articulaire. Il permettrait la modulation de l'activité des cytokines, la préservation du contenu en PG du cartilage lors de modèles expérimentaux d'arthrose et la stimulation de la synthèse en acide hyaluronique de la membrane synoviale (Munteanu *et al.*, 2002).

8.2.6.3. Utilisation de facteurs de croissance

Otsuka a démontré que le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF) stimule la formation de cartilage lors de la réparation d'une lésion cartilagineuse chez le lapin, après injections intraarticulaires (Otsuka *et al.*, 1997).

Les BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) induisent, *de novo*, la formation d'os. Il a été montré que la BMP2 est capable d'induire l'expression du collagène de type X dans des chondrocytes murins, c'est-à-dire de provoquer la maturation terminale du chondrocyte associée à l'ossification endochondrale. Le traitement par la BMP2 de défauts affectant toute la profondeur du cartilage de lapins adultes a démontré une réparation du cartilage avec expression de collagène de type II (Sellers *et al.*, 1997).

Le TGF- β montre des effets suppresseurs sur la résorption du collagène et la différenciation chondrocytaire (Tchetina *et al.*, 2006). Il joue un rôle significatif, que ce soit *in vitro* ou *in vivo* en facilitant la synthèse de MEC, la prolifération cellulaire, la différenciation

chondrogénique (Lajeunesse, 2004). Ainsi ce facteur de croissance serait un candidat intéressant au traitement de l'arthrose.

Malgré certaines controverses dues vraisemblablement à des problèmes d'effets-doses, ces produits semblent très prometteurs en particulier lors de l'utilisation en association avec le couple biomatériau-cellules utilisé en ingénierie tissulaire du cartilage. Nous reviendrons dans la troisième partie de notre travail sur les intérêts et les modes d'utilisation possibles de ces facteurs de croissance dans ce domaine.

8.2.6.4. Les « Disease-Modifying OsteoArthritis Drugs » (DMOADs)

Ces futurs médicaments ont pour objectif de ralentir le processus lent, mais inévitable de l'arthrose. Leur développement est basé sur les connaissances de la physiopathologie de la dégradation du cartilage.

Les revues bibliographiques de Steinmeyer et Konttinen (Steinmeyer & Konttinen, 2006) et de Wieland et son équipe (Wieland *et al.*, 2005) permettent de faire le point sur les dernières avancées dans ce domaine.

Trois concepts peuvent être identifiés :

- Utilisation de drogues agissant sur les enzymes cataboliques :

La principale voie de recherche actuelle est la recherche de molécules pouvant agir avec les MMP (Matrix Metalloprotéases).

- Utilisation de drogues anti-cytokines :

L'IL-1 et le TNF- α seraient des cibles privilégiées (Abramson & Yazici, 2006).

L'IL-1, cytokine pro-inflammatoire, stimule la production des MMPs. Dans des modèles animaux, il a été montré que l'injection intra-articulaire d'IL-1 induit une diminution des PG, tandis que l'inhibition du récepteur de l'IL-1 ralentit la progression de la perte de cartilage (Goldring & Goldring, 2004). La production de récepteurs anti-IL-1 en réponse à la stimulation par différentes cytokines permettrait un effet protecteur anti-inflammatoire (Palmer *et al.*, 2002).

L'anakinra (KINERET[®], Amgen) est un anti-IL-1 commercialisé depuis 2003 pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Son utilisation dans l'arthrose n'est pas validée pour l'instant et n'a fait l'objet dans cette indication que d'un essai clinique d'innocuité qui a rendu

des résultats favorables (Chevalier *et al.*, 2005). Ce produit présente les inconvénients d'une administration quotidienne par voie sous-cutanée et un coût de traitement très élevé.

- Utilisation de drogues agissant sur les signaux cellulaires :

Il s'agit d'une approche nouvelle basée sur l'action de drogues au niveau de signaux cellulaires, comme les MAP kinases. Ces signaux cellulaires sont de mieux en mieux connus et des implications thérapeutiques futures sont envisageables (Guicheux *et al.*, 2003). L'annexe VII présente les différentes drogues déjà identifiées comme potentiellement actives.

8.3. Traitements chirurgicaux conventionnels des pertes de substance chondrale et de la gonarthrose

La réparation d'une lésion chondrale symptomatique du genou est une décision difficile en raison de sa complexité technique et de ses risques. Elle ne peut être envisagée que chez des patients dont on a évalué la gêne fonctionnelle, la demande sportive et après réalisation d'un bilan lésionnel précis. Il est important de laisser le patient auto-évaluer sa douleur, sa limitation de mobilité au quotidien, ses fonctions (marche, descente des escaliers, station assise, accroupissement, conduite automobile, sports pratiqués) et le retentissement sur sa vie personnelle, familiale et professionnelle (Franck, 2006).

8.3.1. Interventions thérapeutiques sans agents biologiques « actifs »

8.3.1.1. Lavage

Son principe est l'irrigation ou le lavage de l'articulation, sous arthroscopie, avec l'emploi du sérum physiologique isotonique qui semble être préféré au Ringer lactate et surtout à l'eau distillée qui induit des effets délétères sur l'ultrastructure du cartilage (Franck, 2006).

Il est pratiqué lors d'arthrose en poussée « inflammatoire » prolongée avec une articulation gonflée par un épanchement important et ne rétrocedant pas aux anti-inflammatoires, à la ponction et à l'infiltration de cortisone. Le but du lavage est d'assécher l'articulation, car toute gonarthrose avec épanchement chronique, en particulier fémoro-tibiale, est à risque de chondrolyse rapide.

Différents mécanismes d'action ont été évoqués (Franck, 2006) :

- évacuation des débris cartilagineux macroscopiques et des produits de dégradation microscopiques du cartilage (collagène, protéoglycanes) ;
- dilution des enzymes dégradantes (métalloprotéases) et des différentes cytokines impliquées dans la chondrolyse ;
- évacuation des microcristaux libres, non adhérents ;
- distension capsulaire, ruptures d'adhérence intra-articulaires ;
- refroidissement intra-articulaire (en cas d'utilisation de sérum physiologique glacé) ;
- effet *placebo*.

La diminution des douleurs a été montrée par certains essais (Chang *et al.*, 1993, Moseley *et al.*, 1996), mais pour un laps de temps toujours limité.

8.3.1.2. « *Shaving* »

Ce traitement est basé sur un concept empirique consistant à une diminution des frictions par « rasage » d'une épaisseur de cartilage sans atteinte de l'os sous-chondral. Cette technique est très peu appliquée aujourd'hui à part pour certaines indications : chondromalacie patellaire, douleur patello-fémorale.

Il est observé à plus ou moins long terme une dégénérescence du cartilage et la formation de fibrocartilage. De plus, ce traitement réalise en quelques minutes ce que la nature aurait réalisé lentement en quelques années, et se complique souvent d'une poussée congestive (épanchement) par libération de cytokines avec parfois une chondrolyse rapide. Ce geste est donc à éviter (Franck, 2006).

8.3.1.3. *Débridement*

Le débridement englobe, en fonction des lésions anatomiques retrouvées, différents gestes : chondrectomie, ménisectomie, ablation de corps étrangers, ostéophylectomies, synovectomie, couplés bien sûr à un lavage articulaire. Tous ces gestes sont réalisés au minimum de la nécessité. Il s'agit d'une véritable toilette articulaire dont le but est de retirer les « épines irritatives » pouvant entretenir la douleur arthrosique.

Que ce soit, au niveau expérimental (Messner *et al.*, 2001, Messner *et al.*, 2000), ou clinique (Neyret *et al.*, 1994, Rangger *et al.*, 1995), une exacerbation des conditions arthrogènes et un risque d'accélération du processus dégénératif ont été observés.

Les résultats sont très variables selon les essais cliniques :

- résultats cliniques bons (Linschoten & Johnson, 1997, McLaren *et al.*, 1991, Sprague, 1981) ;
- résultats cliniques modérés (Baumgaertner *et al.*, 1990, Su *et al.*, 1995) ;
- résultats cliniques pauvres (Gibson *et al.*, 1992, McGinley *et al.*, 1999).

8.3.1.4. Techniques de stimulation des cellules souches

8.3.1.4.1. Généralités

Le principe de ces techniques est basé sur le fait qu'après perforation de l'os les cellules mésenchymateuses multi-potentes vont migrer et envahir le caillot fibrineux de la plaque sous-chondrale. Les cellules progénitrices vont se multiplier, se différencier en cellules cartilagineuses adultes (Magne *et al.*, 2005b).

Au bout de 6 à 8 semaines, la formation d'un tissu fibro-cartilagineux en surface et d'un tissu osseux en profondeur est observée. Ce tissu fibro-cartilagineux est nettement différent par sa composition d'un cartilage normal même si leur apparence macroscopique est voisine. Le recouvrement est souvent incomplet et secondairement ce tissu soumis aux contraintes normales de l'articulation va se dégrader. Ces techniques permettent donc une réduction des symptômes dans le cas d'un défaut articulaire localisé mais un certain nombre d'échecs ont été rapportés. Le taux de réussite dépendrait de nombreux facteurs comme l'âge du patient, le degré d'arthrose et le degré d'activité (Bert, 1993).

Trois techniques ont été successivement décrites. Elles diffèrent essentiellement par leur niveau d'agressivité, mais toutes ont un temps initial de débridement jusqu'à l'os sous chondral et d'avivement des berges.

8.3.1.4.2. Perforations de Pridie (« Pridie drilling »)

Cette technique a été développée en 1959 par Pridie (Insall, 1974) et est pratiquée à l'aide d'une broche. Comme pour toutes les techniques de stimulation des cellules souches, la formation d'un fibrocartilage est décrit et les études montrent l'absence de bénéfice à long terme (Schmidt & Hasse, 1989).

8.3.1.4.3. Chondroplastie par abrasion

Cette technique a été introduite dans les années 1980 (Johnson, 1986). L'abrasion de l'os est obtenue à la fraise à grande vitesse (1000 trs/min) sur une profondeur inférieure à 1 mm.

Les résultats des essais cliniques sont très variables et montrent la formation d'un tissu fibreux (Bert, 1993).

8.3.1.4.4. Technique de microfracture

Elle a été développée par Steadman et son équipe (Steadman *et al.*, 1999). Les perforations réalisées sont de plus petite taille (trous réalisés par un poinçon tous les 3 à 4 mm sur 4 mm de profondeur) que dans la technique de Pridie, ce qui permet de diminuer les troubles biomécaniques à plus ou moins long terme.

Son avantage est sa réalisation possible par une technique d'arthroscopie mini-invasive et un coût en instrumentation beaucoup plus faible.

Cette technique a été utilisée chez les sujets jeunes et en particulier chez les athlètes. De bons résultats ont été observés (Sledge, 2001). Une étude randomisée comparative avec la technique de Brittberg a montré des résultats équivalents, à 1 an de suivi (Knutsen *et al.*, 2004). Nous reviendrons sur ces études ultérieurement lors de la description de la technique de Brittberg.

L'équipe de Steadman a utilisé cette technique sur plus de 1300 patients. 435 cas consécutifs de grade IV, selon la classification d'Outerbridge, ont été suivis pendant une durée de 2 à 12 ans (Steadman *et al.*, 2002) et donnent les résultats suivants :

- 75% des patients présentent une amélioration de leur douleur par rapport à la situation préopératoire ;
- 20% sont stationnaires ;
- 5% sont aggravés.

L'amélioration survient dès la première année puis se maintient. Un contrôle arthroscopique réalisé chez seulement 26 patients a montré un recouvrement de la lésion par un mélange de cartilage hyalin et de fibrocartilage excepté chez deux patients.

8.3.2. Interventions thérapeutiques extensives

8.3.2.1. Ostéotomie tibiale

Il s'agit d'une des techniques les plus réalisées afin de diminuer les douleurs liées à l'arthrose en relation avec certaines déformations articulaires (*valgus* et *varus*).

Elle est très efficace pour diminuer les douleurs, cependant d'un point de vue biologique on observe une exacerbation de la dégénérescence des tissus (Panula *et al.*, 1997).

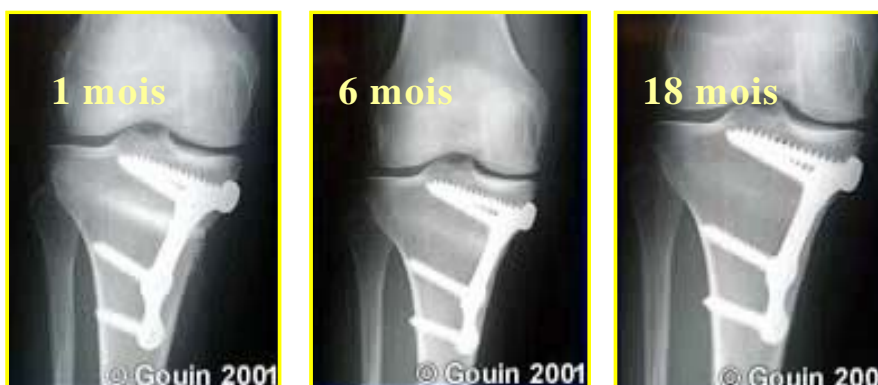
Cette technique est souvent associée à un « shaving » ou une chondroplastie par abrasion. Aujourd'hui, cette technique n'est indiquée que pour traiter les douleurs avec déformations articulaires associées.

Il y a deux sortes d'ostéotomie, qu'elles soient effectuées au niveau du fémur ou du tibia, suivant la déformation d'axe qu'elles corrigent :

- l'ostéotomie de valgisation qui corrige un *genu-varum* ;
- et l'ostéotomie de varisation pour corriger un *genu-valgum*.

Les deux radiographies suivantes présentent le mode de réalisation d'une ostéotomie (figure 16). Après ablation d'un coin osseux, le chirurgien réalise la fermeture de l'angle et la fixation de l'ensemble grâce à une plaque vissée.

FIGURE 16 : TECHNIQUE D'OSTEOTOMIE ET EVOLUTION A 18 MOIS



L'indication de cette intervention dépend de plusieurs facteurs :

- l'importance des douleurs et de la déformation ;
- l'âge, l'ostéotomie étant d'autant plus utile que le sujet est plus jeune ;
- et enfin d'un certain nombre de critères radiologiques qui permettent au chirurgien d'évaluer les chances de succès de cette intervention.

Le degré de correction de l'axe du genou constitue un élément majeur du pronostic des ostéotomies. Ainsi un degré faible de correction permet d'obtenir une bonne stabilité du genou et permet de réduire dans près de 90% des cas les symptômes douloureux (Sledge, 2005).

Des hémorragies au sein de l'articulation, des réactions inflammatoires du tissu articulaire et des dommages nerveux sont les principaux effets secondaires décrits au cours de ce type d'intervention.

8.3.2.2. Arthroplasties, arthrodèses

Ces interventions chirurgicales sont indiquées aux cas d'arthrose hautement dégénérative pour lesquels le remplacement de l'articulation est la seule solution envisageable. Il ne s'agit pas véritablement de technique de réparation du cartilage. Leur développement dans le contexte de notre travail sera donc volontairement limité. Le nombre de prothèses de genou implantées est actuellement en croissance dans le monde. 300000 prothèses sont implantées aux Etats-Unis et autant en Europe de l'Ouest. En France, 50000 prothèses sont posées par an.

Les diverses améliorations apportées depuis les 30 dernières années ont été possibles grâce à une amélioration de la qualité des biomatériaux, une connaissance accrue de la biomécanique du genou, permettant de donner aux prothèses des formes mieux adaptées aux mouvements naturels de l'articulation.

Les différentes prothèses de genou se distinguent par un certain nombre de paramètres : leur caractère partiel (prothèse uni-compartimentale) ou complet (prothèse tri-compartimentale), selon le système de stabilisation (conservation ou non des ligaments croisés, charnière), selon le système de fixation de l'os (cimenté ou non), selon la mobilité des pièces de la prothèse (plateau fixe ou mobile).

Ainsi, trois familles sont actuellement utilisées :

- les prothèses partielles ou uni-compartimentales (le plateau tibial est recouvert d'une partie en polyéthylène et un condyle métallique est fixé au condyle fémoral correspondant) ;
- les prothèses fémoro-patellaires ;
- les prothèses tri-compartimentales (prothèses à glissement, prothèses à charnière).

A noter que l'avenir semble désormais appartenir aux prothèses à plateau mobile, car leur usure est moindre.

8.3.3. Techniques de greffes

8.3.3.1. Greffe allogénique ostéochondrale et greffe chondrale

Cette technique a été utilisée pendant plusieurs décennies et de nombreuses expériences cliniques ont été réalisées. Elle consiste en l'utilisation de dérivés humains et a pour inconvénients l'existence de réactions immunologiques et le risque de transmission de maladies virales (Langer *et al.*, 1978, Stevenson, 1987).

L'utilisation de tissus « frais » serait plus efficace que l'utilisation de tissus soumis à une cryoconservation (Stevenson *et al.*, 1991, Tomford *et al.*, 1992).

Les résultats sont grevés par les réactions immunologiques potentielles qui seraient moins importantes chez l'homme que chez l'animal. Les transplants présentent une durée de vie intéressante (Bakay *et al.*, 1998, Bell *et al.*, 1994, Chu *et al.*, 1999, Langer *et al.*, 1978, Marco *et al.*, 1993), mais le maintien des propriétés du tissu implanté est incertain. Cette technique est aujourd'hui anecdotique en terme d'utilisation étant donné le moratoire face à ce genre de technique à « haut risque de transmission de maladies virales ou d'agents transmissibles non-conventionnels (ATNC) ». Les évolutions en terme d'amélioration des immunosuppresseurs, et la meilleure connaissance des ATNC et de leur mode de transmission, rendront peut-être du crédit à l'intérêt de cette technique dans les décennies à venir.

8.3.3.2. Transplantation de tissus autologues

8.3.3.2.1. Greffes de périchondre et de périoste

➤ **Greffe de périchondre :**

Le périchondre est un tissu voisin du périoste que l'on retrouve dans l'oreille, la trachée ou les côtes de l'adulte. Homminga a surtout développé cette technique à partir de 1990 (Homminga *et al.*, 1990). Le prélèvement cartilagineux emporte la couche profonde du cartilage et est fixé tel un patch par une colle biologique (TISSUCOL[®]) au niveau de la zone de tissu malade. Les premiers résultats de Homminga sur 25 patients à un an de recul semblaient satisfaisants du point de vue clinique, radiologique et histologique. Par contre des résultats après 4 ans sur 88 patients sont très décevants : 55% de mauvais résultats, 8% de moyens, 38% de bons et excellents. 53% des patients montrent des calcifications dans la zone de greffe un à deux mois

après l'intervention. De meilleurs résultats sont retrouvés chez les sujets jeunes avec une lésion isolée du condyle interne (Homminga *et al.*, 1990).

➤ **Grefe de périoste :**

Le potentiel chondrogénique du périoste est connu depuis de très nombreuses années et surtout depuis les travaux, chez le lapin de O'Driscoll à partir de 1981 (O'Driscoll & Salter, 1984). La couche profonde du périoste dite « cambium layer » est riche en cellules progénitrices de la lignée cartilagineuse ou de la lignée osseuse mais également en facteurs de croissance.

O'Driscoll (O'Driscoll & Salter, 1986) puis R. Lorentzon (Lorentzon *et al.*, 1998) ont parfaitement décrit la technique opératoire : la perte de substance cartilagineuse est débridée et micro-fracturée, un lambeau périosté légèrement supérieur en taille est prélevé soigneusement sur la face interne du tibia en emportant l'ensemble de la couche profonde. Ce lambeau est plaqué sur la perte de substance, la face osseuse regardant la surface articulaire.

Lorentzon insiste beaucoup sur la qualité de l'adhérence entre l'os et le périoste qu'il renforce par une colle biologique et de petites ancrs aux points cardinaux. Nous pouvons nous interroger sur le rôle secondaire de cette colle biologique et de son apport en facteurs de croissance.

Les travaux de Rubak (Rubak, 1982) ou de O' Driscoll (O'Driscoll & Salter, 1984) sur le lapin ont montré la possibilité de comblement, en quatre semaines, par un tissu cartilagineux de type hyalin, de larges pertes de substance du cartilage trochléen. L'étude du néo-cartilage révèle un pourcentage très élevé (93%) de collagène de type II et des taux de PG pratiquement identiques à ceux du cartilage normal.

Au niveau clinique aucune étude prospective randomisée n'existe. Cependant O'Driscoll rapporte une expérience de 13 ans sur 40 patients, où 2/3 des patients sont satisfaits mais il conclut : « *I haven't promot my work because I'm still not sure of the indication* » (O'Driscoll, 1998).

D'autres auteurs possèdent une expérience intéressante de cette technique mais toujours sur des séries de cas limitées :

- Hoikka (Hoikka *et al.*, 1990) rapporte 13 cas de reconstruction rotulienne à 4 ans de recul avec 8 bons résultats, 4 moyens, 1 échec.
- Niedermann (Niedermann *et al.*, 1985) rapporte 5 cas de reconstruction condylienne à 1 an minimum avec des résultats satisfaisants sur le plan clinique et radiologique.

- Alfredson (Alfredson *et al.*, 1999) a revu 57 cas d'atteinte rotulienne avec les résultats suivants : 76% de bons et très bons résultats, 19% de moyens et 5% de mauvais. Il observe 4 dégradations secondaires. Les biopsies objectivent un cartilage presque hyalin.

Deux facteurs hypothèquent les possibilités de réparation par transfert périoste :

- la densité de cellules progénitrices au sein du périoste diminuant très rapidement avec l'âge ;
- le risque de minéralisation à moyen terme du tissu de réparation.

Enfin les difficultés de maintien du greffon ne sont toujours pas résolues, que ce soit par l'utilisation de sutures ou de colles (Hunziker, 2002).

8.3.3.2.2. Greffes ostéochondrales

➤ **Greffes ostéochondrales de 1^{ère} génération : greffes uniques**

Lane et son équipe (Lane *et al.*, 1977) ont démontré la fiabilité des transferts ostéochondraux sur le lapin. A un an de recul, le cartilage transféré présente un aspect macroscopique et histologique tout à fait normal. Outerbridge (Outerbridge *et al.*, 1999) a utilisé le tiers externe de la rotule en monobloc pour combler de larges pertes de substance en zone portante du condyle. Les 10 patients ont été améliorés. Le bilan radiologique montre une incorporation de la greffe. Cependant on déplore 5 syndromes fémoropatellaires et 3 patients ont des ostéophytes marginaux de la patello-fémorale. Le bilan arthroscopique révèle un stade 2 de fibrillation de la rotule. Dans un seul cas, le cartilage apparaît normal.

Les avantages des greffes massives sont le transfert d'un cartilage vivant et la possibilité d'une stabilité immédiate de la greffe. Par contre les inconvénients majeurs sont la morbidité de la zone donneuse, et la forme imposée.

Les greffes ostéo-chondrales de 2^{ème} génération, à greffons multiples, ont été développées et sont les seules à être aujourd'hui utilisées.

➤ **Greffes ostéochondrales de 2^{ème} génération : greffes multiples (mosaicplastie)**

Hangody a conduit à partir de 1991 des études sur le genou du chien et du cheval (Hangody & Fules, 2003).

Les greffons ont été prélevés en périphérie de la fémoro-patellaire et implantés dans le défaut condylien. Les principales conclusions de ces travaux ont été :

- à 4 semaines : les greffons spongieux fusionnent avec le site receveur ;
- à 8 semaines : du tissu fibro-cartilagineux est présent et remplit le site donneur ;
- à 10 semaines, la zone transplantée contient 60 à 70% de cartilage hyalin.

Différences sources de greffons ont pu être utilisées :

- les condyles fémoraux (Wagner, 1964) ;
- la rotule (Outerbridge *et al.*, 1995).

En 1992 et à partir de ces résultats, Hangody développa la technique d'autogreffe multiple dénommée mosaïcplastie (figure 17). Presque simultanément Bobic (Bobic, 1996) développa une technique voisine (OATS : Osteochondral Autograph Transfer System) et plus récemment Jakob (Jakob *et al.*, 2002). Ces techniques permettent par l'utilisation de petits cylindres ostéochondraux mis côte à côte de respecter le rayon de courbure de la surface articulaire et donc la congruence. On observe l'intégration de la partie spongieuse de la greffe qui fusionne avec le lit spongieux receveur et l'intégration du cartilage transplanté au cartilage hyalin adjacent par l'intermédiaire d'un fibrocartilage se formant entre les différentes zones à partir du sol sous-chondral avivé.

De nombreux résultats sont aujourd'hui disponibles dans la littérature . Les principaux sont résumés dans le tableau 7.

Les avantages de la technique de mosaïcplastie sont multiples : technique en un temps, peu onéreuse, pas de risque infectieux spécifique, apport d'un tissu cartilagineux vivant.

Des inconvénients doivent cependant être pris en compte lors du choix thérapeutique : difficultés à couvrir de larges pertes de substance ($>3 \text{ cm}^2$), difficultés techniques sous arthroscopie en cas de multiples greffons. Il reste une incertitude sur le comportement à long terme de ces greffes, car la zone donneuse ne présente pas les mêmes caractéristiques mécaniques que la zone receveuse ni la même épaisseur. Un décalage entre le greffon et le tissu sous-jacent est observé fréquemment à l'IRM (Franck, 2006).

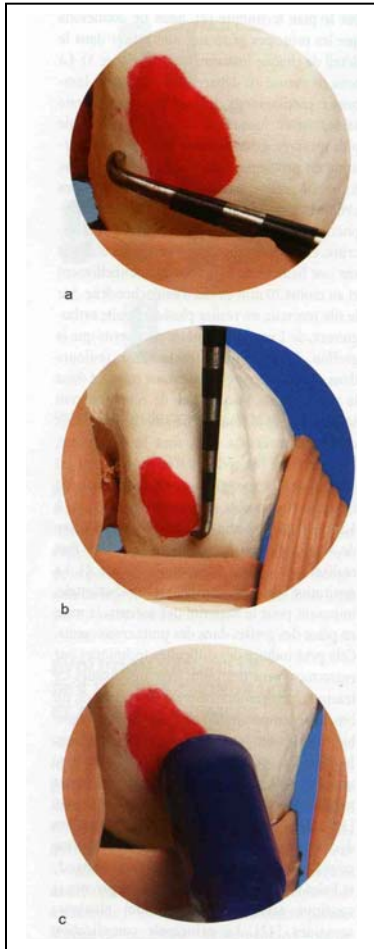
Actuellement les mosaïcplasties sont à réserver à des sujets de moins de 50 ans, ayant une lésion condylienne, localisée, inférieure à 4 cm^2 nécessitant moins de six greffons, sans lésion en miroir et sans désaxation du genou. Les lésions profondes exposent à des fractures de greffons ou à leur instabilité (« greffon flottant ») (Franck, 2006).

TABLEAU 7 : TECHNIQUE DE MOSAÏCPLASTIE : RESULTATS DES ETUDES CLINIQUES.

Série	Nombre de patients	Recul clinique	Résultats	Bibliographie
Hangody et Fules	597 lésions condyliennes 118 lésions fémoro-patellaires (f-p)	10 ans maximum	Lésions condyliennes : 92% de bons résultats Lésions f-p : 79% Cartilage analysé sur 83 biopsies : 83% présentent un cartilage hyalin et une parfaite continuité des matrices.	(Hangody & Fules, 2003)
Jakob	56 lésions : 21 fractures ostéochondrales, 17 arthroses fémoro-patellaires, 13 ostéochondrites, 5 instabilités rotuliennes	2 ans	88% des patients satisfaits. Amélioration fonctionnelle. Contrôle arthroscopique : persistance d'un fin sillon entre les greffons. 5 échecs : ostéochondrites de grande dimension (> 5 cm ²)	(Jakob <i>et al.</i> , 2002)
SFA	Etude multicentrique 86 lésions	14 mois	87% de résultats satisfaisants	(Robert, 2000) www.sofarthro.com
Marcacci	Démontre que les meilleurs résultats sont obtenus chez des patients jeunes présentant des lésions des condyles latéraux de moins de 2,5 cm ² et de grade III ou IV selon la classification de Outerbridge.			(Marcacci <i>et al.</i> , 2005)
Bentley et Horas	Deux études randomisées comparatives avec la méthode de Brittberg : résultats équivalents à 2 ans de suivi.			(Bentley <i>et al.</i> , 2003) (Horas <i>et al.</i> , 2003)

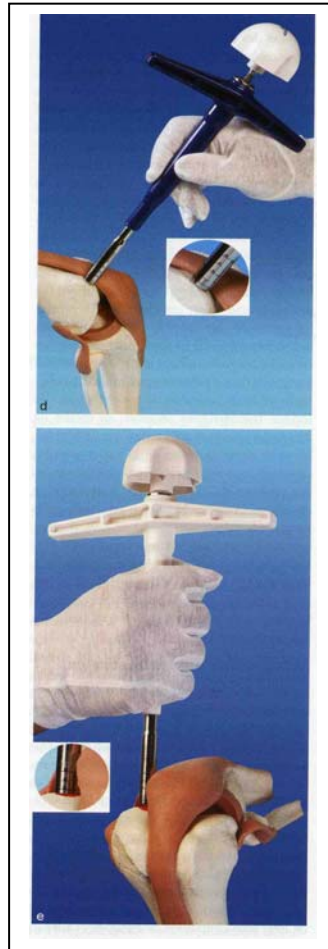
SFA : Société Française d'Arthroscopie

FIGURE 17 : TECHNIQUE DE MOSAÏCPLASTIE (SFA, 2006).



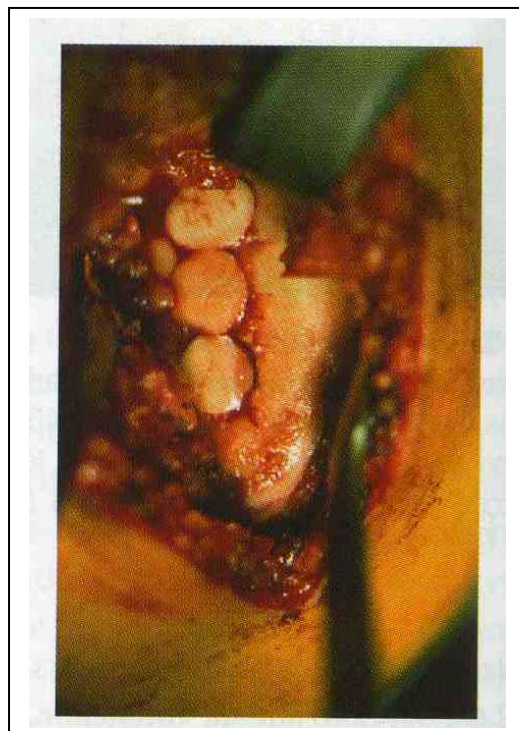
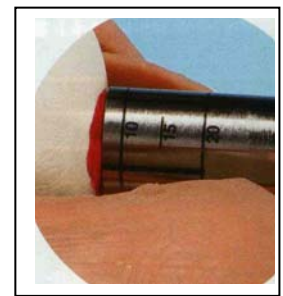
a et b : Mesure de la lésion en largeur et en hauteur à l'aide d'un crochet.

c : Estimation du nombre de greffons et de leur diamètre (dans le but de choisir un site de prélèvement)



d : Prélèvement du greffon.

e : Puits receveur creusé et extraction de la carotte. Mise en place du greffon (ci-dessous)



Exemple de greffe par trois plots ostéochondraux du condyle interne sur une lésion post-traumatique.

8.3.3.3. *Greffe de chondrocytes (méthode de Brittberg), ou Autologous Chondrocyte Implantation (ACI)*

Cette technique de greffe de chondrocytes a ouvert la voie des techniques d'ingénierie tissulaire. Sa première application humaine a été réalisée en Suède en 1987 et les résultats cliniques sur 23 premiers cas furent publiés en 1994 (Brittberg *et al.*, 1994).

Le laboratoire Genzyme Biosurgery fut le premier à développer ce procédé sous le nom de CARTICEL[®] (fiche technique sur le site www.genzymebiosurgery.com consulté le 01/08/2006). Le laboratoire français TBF est aujourd'hui en cours d'autorisation pour la commercialisation d'un implant à base d'agarose-alginate comme support de culture de chondrocytes et implantation selon un procédé proche de celui de la méthode de Brittberg (www.tbf-lab.com consulté le 10/10/2006).

Aujourd'hui dans le monde, plus de 10000 patients ont bénéficié de la technique de greffe de chondrocytes.

8.3.3.3.1. Principe

Le principe de la technique repose sur la dynamique biologique représentée par le complexe chondrocyte-périoste. Des chondrocytes autologues cultivés sont injectés dans le défaut préparé sous un lambeau périosté faisant office de patch, suturé à ses bords et étanchéifié. Les chondrocytes autologues cultivés *ex vivo*, en monocouche et soumis au procédé de dédifférenciation puis redifférenciation sur une période de 3 à 4 semaines, permettent d'obtenir une régénérescence de tissu de type hyalin après leur autotransplantation (Brittberg *et al.*, 2001).

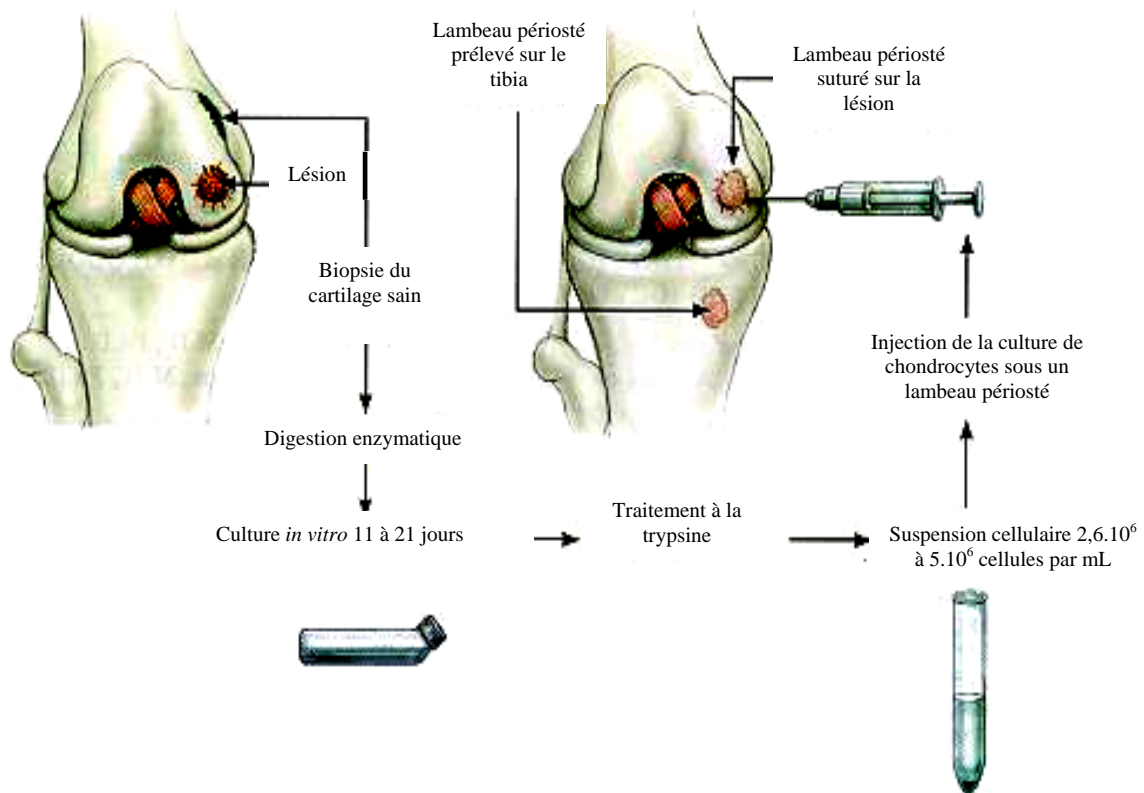
8.3.3.3.2. Technique

La technique est réalisée en 3 temps (figure 18) : biopsie, isolement et culture des chondrocytes et implantation (Franck, 2006, H.A.S, 2005).

- 1^{er} temps : biopsie

Sous arthroscopie, l'indication est tout d'abord validée. Une biopsie de cartilage sain (200 mg environ) est ensuite réalisée dans une zone non-soumise aux contraintes mécaniques, à l'aide d'une curette.

FIGURE 18 : TECHNIQUE DE BRITTBERG
(Brittberg *et al.*, 1994)



- 2^e temps : culture cellulaire

Le prélèvement est adressé à un laboratoire de culture cellulaire agréé. L'objectif de la culture cellulaire *in vitro* est d'augmenter le nombre de cellules afin d'en avoir un nombre suffisant pour que les chondrocytes puissent reconstituer un tissu cartilagineux qui comble la perte chondrale (Brittberg *et al.*, 2003).

Le nombre de chondrocytes nécessaires pour l'implantation varie selon les auteurs : 3.2 à 6.5.10⁶ /ml (Horas *et al.*, 2003) ou 3.10⁶ /ml (Lindahl *et al.*, 2003). Les chondrocytes isolés par digestion enzymatique de la matrice, et mis en culture monocouche, sont instables sur le plan phénotypique et vont se différencier en prenant l'apparence de fibroblastes qui synthétisent peu de matrice, celle-ci étant composée essentiellement de collagènes type I et III, et de protéoglycanes non cartilagineux.

- 3^{ème} temps : implantation sous arthrotomie

Les cellules sont injectées sous un lambeau périosté (prélevé sur la face interne du tibia), étanchéifié éventuellement par une colle biologique de fibrine.

8.3.3.3.3. Aspect réglementaire (H.A.S, 2005)

La réglementation entourant l'utilisation de cette technique doit être rappelée. En effet, la méthode de Brittberg appartient aux techniques de thérapie cellulaire et relève en France d'une réglementation contraignante. En effet, selon le Code de la Santé Publique (article L.1211-1) : « la thérapie cellulaire concerne les produits biologiques à effet thérapeutique issus de préparations de cellules vivantes humaines ou animales ». A ce titre, les techniques d'ingénierie tissulaire décrites dans la partie III du travail sont également régies par cette réglementation.

Les nouvelles technologies de thérapie cellulaire, en forte expansion, ont amené à un encadrement juridique et réglementaire notamment en ce qui concerne le prélèvement, l'administration, la préparation, la transformation, la conservation, la distribution et la recherche clinique.

La réglementation impose des autorisations préalables des lieux de production et d'utilisation ainsi que pour toute recherche clinique. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) gère ces autorisations ainsi que la biovigilance avec l'appui de l'Établissement Français des Greffes (EFG).

Des standards de sécurité et de qualité pour s'assurer le meilleur taux de réussite et minimiser les risques ont été proposés à un niveau européen.

Une information loyale, claire et appropriée, doit être apportée au patient en précisant que la technique est en évaluation.

A ce jour, aucune autorisation procédé/produit n'a été accordée par l'AFSSaPS pour ce produit de thérapie cellulaire dans une indication thérapeutique donnée. Ce n'est pas le cas aux Etats-Unis où la FDA (Food and Drug Administration) délivra dès 1997 une première autorisation pour une culture de chondrocytes autologues dans l'indication de réparation de perte de substance chondrale cliniquement significative et symptomatique du condyle fémoral due à des traumatismes aigus ou répétés avec une contre-indication en cas d'arthrose. En 2000, cette même autorisation fut réévaluée et l'indication fut restreinte en thérapeutique de deuxième ligne en cas d'échec à une autre technique chirurgicale de réparation du cartilage.

8.3.3.3.4. Résultats

Un rapport récent de la Haute Autorité de Santé (H.A.S, 2005) a évalué cette technique de greffe chondrocytaire autologue. Les résultats suivants sont extraits de ce rapport, qui représente une référence en terme de consensus d'experts.

Sur 70 documents sélectionnés, 12 études cliniques ont été retenues :

- Deux études randomisées comparatives avec la greffe ostéochondrale en mosaïque (Bentley *et al.*, 2003, Horas *et al.*, 2003) ;
- Une étude randomisée comparative avec les microfractures (Knutsen *et al.*, 2004) ;
- Six séries de cas prospectives (Briggs *et al.*, 2003, Cherubino *et al.*, 2003, Henderson *et al.*, 2003, Micheli *et al.*, 2001, Minas, 2001, Ochi *et al.*, 2002) ;
- Et trois séries de cas rétrospectives (Pavesio *et al.*, 2003, Peterson *et al.*, 2002, Peterson *et al.*, 2003).

Deux rapports d'évaluation technologique étaient disponibles :

- Un rapport court rédigé par le conseil suédois de la santé (SBU) en 1999 (Peterson *et al.*, 2002, S.C.T.A.H.C, 1999);
- Le rapport anglais du NHS (National Health Service) de 2001 qui a servi de document de référence (Jobanputra *et al.*, 2001).

Des biais méthodologiques majeurs sont retrouvés dans la quasi-totalité des études : absence d'hypothèse testée, manque de puissance, population étudiée mal définie, technique chirurgicale évolutive, critères de jugement non standardisés, multiples et non hiérarchisés, modalités d'évaluation non précisées, analyse statistique non-décrite, recueil de données non-exhaustif, notamment en ce qui concerne la tolérance, et un suivi prospectif ne dépassant pas 3 ans.

Les études cliniques comparatives ont montré une équivalence, à 1 ou 2 ans de suivi, de la greffe chondrocytaire autologue avec les alternatives que représentent les techniques de mosaïcplastie ou de microfracture. Une année après greffe chondrocytaire autologue, l'amélioration des scores cliniques était estimée à 87%. Cette amélioration était maintenue à 84%, dans une série prospective après 3 ans de recul. Les données avec le plus de recul, 5 ans, étaient rétrospectives et montraient une amélioration identique des scores cliniques de 89% dans les cas de lésions du condyle fémoral et de 65% pour les lésions patellaires.

Les échecs de greffe varient de 5 à 16% et surviennent précocement dans les 2 années suivant la greffe.

Les données sur les événements indésirables sont souvent parcellaires, voire manquantes. Une distinction peut être apportée entre les événements indésirables directement liés à la technique de greffe et les événements liés à l'arthrotomie. Les complications spécifiques ont été une hypertrophie du périoste et des adhérences. Une hypertrophie du tissu de réparation a été décrite dans 20% des cas et une arthrofibrose dans 5% des cas.

8.3.3.3.5. Conclusions du groupe d'expert :

Les données cliniques actuellement disponibles montrent une amélioration clinique encourageante mais avec un manque de recul pour une population et une pathologie hétéroclites. Par manque de recueil exhaustif des événements indésirables, la tolérance est difficile à estimer. L'importance d'une bonne évaluation préalable des facteurs de risque et de la mise en place d'un programme adapté de rééducation a été soulignée pour prévenir les échecs.

Le rapport bénéfice/risque de la greffe chondrocytaire ainsi que sa place dans la prise en charge des lésions chondrales profondes et isolées ne peuvent être évalués actuellement.

Elle est indiquée chez un patient :

- âgé de 15 à 45-50 ans en tenant compte du niveau d'activité physique ;
- avec une perte de substance chondrale traumatique unipolaire symptomatique (score ICRS inférieur à 55) préférentiellement du condyle fémoral ;
- après prise en charge non-chirurgicale ;
- selon la taille de la lésion :
 - ✓ entre 1 et 3 cm² : mettre en balance les microfractures, l'autogreffe ostéochondrale, ou la greffe chondrocytaire autologue ;
 - ✓ entre 3 et 8 cm² : mettre en balance l'autogreffe ostéochondrale, ou la greffe chondrocytaire autologue ;
 - ✓ au-delà de 8 cm² la greffe de chondrocytes n'est pas recommandée.
- un environnement mécanique correct ou corrigé (ligaments, ménisque, alignement) ;
- dans les cas d'ostéochondrite avec perte de substance non réinsérable (fragment mobile détaché) proposer l'autogreffe ostéochondrale ou chondrocytaire.

Les contre-indications ont été scindées en contre-indications strictes et en contre-indications relatives.

Les contre-indications strictes sont :

- toutes pathologies inflammatoires et synoviales ;
- **l'arthrose** ;
- les lésions en miroir ;
- les lésions inférieures ou égales à 1 cm² ;
- la méniscectomie totale.

Les contre-indications relatives sont :

- le surpoids ;
- le tabagisme ;
- une mauvaise compliance au traitement (rééducation).

La méthode de Brittberg présente également d'autres inconvénients (Galois *et al.*, 2005, Magne *et al.*, 2005b, Vinatier *et al.*, 2006b) liés à son principe :

- coût ;
- lourdeur de mise en œuvre (sécurité, traçabilité, ingénierie cellulaire) ;
- problème d'étanchéité du patch périosté ;
- difficulté du prélèvement et morbidité associée difficile à évaluer ;
- perte de l'expression de protéines spécifiques du cartilage lors de la culture des chondrocytes en monocouche et aboutissant à la formation d'un fibrocartilage avec des propriétés mécaniques et biologiques inadéquates (différenciation graduelle).

Aucune indication n'a été validée dans le traitement de l'arthrose, ceci pour différentes raisons.

- Le comportement des chondrocytes dans l'arthrose est souvent hétérogène contrairement aux pertes de lésions focales et l'évaluation de l'efficacité de la technique sera donc difficile.
- Les lésions arthrosiques sont le plus souvent diffuses avec des tailles parfois importantes. Ainsi le comblement de ces lésions est rendu difficile par ce genre de technique et en limite donc l'utilisation.
- Le contexte physiopathologique de l'arthrose laisse apparaître la notion de poussées inflammatoires avec libération de cytokines inflammatoires (IL-1 β et TNF- α) pouvant causer la perte des marqueurs chondrocytaires comme Sox9. Ainsi l'action des chondrocytes greffés sera grevée par l'action de ces produits de dégradation chondrotoxiques (Bahuaud *et al.*, 2002).

- Enfin, une autre caractéristique des lésions arthrosiques, contrairement aux pertes de lésions focales, est le développement intra-articulaire de tissu ostéochondral (ostéophytes) au sein duquel des cellules mésenchymateuses du périoste et de la synovie vont se différencier en cellules hypertrophiques exprimant du collagène de type X. La formation d'un fibrocartilage est alors observée dont les caractéristiques biomécaniques inadaptées vont à l'encontre de l'objectif des greffes de chondrocytes (Sandell & Aigner, 2001).

Les évolutions de cette technique de greffe chondrocytaire autologue ont été de deux ordres :

- L'utilisation d'une membrane de collagène en remplacement du lambeau périosté, qui sert uniquement à éviter la fuite cellulaire (Briggs *et al.*, 2003). Il s'agit d'une évolution de la technique d'implantation chirurgicale.
- L'utilisation d'une matrice servant de support à la culture cellulaire. Cette évolution constitue le sujet de la troisième partie de notre travail : **l'ingénierie tissulaire du cartilage**.

L'arthrose représente la principale cause de **morbidité** dans tous les pays développés. En 1995, il était estimé à **20 millions** le nombre **d'américains touchés**. La prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge et il faut s'attendre, avec le vieillissement des populations dans les pays développés, à ce que le nombre de cas s'alourdisse dans les années à venir.

La **douleur** représente le symptôme cardinal de l'arthrose, mais il n'existe pas de corrélation entre les symptômes articulaires et le degré ou l'étendue des lésions.

L'examen de référence pour réaliser le diagnostic est **l'arthroscopie** qui peut, dans un même temps, en permettre le traitement.

Différents facteurs de risque coexistent : les **facteurs de risque systémiques** (âge, sexe, facteurs de risque génétiques, statut hormonal et densité osseuse), et les **facteurs de risque mécaniques** (obésité, déformation des articulations, activité professionnelle et sportive).

La physiopathologie des pertes de substance chondrale et de l'arthrose apparaît complexe et l'ensemble des mécanismes ne sont que partiellement élucidés. Il existe un **déséquilibre de la balance anabolisme/catabolisme** avec la modification de médiateurs métaboliques (TNF- α , IL-, IGF, BMP) et le **cercle vicieux cartilagosynovial** joue également un rôle prépondérant.

Le but essentiel des traitements est de soulager la douleur. En parallèle de règles hygiéno-diététiques, un traitement médical est mis en place selon la chronologie suivante : **paracétamol, anti-Cox2, AINS, injections intra-articulaires d'HA puis d'anti-inflammatoires stéroïdiens**. C'est seulement en cas de persistance des douleurs ou apparition de déformation du membre inférieur qu'est évoquée la possibilité d'un traitement chirurgical.

Différents traitements chirurgicaux ont été proposés : techniques de lavage et d'avivements, interventions thérapeutiques extensives (ostéotomie, arthroplastie), techniques de greffes (tissus autologues), greffes de chondrocytes (méthode de Brittberg). Ces traitements chirurgicaux ont rencontré des succès divers et les résultats cliniques sont d'efficacité très variable.

La **méthode de Brittberg** a ouvert la voie des **techniques d'ingénierie tissulaire**, technique de thérapie cellulaire dont la réglementation en France est stricte et contraignante. Les résultats cliniques sont variables et la méthode de Brittberg présente certains inconvénients : **coût, lourdeur de mise en œuvre, problème d'étanchéité du patch périosté, difficulté du prélèvement et morbidité associée difficile à évaluer, différenciation graduelle des chondrocytes en culture monocouche**.

Une des évolutions de la technique de greffe chondrocytaire autologue a conduit à l'utilisation d'une matrice servant de support à la culture cellulaire : **l'ingénierie tissulaire du cartilage**.

Partie III : L'ingénierie tissulaire du cartilage

1. Généralités

La technique de Brittberg eu le mérite d'ouvrir la voie des techniques d'ingénierie tissulaire qui peut-être définie comme étant : « Un nouveau domaine biomédical regroupant les principes de la biologie cellulaire et du génie biologique, qui permet de reconstruire des structures proches des tissus à partir de cellules vivantes pour des usages *in vivo* ou *ex vivo*. Le concept clef en est la reproduction, avec des caractéristiques simplifiées, de l'architecture tissulaire, qui conduit à une intégration immédiate et interactive de ces tissus dans le corps humain (Auger, 2005) ».

Le principe général de l'ingénierie tissulaire est parfaitement applicable aux réparations des lésions du cartilage. La triade matrices, cellules et morphogènes constitue la base de ce nouveau domaine biomédical.

Deux approches d'ingénierie tissulaire du cartilage peuvent être distinguées selon le type de greffon implanté (« immature » ou « mature ») (Magne *et al.*, 2005b).

- Greffon « immature » :

L'association matrice-cellules forme dans ce cas *in vivo* le nouveau tissu. Le greffon ne possède pas de matrice extra-cellulaire en son sein avant implantation.

- Greffon « mature » :

Dans ce cas le tissu est formé au préalable *in vitro* (matrice extra-cellulaire en son sein) avant implantation.

Ces deux approches présentent des avantages et des inconvénients résumés dans le tableau 8.

TABLEAU 8 : AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DEUX APPROCHES D'INGENIERIE TISSULAIRE DU CARTILAGE.

(Magne *et al.*, 2005b)

Greffon « immature »	Greffon « mature »
Injection possible. Meilleure intégration du greffon selon la typologie de la lésion. Auto-adhérence évitant l'utilisation d'un patch périosté. Activité cellulaire plus difficile à contrôler.	Propriété mécanique supérieure mais matrice extra-cellulaire parfois inappropriée liée à un état de maturité supérieur des chondrocytes (hypertrophie).

Les différentes matrices seront développées successivement, puis les cellules et les morphogènes nécessaires au développement de cette association. Enfin, le concept nantais de

l'unité INSERM 791 basé sur l'association d'un hydrogel (hydroxypropylméthylcellulose silanisé) et de cellules autologues (chondrocytes, cellules souches mésenchymateuses) sera abordé.

2. Les matrices utilisées

Cette partie recense les différentes matrices ayant fait l'objet de recherches et d'applications éventuelles dans l'ingénierie tissulaire du cartilage. Trois grandes catégories de matrices peuvent être distinguées (Tableau 9) : protéiques, polysaccharidiques et artificielles (Galois et al., 2005, Nesic et al., 2006).

TABLEAU 9 : LES TROIS GRANDES CATEGORIES DE MATRICES UTILISEES EN ITC.

Matrices protéiques	Collagène, fibrine
Matrices polysaccharidiques	Acide polylactique et acide polyglycolique, acide hyaluronique, agarose, alginate, chitosane, cellulose
Matrices artificielles	Dacron et téflon, fibres de carbone, polytétramétacrylate, hydroxyapatite, polyesteruréthane, acide polybutyrique, polybuthylène terphthalate

2.1. Caractéristiques indispensables des matrices

Pour être utilisées les matrices dans un objectif de réparation tissulaire doivent répondre à certains critères résumés dans le tableau 10. Certains de ces critères sont essentiels et doivent être prioritairement évalués : biocompatibilité, biodégradabilité, stérilisable, applications chirurgicales potentielles. Tous ces critères contribuent à une biofonctionnalité parfaite du greffon qui restera en place au sein de l'organisme.

TABLEAU 10 : CRITERES D'ELIGIBILITE DES MATRICES POUR UNE UTILISATION EN ITC
(Galois *et al.*, 2005).

Biocompatibilité	Afin de prévenir les réactions inflammatoires et immunologiques.
Environnement tridimensionnel poreux	Afin de supporter la migration cellulaire, la prolifération cellulaire et la production de MEC.
Biodégradabilité	Afin d'être en harmonie avec les processus naturels de réparation mais en évitant la formation de produits pro-inflammatoires.
Stérilisable	Afin de permettre le développement d'un produit sûr et ne subissant pas de modification au cours de la stérilisation.
Application chirurgicale	Préférentiellement par des techniques mini-invasives (voie injectable).
Taille et forme	Taille adaptée à la réparation des lésions.
Bioactivité	Permet de contrôler la libération homogène de facteurs de croissance.
Intégrité mécanique	Afin de supporter les contraintes cellulaires après implantation et empêcher les fuites possibles de cellules.
Fixation cellulaire	Afin d'optimiser la rétention cellulaire au sein de la matrice et promouvoir le maintien du phénotype chondrocytaire.
Interconnexions perméables	Afin de permettre les échanges nutritionnels et limiter le gradient d'oxygène.

2.2. Matrices protéiques

2.2.1. Collagène

L'utilisation des collagènes est basée sur leur présence abondante au sein du cartilage, faisant d'eux des candidats « idéaux » (Galois *et al.*, 2005).

Les collagènes de type I et II sont principalement utilisés (CaRes[®], Arthro Kinetics ; Chondro-Gide[®], Geistlich Biomaterials ; TissueMend[®], Stryker). Ils présentent une bonne résistance mécanique. La biocompatibilité du collagène de type I serait supérieure au collagène de type II, mais les deux collagènes induisent peu de réactions immunogènes et leur antigénicité peut être diminuée par traitement thermique ou chimique (Galois *et al.*, 2005). Théoriquement, la qualité de réparation des lésions du cartilage est supérieure lors de l'utilisation de collagène de II étant donné son importance qualitative et quantitative au sein du cartilage sain.

Des tests d'association de ces matrices ont été réalisés avec l'acide hyaluronique, l'acide polylactique, l'acide polyglycolique et le chitosane, sous la forme d'hydrogels et d'éponges (Drury & Mooney, 2003).

Les bénéfices prometteurs obtenus, en terme de restauration de la fonction mécanique du cartilage avec les matrices de collagène apparaissent néanmoins limités dans le temps (Nesic *et al.*, 2006).

2.2.2. Fibrine

La fibrine et les colles de fibrine ont été utilisées afin d'augmenter l'adhésion du lambeau périoste utilisé dans la technique de Brittberg. La fibrine constitue la forme polymérisée du fibrinogène, constituant naturel de l'espace intra-vasculaire, et représente l'élément majeur du compartiment extracellulaire sanguin.

Des travaux en cours au sein de l'unité INSERM U791 de Nantes semblent montrer l'efficacité d'utilisation de ce biomatériau pour la réparation des lésions cartilagineuses chez la souris nude (Vinatier *et al.*, 2006a).

Cependant la fibrine possède des propriétés pro-inflammatoires et induit sa propre dégradation. Les métabolites formés, retrouvés physiologiquement, ne présentent pas toutefois de toxicité cellulaire. Des problèmes également d'immunogénicité et de stabilité mécanique limitent leur utilisation en ITC (Haisch *et al.*, 2000, Kawabe & Yoshinao, 1991, Petersen *et al.*, 2004).

Les essais chez l'homme n'ont pas montré pas actuellement de résultats probants (Brittberg *et al.*, 1997, Homminga *et al.*, 1993, van Susante *et al.*, 1999).

2.3. Matrices polysaccharidiques

2.3.1. Acide polylactique et polyglycolique

Ces composés sont des alpha-hydroxy polyesters et sont largement utilisés comme matériaux entrant dans la composition des fils de sutures (Hunziker, 2002).

Seules, ces matrices présentent de faibles propriétés d'adhésion cellulaire d'où une intégration tissulaire potentiellement médiocre. De plus elles sont faiblement biocompatibles et les produits de dégradation du polymère possèderaient une activité hydrolytique cytotoxique (Sittinger *et al.*, 1996, Spain *et al.*, 1998). De nombreuses études *in vitro* ont été réalisées en

association avec différents types cellulaires : cellules du péri-chondre, chondrocytes, cellules souches mésenchymateuses (Chu *et al.*, 1995a, Chu *et al.*, 1995b, Freed *et al.*, 1993, Martin *et al.*, 2001, Vacanti *et al.*, 1991). Chez l'animal des réactions inflammatoires et immunitaires ont été observées (Chu *et al.*, 1995a, Chu *et al.*, 1995b, Douchis *et al.*, 2000). En dépit de cette biocompatibilité médiocre quelques études chez l'homme ont été publiées, montrant paradoxalement des résultats intéressants mais au prix d'un contrôle pharmacologique des phénomènes inflammatoires et immunitaires (Barnewitz *et al.*, 2003, Sittinger *et al.*, 1996, Spain *et al.*, 1998).

La société BioTissue Technologies (Fribourg, Allemagne) commercialise une matrice de cette nature : le BIOSEED[®]-C (www.biotissue-tec.com. Visité le 31/07/2006).

2.3.2. Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique, constituant physiologique de la matrice extra-cellulaire du cartilage articulaire, serait en théorie un candidat idéal pour la réalisation d'une matrice utilisable en ingénierie tissulaire du cartilage. Cependant le processus de fabrication de ce type de matrices nécessite des réactions d'estérification diminuant la biocompatibilité de celles-ci (Hunziker, 2002). De plus, la dégradation de l'acide hyaluronique peut conduire à une chondrolyse sous certaines conditions (Knudson *et al.*, 2000).

Des résultats intéressants *in vitro* et *in vivo* ont été publiés (Brun *et al.*, 1999, Maleski & Knudson, 1996, Solchaga *et al.*, 1999, Solchaga *et al.*, 2000) qui montrent la formation d'un cartilage de type hyalin. Un essai chez l'homme portant sur 141 patients avec 3 ans de recul a montré également de bons résultats (Marcacci *et al.*, 2005).

2.3.3. Agarose

L'agarose ou sépharose, polysaccharide contenant des résidus de L- et D-galactose, est extrait de certaines algues d'Asie. Il possède la particularité d'être gélifiable. L'agarose est inerte mais faiblement biodégradable étant donné l'absence d'enzyme de dégradation chez les mammifères (Hunziker, 2002).

La société Tissue Bank of France (Bron, France) commercialise un mélange d'agarose et d'alginate utilisé pour la culture et l'implantation de chondrocytes : le CARTIPATCH[®] (<http://www.tbf-lab.com>; Visité le 31/07/2006). Des résultats sur 20 patients avec un recul de

2 ans ont montré une amélioration fonctionnelle de l'articulation traitée. La réparation cartilagineuse n'a cependant été validée que dans 2 cas (Laganier, 2006).

2.3.4. Alginate

L'alginate, extrait d'algues brunes, est gélifiable. Il s'agit d'un polymère polysaccharidique linéaire formé de l'enchaînement d'acide mannuronique (M) et d'acide glucuronique (G), dont la polymérisation est calcium-dépendante (Hunziker, 2002). Il est largement utilisé dans le milieu pharmaceutique (médicament, excipient de médicaments) et biologique (propriétés d'encapsulation...).

Les variations des propriétés de densité, de réticulation et des propriétés mécaniques sont obtenues en faisant varier le ratio M/G et le poids moléculaire des chaînes de polymères (Drury & Mooney, 2003).

La formation d'un cartilage de type hyalin, après implantation, a été démontrée chez l'homme (Hauselmann *et al.*, 1992, Hauselmann *et al.*, 1996). Toutefois des réactions immunologiques et inflammatoires ont été décrites (Diduch *et al.*, 2000, Fragonas *et al.*, 2000, Paige *et al.*, 1996, Perka *et al.*, 2000). Actuellement l'alginate seul n'est pas utilisé en thérapeutique chez l'homme. L'association alginate-agarose constitue le CARTIPATCH[®] déjà cité précédemment.

2.3.5. Chitosane

Le chitosane est un dérivé de la chitine extraite du squelette des arthropodes. Il s'agit d'un copolymère de glucosamine et de N-acétylglucosamine (Hunziker, 2002) qui se lie à des sulfates de chondroïtine pour former un hydrogel (Lahiji *et al.*, 2000, Sechriest *et al.*, 2000).

Les propriétés rhéologiques de l'hydrogel formé sont modifiables par la variation de facteurs physico-chimiques. Les propriétés mécaniques s'en trouvent donc changées. Ce matériau est biodégradé au sein de l'organisme.

Plusieurs études *in vitro* ont permis de montrer sa capacité à former un tissu cartilagineux de type hyalin (Griffon *et al.*, 2006, Hunziker, 2002). Les essais chez l'homme semblent prometteurs. La société Biosyntech (Laval, Canada) commercialise actuellement une matrice à base de chitosane : le BST-CarGel[®] (<http://www.biosyntech.com>. Visité le 31/07/2006).

2.3.6. Cellulose

Une matrice à base de cellulose est utilisée par l'unité INSERM U791 (LIOAD : Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire) à Nantes.

Le développement de ce concept fait l'objet d'un chapitre spécifique.

2.4. Polymères « artificiels »

2.4.1. Dacron® et Téflon®

Le dacron® (polyéthylène terephthalate) et le téflon® (polytétrafluoroéthylène) ont été utilisés chez le lapin comme matrice pour la réparation de défauts cartilagineux. Les résultats montrent cependant la formation d'un fibrocartilage aux propriétés biomécaniques médiocres (Hanff *et al.*, 1990, Messner, 1993, Messner & Gillquist, 1993b). Ce matériau a également été utilisé pour remplacer des ménisques de lapin avec des résultats satisfaisants (Berman & Bronstein, 1990, Messner & Gillquist, 1993a, Messner & Gillquist, 1993b). Chez l'homme une seule étude, utilisant une matrice de polyuréthane sur laquelle du dacron a été « greffé », a été réalisée. Cette étude décrit des raideurs articulaires et une amplification des syndromes douloureux (Defrere & Franckart, 1992).

Des réactions inflammatoires importantes ont été observées lors de l'utilisation de ce matériau dans la composition des fils de suture. Il est facilement imaginable que ces réactions seront présentes lors d'une utilisation en ingénierie tissulaire du cartilage (Hunziker, 2002).

Le développement de ces matrices est donc limité. L'obtention de produits dérivés, par des modifications structurales, pourrait relancer leur intérêt.

2.4.2. Fibres de carbone

Ce type de matrice a été largement développé depuis une vingtaine d'années dans le domaine orthopédique.

L'implantation chez l'animal, au niveau de lésions patellaires induites, a montré (Kaar *et al.*, 1998, Minns & Muckle, 1989) la formation d'un fibrocartilage aux propriétés biomécaniques limitées. Lors d'implantations chez l'homme, une diminution des douleurs a été décrite mais le bénéfice n'est que de courte durée (Brittberg *et al.*, 1994, Kus *et al.*, 1999, Meister *et al.*, 1998, Mortier & Engelhardt, 2000). De plus, des réactions inflammatoires (réactions

granulomateuses, réactions à cellules géantes) ont été observées et des synovites ont été décrites (Benevenia *et al.*, 1998, Meister *et al.*, 1998, Minns & Flynn, 1978, Mortier & Engelhardt, 2000). Ces réactions délétères rendent difficile l'utilisation de cette matrice en ingénierie tissulaire du cartilage.

2.4.3. Autres matrices « artificielles »

Un certain nombre d'autres matériaux ont été testés. Il s'agit de matériaux utilisés dans certaines applications orthopédiques (Hunziker, 2002, Nesic *et al.*, 2006).

2.4.3.1. Polytétramétacrylate

Ce polymère constitué de monomères hydrophiles de méthylmétacrylate forme un hydrogel après réticulation. Sa réticulation est modifiée par certains facteurs chimiques (substitution de monomères par d'autres molécules comme le polyuréthane) et physiques (degré d'hydratation) (Downes *et al.*, 1995, Hutcheon *et al.*, 2001). Cette matrice (et ses dérivés) souffre d'une biocompatibilité médiocre et sa biodégradation conduit à la formation de dérivés potentiellement toxiques. L'amélioration de la biocompatibilité de cet hydrogel semble nécessaire avant son utilisation potentielle en thérapeutique humaine.

2.4.3.2. Hydroxyapatite

L'obtention de matrices de porosité et de densité variables permet d'envisager l'utilisation de ces matrices en ingénierie tissulaire du cartilage et osseuse. Elles ont été testées seules ou en association à d'autres matériaux à leur surface (Messner, 1993, van Susante *et al.*, 1998).

In vitro, les chondrocytes sont capables de se lier à la surface de la matrice (Cheung, 1985, Iyoda *et al.*, 1993) et de dégrader partiellement celle-ci (Cheung *et al.*, 1983).

Malgré ces résultats encourageants, les résultats chez l'animal sont contradictoires (Suominen *et al.*, 1996).

Des différences de fixation du transplant couplées à une importante instabilité sont responsables d'une résorption progressive du tissu cartilagineux formé précocément. La formation progressive d'un tissu fibro-cartilagineux est alors observée (van Susante *et al.*, 1998).

Aujourd'hui, ces biocéramiques sont essentiellement utilisées afin de traiter des lésions ostéochondrales (LeGeros et al., 2003, Niederauer et al., 2000). Le pouvoir ostéoinducteur de ce type de biocéramique constitue un critère essentiel à prendre en compte rendant peu probable une utilisation en ingénierie tissulaire du cartilage.

2.4.3.3. *Polyesteruréthane*

Ce matériau a été largement utilisé comme support de remplacement des ménisques (Defrere & Franckart, 1992, Klompmaker et al., 1991, Klompmaker et al., 1992, Sommerlath & Gillquist, 1992, Spaans et al., 2000). Néanmoins ce matériau souffre d'une biocompatibilité et d'une biodégradabilité limitées, connu depuis 20 ans, imposant de l'utiliser en association avec d'autre matrice (Veth *et al.*, 1986). De plus, les produits de dégradation sont à l'origine d'irritations sévères de la synovie.

2.4.3.4. *Acide polybutyrique*

De nombreuses investigations ont été menées avec ce matériau dans le domaine de l'ingénierie tissulaire du cartilage et de nombreux essais de modulation de l'activité de l'hydrogel formé, par des substitutions chimiques diverses au niveau des polymères, ont été réalisés (Zhao *et al.*, 2003, Zheng *et al.*, 2005).

Cependant l'acide butyrique présente une faible biocompatibilité et ses produits de dégradation induisent des effets secondaires liés à sa possible action sur le développement cellulaire (inhibition des activités de croissance, de la sécrétion de protéines, apoptose) (Bretton & Pennypacker, 1989, Watkins *et al.*, 1999).

2.4.3.5. *Polyactive*[®]

Ce produit, développé par la société Octoplus (www.octoplus.nl, visité le 01/08/2006) est constitué de polybutylène téréphtalate lié à du polyéthylène glycol (Sterkman & Riesle, 2000). Des études *in vitro* conduites avec ce matériau (Bezemer *et al.*, 2000a, Bezemer *et al.*, 2000b) montrent l'obtention de matrices de dimensions potentiellement modulables.

Les tests chez l'animal sont peu nombreux mais les résultats préliminaires seraient plutôt encourageants (Seitz *et al.*, 1996), mais demandent à être confirmés. Actuellement cette

matrice est utilisée essentiellement comme vecteur de médicaments (www.octoplus.nl, visité le 01/08/2006).

2.5. Les hydrogels

Parmi les matrices présentées précédemment, certaines peuvent être regroupées pour former la famille des hydrogels. Le tableau 11 répertorie l'ensemble de ces matrices appartenant à la famille des hydrogels dont leur utilisation en ingénierie tissulaire du cartilage est rendue légitime par les caractéristiques suivantes :

- Leur structure polymérique confère la possibilité d'absorber de grandes quantités d'eau. L'hydrogel représente donc un milieu propice au développement des chondrocytes, dont la MEC physiologique est également riche en eau. De plus, la différenciation chondrocytaire est augmentée par la grande quantité d'eau présente au sein des hydrogels (Magne *et al.*, 2005b, Miot *et al.*, 2005).
- Les hydrogels constituent un système réticulable à l'origine de la formation d'un réseau tridimensionnel.
- L'utilisation des hydrogels est compatible avec les techniques mini-invasives chirurgicales (injection, arthroscopie).
- La modulation des paramètres tridimensionnels d'un hydrogel est facilement contrôlable : changement de température (polymère de glycol, collagène, fibrine), addition d'agents de polymérisation (alginate), changement de pH (cellulose) (Vinatier *et al.*, 2005). Ainsi les variations tridimensionnelles permettent de moduler la quantité d'eau au sein de l'hydrogel et par conséquent ses propriétés mécaniques.

Toutes ces caractéristiques concourent à faire de la famille des hydrogels des candidats intéressants dans le domaine de l'ingénierie tissulaire du cartilage. Les inconvénients de certaines matrices appartenant à cette famille sont les possibles réactions immunitaires après leurs implantations. L'unité INSERM U791 de Nantes s'est tournée plus particulièrement vers le développement d'un hydrogel à base de cellulose qui fera l'objet de la dernière partie de ce mémoire.

TABLEAU 11 : MATRICES FORMANT DES HYDROGELS

Origine naturelle	Alginate, collagène, colle de fibrine, acide hyaluronique, chitosane, cellulose
Origine synthétique	PLG, PEG, polyvinyl alcool, polytétramétacrylate

3. Les cellules

Le second axe de l'ingénierie tissulaire du cartilage s'intéresse aux cellules, dont le choix du type cellulaire est conditionné par la nécessité d'obtenir une néo-matrice aux propriétés biochimiques et biomécaniques les plus proches possibles de celles du tissu à remplacer (Galois *et al.*, 2005).

Trois types cellulaires sont potentiellement utilisables :

- Les chondrocytes ;
- Les cellules souches adultes ;
- Les cellules souches embryonnaires.

Le cas des cellules souches embryonnaires ne sera pas traité, même si elles constituent une source prometteuse de cellules, mais des questions d'éthique doivent être résolues en préalable à toute utilisation à visée clinique. Depuis la loi du 6 août 2004 (loi N°2004-800), relative à la bioéthique, la législation française autorise la recherche sur les cellules souches importées mais interdit la création d'embryons à des fins de recherche. Un décret, publié le 7 février 2006 (décret N°2006-121), autorise cependant l'établissement de lignées de cellules souches embryonnaires sous réserve de l'autorisation de l'Agence de Biomédecine et du consentement des parents. De nombreuses évolutions sont certainement à attendre pour les années à venir en terme de législation française mais également européenne car de grandes disparités existent entre les pays sur ce point.

3.1.1. Les chondrocytes

Du fait de leur capacité à synthétiser une MEC, associant du collagène de type II et de l'agrécan (Brittberg *et al.*, 1996), les chondrocytes autologues se sont imposés naturellement comme source cellulaire pour la réparation du cartilage. L'utilisation de chondrocytes autologues issus de cartilages nasaux (septum nasal), articulaires ou costaux fait actuellement l'objet d'études. Parmi ces différentes sources, les résultats ont montré un taux de prolifération supérieur associé à une capacité chondrogénique plus importante des chondrocytes nasaux humains en comparaison des chondrocytes articulaires et costaux (Tay *et al.*, 2004). Ces résultats couplés à des propriétés mécaniques intéressantes du cartilage nasal (Richmon *et al.*, 2006) font de ces cellules des candidates sérieuses pour de futurs développements. De plus, ce type de prélèvement (rhinoplastie) induit une morbidité moins traumatique donc relativement moins douloureuse au niveau des sites donneurs. Le transfert

en clinique humaine risque cependant d'être difficile pour des raisons éthiques évidentes de prélèvement de cellules au niveau nasal pour une implantation au niveau du genou.

A noter, la différence d'origine embryonnaire des cellules cartilagineuses nasales issues des cellules des crêtes neurales contrairement aux cellules du cartilage articulaire et costal issues de la transformation des somites. Cette différence implique des interrogations en terme de comportement d'un greffon cellulaire d'origine embryonnaire différente de celle de l'environnement tissulaire de la lésion.

L'inconvénient majeur de l'utilisation des chondrocytes est la nécessité de réaliser une étape d'amplification afin de palier à une quantité limitée de cellules obtenues au cours d'un prélèvement autologue. Cette étape d'amplification se fait aux dépens d'une dédifférenciation cellulaire potentielle et d'un surcoût technique (Magne *et al.*, 2005b). En effet, la dédifférenciation possible des chondrocytes en un phénotype fibroblastique lors de culture en système « monocouche » a été largement démontrée (Benya & Shaffer, 1982, Brodtkin *et al.*, 2004, Vinatier *et al.*, 2006b). La synthèse de collagène II et d'agrécane est alors remplacée par la synthèse de collagène de type I et de protéoglycanes non-spécifiques du cartilage articulaire. Au contraire, l'amplification en milieu tridimensionnel au sein d'une matrice permet de maintenir le phénotype chondrocytaire (Bonaventure *et al.*, 1994, Vinatier *et al.*, 2005).

3.1.2. Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules pluripotentes présentes dans la moelle osseuse où elles ont été décrites initialement mais également dans le tissu synovial, cartilagineux, musculaire ou adipeux. Elles peuvent être caractérisées par leur phénotype et sont identifiées par l'expression de CD90, de l'endogline et de molécules d'adhésion comme Vcam-1 alors qu'elles sont négatives pour les marqueurs hématopoïétiques CD34, CD45 et CD14 (Cao & Huard, 2004, Gimble & Guilak, 2003, Jorgensen *et al.*, 2001, Pittenger *et al.*, 2000). L'utilisation de cellules souches permet de s'affranchir du prélèvement cartilagineux potentiellement iatrogène (Cancedda *et al.*, 2003). L'existence de douleurs non-négligeables lors du prélèvement au niveau iliaque, de cellules issue de la moelle osseuse doit nuancer l'intérêt de cette source de cellules. L'utilisation des cellules souches mésenchymateuses de tissu adipeux a donc été envisagée. Elles sont simples à obtenir par liposuction et en quantité importante (Gelse & Schneider, 2006). Une étude comparative du même donneur a permis de montrer l'absence de différence entre cellules souches mésenchymateuses de tissu adipeux et

de moelle osseuse en terme d'adhérence, de cinétique de croissance, de sénescence, de capacité de différenciation (Gelse & Schneider, 2006, Winter *et al.*, 2003).

Des limites à l'utilisation de progéniteurs mésenchymateux peuvent être évoquées. Il s'agit de la possible fusion des progéniteurs avec des cellules endogènes déjà différenciées formant alors des cellules tétraploïdes *in vivo*. Ce phénomène de fusion semble rare cependant (Spees *et al.*, 2003). Par ailleurs, les cellules souches mésenchymateuses présentent une propriété immunosuppressive (Djouad *et al.*, 2003). Ainsi dans les modèles animaux, les cellules souches mésenchymateuses retardent le rejet de greffe (Bartholomew *et al.*, 2002) et favorisent la croissance de tumeurs dans un modèle allogénique (Djouad *et al.*, 2003). Se pose donc la question du risque d'utilisation des cellules souches mésenchymateuses chez les patients en raison de cet effet immunosuppresseur.

Enfin, une dernière limite à l'utilisation des CSM est la nécessité d'obtenir un phénotype chondrocytaire stable et fonctionnel, ce qui passe par une maîtrise des conditions de culture et des facteurs de différenciation.

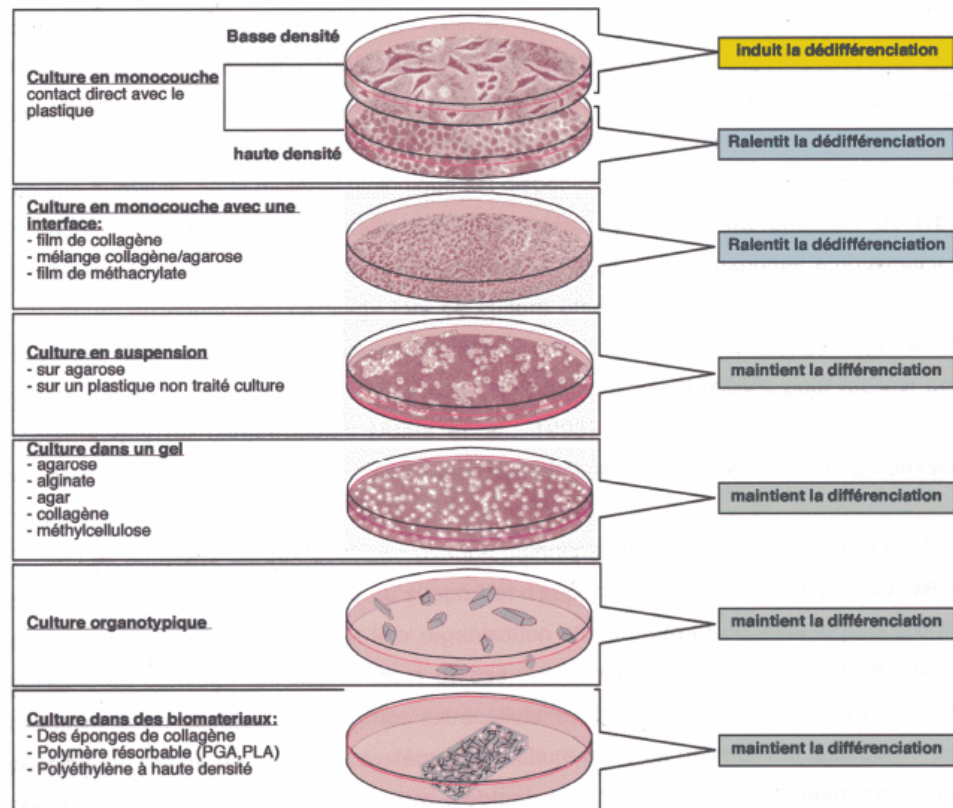
4. Modes de culture et conditions de culture

Afin d'augmenter la quantité limitée obtenue lors d'un prélèvement autologue de chondrocytes, que ce soit au niveau nasal, articulaire ou costal, une étape d'amplification par culture est nécessaire. Cette étape de culture présente la contrainte d'empêcher la dédifférenciation chondrocytaire par la maîtrise du mode de culture. La différenciation des cellules souches mésenchymateuses en chondrocytes nécessite également des conditions particulières de culture.

4.1. Modes de culture cellulaire

La figure 19 résume les modes de culture des chondrocytes et des cellules souches mésenchymateuses et leur implication en terme de maintien de la différenciation.

FIGURE 19 : MODES DE CULTURE CELLULAIRE ET DIFFERENCIATION
(Clément-Bouheddi, 2005).



Les chondrocytes en culture « monocouche » sur plastique perdent rapidement leur caractère différencié (expression des collagènes, synthèse de protéoglycanes, morphologie) (Benya & Padilla, 1986) et acquièrent un phénotype fibroblastique caractérisé par la synthèse de collagène de type I, constituant majeur du fibrocartilage (Schnabel *et al.*, 2002, Thirion & Berenbaum, 2004). Une des solutions envisagées a été l'utilisation d'interfaces à base de collagène par exemple. Ainsi la conservation d'une morphologie ronde « normale » et l'expression des marqueurs de différenciation ont été décrites. Ce maintien du phénotype est associé à une prolifération plus rapide sur plastique (Bates *et al.*, 1987). Les cultures en suspension, en inclusion ou organotypique ont été d'autres moyens utilisés pour limiter la perte du phénotype des chondrocytes (Benya & Shaffer, 1982, Guo *et al.*, 1989, Kimura *et al.*, 1984). Les chondrocytes y conservent une morphologie ronde et l'expression des collagènes de type II, IX et XI. Néanmoins, un faible taux de prolifération limite les applications en médecine humaine.

La dernière solution envisagée, et certainement la plus intéressante, est l'utilisation de supports poreux permettant de placer les chondrocytes au cœur du support et d'apporter aux chondrocytes un squelette guidant leur prolifération et leur organisation afin de former un

tissu le plus proche possible du cartilage articulaire. Il a été observé au sein de ce système de culture tridimensionnel, la possibilité des chondrocytes de se multiplier et de fabriquer une MEC ayant une composition biochimique en collagènes et en protéoglycanes proche de la composition physiologique (Vunjak-Novakovic & Freed, 1998). La culture tridimensionnelle représente aujourd'hui le mode de culture le plus adapté à l'ingénierie tissulaire du cartilage qui, contrairement au mode de culture bidimensionnel, permet de conserver le phénotype chondrocytaire. A noter également, la possible culture de chondrocytes dédifférenciés (phénotype fibroblastique) avec ce même mode de culture et la possible réversibilité du phénotype (Bonaventure *et al.*, 1994, Vinatier *et al.*, 2005). La synthèse de collagène II et d'agrécane, qui caractérise le phénotype chondrocytaire, est alors restaurée.

4.2. Les morphogènes : facteurs de croissance et hormones

Des données expérimentales suggèrent que les cellules mésenchymateuses ne peuvent pas régénérer un tissu cartilagineux en l'absence de stimulation par un facteur d'induction chondrocytaire approprié ou morphogène. En effet, il a été montré que des injections de progéniteurs mésenchymateux dans le genou ne permettait pas d'obtenir une différenciation et de reconstituer un tissu cartilagineux (Noel *et al.*, 2004) à moins que les cellules n'aient été stimulées auparavant par BMP-2 ou TGF-1 (Gelse *et al.*, 2003b). Il a également été décrit que l'injection de protéines recombinantes BMP-2 ou TGF β dans des articulations de souris ou de lapin est suffisante pour réinduire une synthèse de protéoglycane (van Beuningen *et al.*, 1998).

Ainsi de nombreux facteurs solubles sont décrits comme jouant un rôle dans la différenciation et le maintien du phénotype des chondrocytes. Parmi eux, existent des vitamines, des hormones et des facteurs de croissance. Ces facteurs ont des effets différents selon leur concentration, la présence ou non de cofacteur et le niveau de différenciation des chondrocytes. Aujourd'hui les morphogènes constitutifs des milieux de culture chondrogéniques sont représentés par des membres de la super-famille du TGF- β , l'IGF-1 et l'insuline.

- Super-famille du TGF- β :

In vitro, le TGF- β 1 induit non seulement une augmentation de la synthèse de collagène de type II et de PG (Hiraki *et al.*, 1988) mais aussi une inhibition des enzymes de l'espace péri-cellulaire impliquées dans la dégradation de la MEC. Les effets de ce facteur sur les

chondrocytes sont controversés car ils varient en fonction de l'état de maturation des chondrocytes, des couches de cartilage par rapport à la surface articulaire (Itayem *et al.*, 1997) et des conditions expérimentales (Galera *et al.*, 1992, Redini *et al.*, 1988). L'exemple du TGF- β 1 montre bien la nécessité d'utiliser les facteurs de croissance avec parcimonie. En effet la différenciation chondrocytaire est obtenue en présence de TGF- β mais ce TGF- β peut également conduire les chondrocytes jusqu'à un stade de maturité hypertrophique. Ainsi des milieux contenant du TGF- β ont permis de mettre en évidence l'expression de collagène de type X caractéristique de ces chondrocytes hypertrophiques (Sekiya *et al.*, 2002).

Les BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) constituent d'autres représentants de la superfamille du TGF- β . Ces facteurs ont été à l'origine identifiés et caractérisés par leur capacité à induire *de novo* la formation d'os et de cartilage au niveau de sites ectopiques (Urist *et al.*, 1983, Wang *et al.*, 1988, Wang *et al.*, 1990, Wozney *et al.*, 1988) et orthoptiques (Urist, 1965). Ces protéines sont impliquées non seulement dans le contrôle de la prolifération, de la maturation et de l'hypertrophie des chondrocytes au cours du développement embryonnaire (Hogan, 1996), mais également dans les processus de réparation des tissus osseux et cartilagineux (Sellers *et al.*, 1997) suite à des lésions provoquées. Les BMP-2 et -4 sont exprimées de façon transitoire au niveau des sites de fracture (Bostrom *et al.*, 1995, Nakase *et al.*, 1994). Ces caractéristiques font de ces glycoprotéines des médiateurs potentiels de la réparation du cartilage, notamment au cours de l'arthrose (Reddi, 1998). BMP-7 stimule la synthèse de protéoglycanes mais est également à l'origine de la synthèse de molécules de la MEC importantes dans les phénomènes de rétention de la plupart des protéoglycanes comme le CD44, récepteur de l'acide hyaluronique (van der Kraan *et al.*, 2002).

Ces facteurs de croissance de la super-famille du TGF- β font aujourd'hui partie de la composition des milieux de culture chondrogéniques utilisés en ingénierie tissulaire du cartilage.

- L'IGF-1 :

L'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) stimule, après synthèse par les chondrocytes, la synthèse d'ADN et de MEC au niveau du cartilage. Ainsi, il stimule la synthèse de PG dans le cartilage articulaire (Burch *et al.*, 1986). Ce facteur de croissance est donc potentiellement intéressant pour une utilisation en ingénierie tissulaire du cartilage.

- L'insuline :

Cette hormone induit la prolifération chondrocytaire en maintenant sa différenciation avant le stade hypertrophique (Chua *et al.*, 2005, Torres *et al.*, 2003). L'insuline constitue un des morphogènes constitutifs des milieux de culture chondrogéniques.

4.3.Sérum de veau fœtal et problématique clinique future

Les milieux de culture standards contiennent du sérum de veau fœtal (SVF). La présence de ce sérum d'origine animale pose la question de son innocuité lors d'une utilisation ultérieure de ces cellules chondrocytaires (mais également d'autres types cellulaires dans d'autres indications), cultivées sur ce type de milieu, chez l'homme (Kamil *et al.*, 2006, Magne *et al.*, 2005b).

Les risques, théoriquement minimes, sont la transmission possible de prions ou de maladies virales, mais également l'existence de réactions immunologiques potentielles dues à la formation d'anticorps vis à vis de protéines du sérum. Les patients peuvent également être sujets à des réactions anaphylactiques liées à une sensibilisation contre l'albumine de sérum bovin (Mackensen *et al.*, 2000). Des réponses immunitaires chez les grands brûlés ayant bénéficié de greffes de kératinocytes obtenus par culture dans du SVF ont pu être observées (Meyer *et al.*, 1988). Ces effets sont potentiellement extrapolables à des patients bénéficiant d'un traitement par ingénierie tissulaire du cartilage ayant nécessité une étape de prolifération cellulaire mettant en jeu un milieu de culture contenant du SVF. Ce propos doit certainement être nuancé face aux caractéristiques des brûlés (troubles électrophysiologiques, hématologiques, étendue des lésions à traiter importante) qui se trouvent totalement différentes d'un patient venant pour le traitement d'une lésion cartilagineuse.

Il paraît nécessaire néanmoins de trouver une alternative à l'utilisation de SVF pour la culture de cellules à visée thérapeutique. Des résultats prometteurs ont été obtenus avec du sérum autologue ou des alternatives synthétiques (Anselme *et al.*, 2002, Stute *et al.*, 2004). La comparaison de l'utilisation de sérum autologue et de sérum contenant du SVF a montré l'absence de différence entre ces deux milieux en terme de pouvoir de croissance des cellules (Kamil *et al.*, 2006). Différents substituts au SVF sont aujourd'hui commercialisés comme l'ULTROSER[®] de la société GenyCell Biotech. Ce type de substitut présente également l'avantage d'une composition et d'une activité biologique constante, d'un lot à l'autre, contrairement au sérum de veau fœtal.

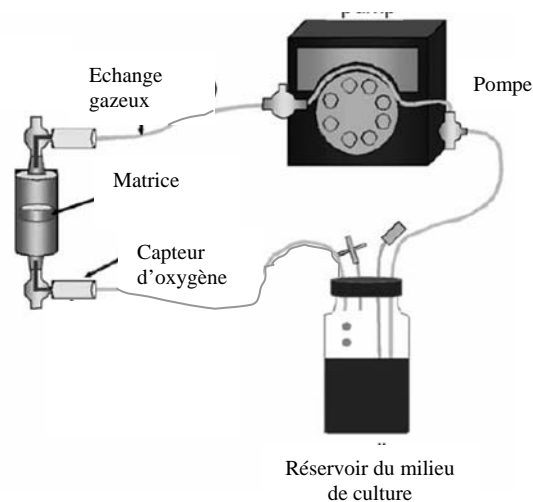
L'utilisation de ce type de milieu « SVF-free » contribuera à augmenter la sécurité d'emploi des cellules autologues prélevées chez le patient.

4.4. Bioréacteurs

En parallèle des facteurs de croissance ajoutés au milieu de culture, l'utilisation de bioréacteur imitant les conditions physiologiques est nécessaire afin de tenir compte des contraintes mécaniques, des variations de pH, de température et de la teneur en oxygène propres à l'environnement cartilagineux.

Différents bioréacteurs sont en développement (Demarteau *et al.*, 2003, Kallemeyn *et al.*, 2006, Lee & Martin, 2004, Vunjak-Novakovic *et al.*, 1999, Vunjak-Novakovic *et al.*, 2002). La figure 20 présente le schéma général de ce type d'appareillage.

FIGURE 20 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT D'UN BIOREACTEUR (Nesic *et al.*, 2006).



Il semble qu'un système de perfusion de la culture cellulaire sur la matrice soit le plus performant (Nesic *et al.*, 2006). Il permet une distribution tissulaire homogène sur l'ensemble de la matrice et le maintien de la viabilité cellulaire. Ceci n'est pas le cas des autres systèmes où une distribution hétérogène est observée avec le plus souvent une zone centrale à faible densité cellulaire liée à des conditions hypoxiques, et une zone périphérique de densité cellulaire élevée (Nesic *et al.*, 2006).

La stimulation du métabolisme chondrocytaire par l'application de contraintes mécaniques a été validée par des études récentes (Lee *et al.*, 2003, Waldman *et al.*, 2003). Il est cependant difficile encore aujourd'hui de valider les caractéristiques de ces contraintes (magnitude,

fréquence) (Nesic *et al.*, 2006). Différents moyens peuvent être utilisés afin de produire ces contraintes mécaniques, dont le principal est l'utilisation de la pression hydrostatique (Brown, 2000).

L'agitation imposée par la circulation du milieu de culture sur la matrice constitue un paramètre essentiel. Elle conditionne la qualité de la MEC obtenue (Obradovic *et al.*, 1999). En effet, en cas de turbulences, il induit des déchirures du matériau et un enrichissement de la MEC en fibres de collagènes. Au contraire, une agitation laminaire génère des forces hydrodynamiques qui compriment le biomatériau. Dans ces conditions de culture, la quantité de GAG produite par les cellules est plus importante et la composition de la MEC se rapproche de celle du cartilage articulaire (Vunjak-Novakovic *et al.*, 1999). Ainsi l'environnement se trouve propice à la croissance chondrocytaire.

Les autres paramètres qui influencent la formation de la MEC sont le pH, l'oxygénation et la pression de CO₂ (Ysart & Mason, 1994). Il a été montré que les conditions hypoxiques induisaient l'expression de gènes stimulant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en chondrocytes (Robins *et al.*, 2005). De plus l'association culture tridimensionnelle et conditions hypoxiques de culture a démontré son efficacité à accélérer la différenciation en chondrocytes de cellules souches mésenchymateuses issues de tissu adipeux (Vinatier *et al.*, 2006c). Le pH est régulé en culture par la pression de CO₂ et influence la synthèse de GAG.

5. Place de la thérapie génique

Notre meilleure connaissance des signaux intracellulaires intervenant dans les mécanismes de la chondrogenèse et leur extrapolation à la croissance du cartilage articulaire a largement contribué au développement de concepts de thérapie génique. L'objectif est de promouvoir l'expression de certains gènes impliqués dans le développement cellulaire et d'orienter le phénotype cellulaire vers un phénotype chondrocytaire (Jorgensen *et al.*, 2005).

La formation des ostéophytes peut ainsi être prévenue par la stimulation de cellules surexprimant Sox9. La manipulation des signaux Wnt pourrait également être utilisée, afin de contrôler le taux de β -caténine, et d'obtenir une différenciation des chondrocytes tout en inhibant la différenciation hypertrophique (Gelse *et al.*, 2003b).

La culture de CSM exprimant Shh a montré que la régénération cartilagineuse est de meilleure qualité et plus efficace que celle obtenue avec BMP-2 avec également une bonne intégration dans le tissu environnant (Grande *et al.*, 2003).

Une autre piste dans ce domaine a été développée en relation avec l'absence, dans les modèles expérimentaux, de véritables pathologies inflammatoires, ne reflétant pas la situation pathologique observée chez les patients lors de poussées d'arthrose. En effet, la présence de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 ou le TNF- α dans une articulation arthrosique entraîne une inhibition de la réponse des chondrocytes aux BMPs. Plusieurs tentatives de thérapie par surexpression d'un antagoniste de l'IL-1 ont montré un effet protecteur sur la perte de protéoglycane (Joosten *et al.*, 2000) impliquant la nécessité de contrôler ces cytokines pro-inflammatoires pour obtenir une réparation fonctionnelle du cartilage. Récemment la production de souris « knockout » pour l'IL-1 vis à vis d'arthrose induite chirurgicalement a été observée (Goldring, 2006). De même dans un modèle équin d'arthrose la transfection de cellules avec un adénovirus codant pour l'IL1-Ra (antagoniste du récepteur à l'IL-1) permet d'obtenir une inhibition significative de la dégradation du cartilage et des améliorations cliniques (Frisbie *et al.*, 2002).

De très nombreuses pistes sont donc aujourd'hui en cours de développement. Il semble néanmoins nécessaire de pondérer l'intérêt de ces concepts. En effet, avant l'utilisation *in vivo* de facteurs de croissance ou de manipulations génétiques, il est nécessaire de bien contrôler l'activité des facteurs de croissance, sans oublier que la sécurité imposée par un usage clinique futur est requise lors de la transfection de gènes à l'aide d'adénovirus par exemple.

Malgré des promesses de traitement par thérapie génique au début des années 90, les résultats tardent à venir et l'avenir de cette technologie rencontre aujourd'hui des incertitudes. Ceci malgré l'officialisation, en avril 2000, du premier succès de thérapie génique par une équipe française travaillant au traitement des bébés-bulle, enfants atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (DICS-X) (Cavazzana-Calvo *et al.*, 2000). Malheureusement en 2002 des complications graves survinrent (leucémie) chez un premier patient puis un second cas en 2003 (Smogorzewska *et al.*, 2003). L'essai clinique après une reprise des inclusions en 2004 a de nouveau été stoppé en janvier 2005. Cet exemple impose la prudence vis à vis de cette technique actuellement.

6. Aspect réglementaire

L'ingénierie tissulaire appartient au nouveau domaine des biotechnologies, combinant divers aspects de la médecine, de la biologie cellulaire et moléculaire, de la science des matériaux et de l'ingénierie. Cependant le cadre réglementaire des thérapies innovantes, dont fait partie l'ingénierie tissulaire du cartilage, demeure incomplet. Ainsi, les produits destinés aux thérapies géniques et cellulaires somatiques sont classés comme médicaments et réglementés en tant que tels dans la communauté européenne tandis que les produits issus de l'ingénierie tissulaire ne relèvent actuellement d'aucun cadre législatif communautaire. Il en résulte des approches nationales divergentes en ce qui concerne leur classification juridique et leur autorisation, faisant ainsi obstacle à la libre circulation des produits de l'ingénierie tissulaire.

Un règlement du parlement européen (Directive 201/83/CE) concernant les médicaments de thérapie innovante (CCE, 2005) permettrait de statuer plus efficacement sur le statut des produits d'ingénierie tissulaire avec la mise en place d'un comité des thérapies innovantes et proposerait les exigences en matière d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les futurs produits. L'AMM serait, dans le cadre de l'ingénierie tissulaire du cartilage, sous la tutelle de l'Agence Européenne du Médicament. Cela impliquerait un degré d'exigences proche de celles attendues lors de la mise sur le marché d'un médicament, qui reste aujourd'hui un exemple en terme de rigueur, ce qui n'est pas le cas des dispositifs médicaux.

7. Concept nantais : hydrogel de cellulose, CSM du tissu adipeux

L'unité INSERM U791, au sein de la Faculté Dentaire de Nantes (Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire), développe depuis une dizaine d'années un hydrogel à base d'hydroxypropylméthylcellulose silanisée (Si-HPMC).

L'intérêt de l'hydrogel de cellulose est basé sur sa très bonne biocompatibilité connue depuis de nombreuses années (Bourges et al., 2003, Miyamoto et al., 1989), alors que la plupart des autres matrices étudiées précédemment ont montré des réactions inflammatoires indésirables. De plus, l'environnement aqueux proche de celui de la matrice extra-cellulaire contribue à faire de l'hydrogel un candidat très intéressant pour la culture de cellules (Miot *et al.*, 2005).

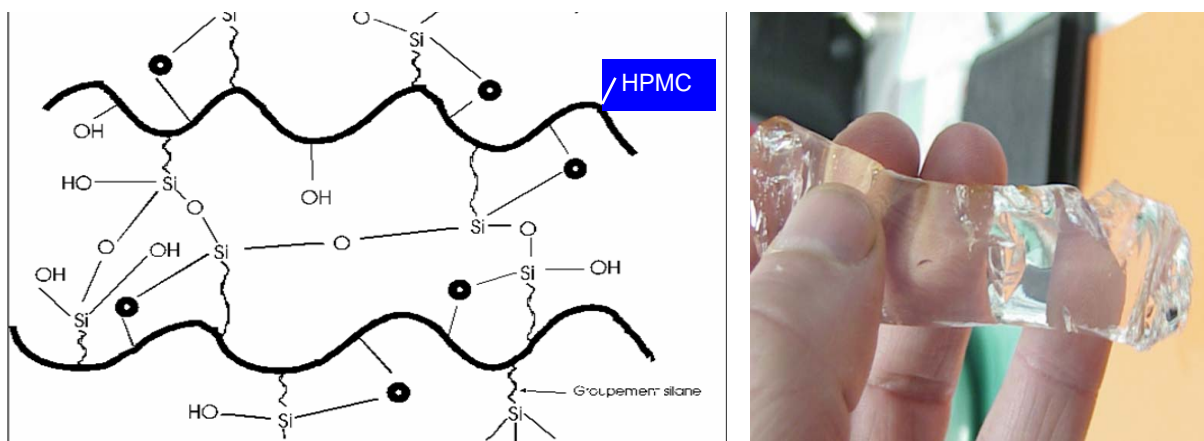
L'hydrogel développé est constitué d'une solution aqueuse d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) sur laquelle sont greffés des groupements silanes qui permettent la formation de

liaisons covalentes entre les chaînes d'HPMC. L'unité INSERM 791 a breveté cet hydrogel et son mode de synthèse (brevet CNRS 95-09-582) (Lapkowski *et al.*, 1995). Un second brevet a également été déposé (brevet WO2005044326) (Vinatier *et al.*, 2006b) pour l'utilisation de ce polymère comme support de culture de cellules.

La fabrication de cet hydrogel répond à différentes étapes dont le mode opératoire est décrit dans l'annexe VIII (Bourges *et al.*, 2002). Sa caractéristique est d'être liquide à un pH basique et autodurcissable à un pH physiologique.

Une structure schématique de l'hydrogel et son aspect macroscopique sont présentés sur la figure 21.

FIGURE 21 : STRUCTURE SCHEMATIQUE ET ASPECT MACROSCOPIQUE DE L'HYDROGEL.



Différents tests préliminaires ont été réalisés afin de valider la possible utilisation de cet hydrogel et sa « conception ». Parmi-ceux-ci des tests rhéologiques ont été effectués afin d'évaluer les capacités de modulation de la réticulation de l'hydrogel (Weiss *et al.*, 2004).

La biocompatibilité de l'hydrogel a également été validée (Bourges *et al.*, 2003, Vinatier *et al.*, 2005) à l'aide de différents tests de viabilité cellulaire conforme aux normes ISO 10993 (<http://www.iso.org>) relatives à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux (partie 5 : évaluation de la cytotoxicité *in vitro*). Ces tests ont été réalisés préalablement sur différentes lignées cellulaires de phénotype chondrocytaire. Les résultats des tests concluent à une parfaite biocompatibilité de l'hydrogel vis à vis des cellules.

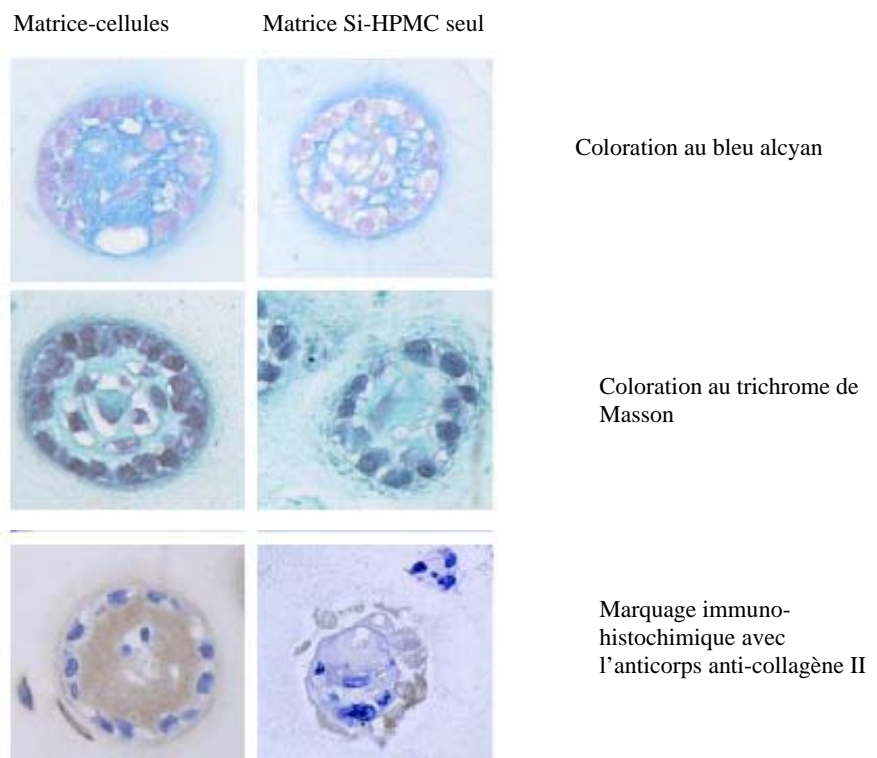
L'étude du maintien du phénotype chondrocytaire, lors de culture au sein de cet hydrogel, a également été réalisée (Vinatier *et al.*, 2005). Pour cela, l'analyse de l'expression des transcrits codant pour le collagène de type II, l'agrécan, le collagène X et le collagène I a été effectuée par RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction). Les résultats démontrent le maintien du phénotype chondrocytaire quand les cellules sont cultivées dans l'hydrogel.

Les premiers tests réalisés chez la souris nude ont permis d'évaluer lors d'injections sous-cutanées du couple matrice-cellules (Si-HPMC, chondrocytes nasaux humains) la formation d'une structure cartilage de type hyalin avec une matrice extra-cellulaire contenant du collagène de type II et des glycosaminoglycanes (Vinatier *et al.*, 2006b). La figure 22 présente un exemple de résultats obtenus lors des colorations au bleu alcyan (spécifique des glycosaminoglycanes), au trichrome de Masson (spécifique des collagènes) et l'analyse immuno-histochimique utilisant un anticorps spécifique du collagène II.

Ces tests chez la souris nude constituent une étape préalable nécessaire avant l'utilisation de plus gros modèles animaux dont la réalité pathologique se trouve en accord avec la physiologie humaine.

FIGURE 22 : VALIDATION FONCTIONNELLE DU COUPLE MATRICE-CELLULES.
Analyse histologique et immuno-histochimique de l'implantation du couple matrice-cellules chez la souris nude (3 semaines post-implantation).

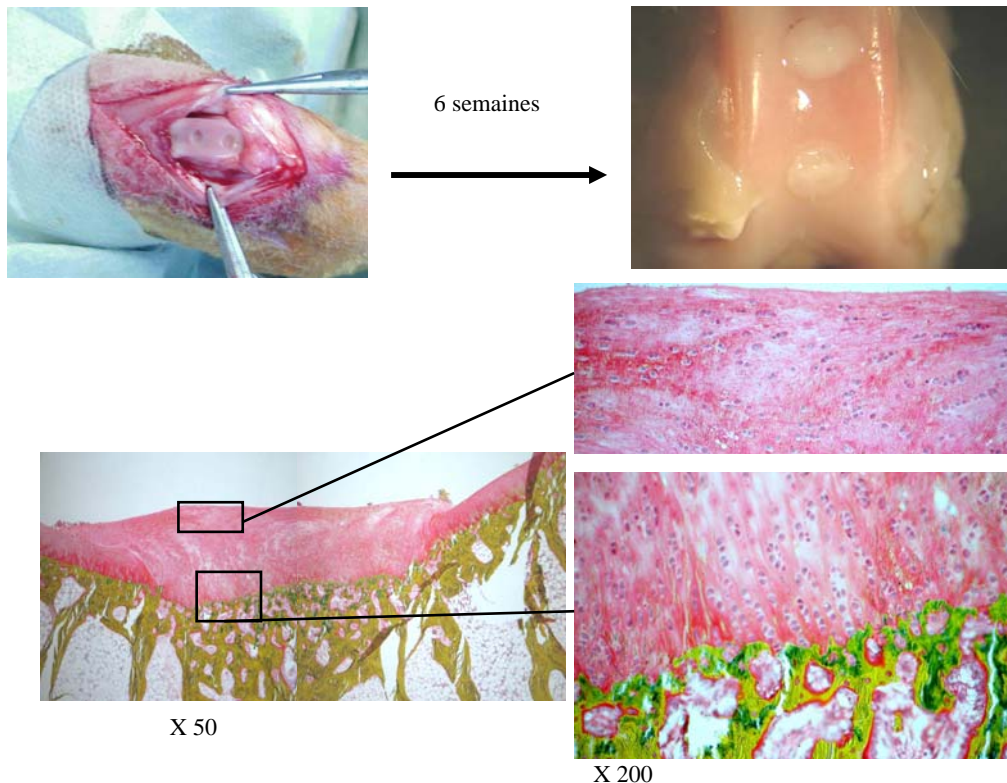
(Vinatier *et al.*, 2006b)



Des tests ont ainsi été réalisés chez le lapin après réalisation de défauts cartilagineux au niveau de condyles fémoraux (figure 23) et implantation du couple matrice-cellules. Afin de rester dans des conditions autologues les chondrocytes utilisés ont été prélevés au niveau du septum nasal du lapin. Les premiers résultats obtenus (article soumis pour publication)

permettent de montrer, après 6 semaines post-implantation, la formation (macroscopiquement et histologiquement) d'un tissu cartilagineux d'allure hyaline organisé. La figure 23 présente l'exemple de coupes histologiques obtenues (article en cours de soumission).

FIGURE 23 : IMPLANTATION DU COUPLE MATRICE-CELLULES CHEZ LE LAPIN AU NIVEAU DE LESIONS DU CONDYLE FÉMORAL.
Résultats macroscopiques et histologiques.



Ces derniers résultats constituent des résultats pré-cliniques très encourageants. Le couple matrice-cellules a montré son efficacité à combler des défauts cartilagineux avec la formation d'un cartilage très proche d'un cartilage hyalin. Le recul est cependant encore limité à 6 semaines post-implantation et le lapin, modèle animal « induit » par la reproduction expérimentale de lésions cartilagineuses, implique l'utilisation de modèles plus adaptés dans l'avenir comme le cheval. En effet, le cheval présente des défauts cartilagineux proches de ceux rencontrés chez l'homme et en fait un modèle animal « spontané » adapté à la mise au point de greffons en ingénierie tissulaire du cartilage.

L'utilisation des cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse constitue une autre perspective du laboratoire. Ces cellules obtenues de façon simple et en quantité très importante représentent une source très prometteuse dans l'obtention de chondrocytes dans un objectif d'ingénierie tissulaire du cartilage.

L'ingénierie tissulaire du cartilage est basée sur l'association d'une matrice tridimensionnelle et de cellules autologues capables de réparer le tissu lésé. Les facteurs de croissance constituent l'élément majeur de la triade matrice-cellules-facteurs de croissance base de l'ingénierie tissulaire.

Deux approches d'ingénierie tissulaire du cartilage sont envisageables selon le type de greffon implanté : greffon « mature », greffon « immature ».

Trois catégories de matrices ont été développées : les matrices protéiques, polysaccharidiques et artificielles. Parmi toutes ces matrices, la famille des hydrogels se distingue par sa composition aqueuse proche de celle retrouvée dans la matrice extra-cellulaire du cartilage et pourrait constituer un environnement propice à la culture de chondrocytes.

Deux types de cellules sont aujourd'hui utilisées : les chondrocytes et les cellules souches mésenchymateuses.

Le couple matrice-cellules doit concourir à la formation d'un greffon dont les caractéristiques doivent se rapprocher le plus possible du tissu réparé. Pour cela, le mode de culture et les conditions de culture jouent des rôles prédominants dans le maintien du phénotype chondrocytaire, la viabilité cellulaire et la prolifération cellulaire. Le mode de culture tridimensionnel apparaît aujourd'hui indispensable pour maintenir le phénotype chondrocytaire. L'utilisation des facteurs de croissance doit être parcimonieuse. Parmi ceux-ci le TGF- β 1, les BMPs, l'IGF-1 et l'insuline paraissent indispensables au milieu de culture.

Le développement de milieu de culture « SVF-free » est une problématique à prendre en compte pour le transfert de technologie futur chez l'homme ainsi que le développement de bioréacteurs garantissant des conditions de culture hydrodynamiquement reproductibles.

La thérapie génique pourrait constituer une perspective d'avenir et comme une des voies d'amélioration des concepts d'ingénierie tissulaire du cartilage et a montré quelques résultats potentiellement intéressants. Toutes les précautions doivent cependant être prises en matière de sécurité clinique.

Conclusion

L'actuelle décennie, consacrée par l'OMS comme celle de l'os et des articulations (www.boneandjointdecade.org), a vu le développement de nouveaux concepts pour le traitement des pertes de substances chondrales. Grâce à l'amélioration des connaissances des mécanismes moléculaires de l'arthrose, de nouvelles cibles thérapeutiques sont aujourd'hui envisagées (DMOADs par exemple). Mais, c'est indéniablement le concept de l'ingénierie tissulaire du cartilage qui aura connu l'essor le plus rapide.

Même si une pléthore de matrices ont été testées, très peu rencontrent une efficacité et un intérêt en clinique humaine même si la classe des hydrogels constitue une piste très prometteuse. De même, la multitude de publications sur ce sujet masque l'absence réelle d'applications en clinique humaine, la grande majorité des résultats étant issue de tests *in vitro* ou chez l'animal.

Le positionnement de cette technologie dans l'arsenal thérapeutique des lésions articulaires du cartilage porte aujourd'hui à discussion. La réparation des pertes de substance chondrale du genou reste la seule indication envisageable. En effet, le microenvironnement hétérogène et inflammatoire des lésions diffuses de l'arthrose empêche d'envisager l'utilisation de l'ingénierie tissulaire du cartilage dans cette indication. Néanmoins le traitement précoce des pertes de substance constitue un objectif à atteindre afin de ralentir l'installation future irrémédiable de l'arthrose au niveau de cette lésion. Différents problèmes restent à résoudre également avant d'envisager le transfert de ces techniques chez l'homme : validation des systèmes de culture type bioréacteur, validation de la composition des milieux de culture (milieu « SVF-free », morphogènes utilisés, conditions hypoxiques). L'adoption au niveau européen d'une réglementation est également indispensable afin de favoriser le développement et le transfert de ce type de technologie chez l'homme.

D'autres perspectives futures peuvent également être envisagées comme des applications vétérinaires chez le cheval et le chien, mais également chez l'homme avec le traitement des dégénérescences du disque inter-vertébral (DIV). En effet, les douleurs lombaires liées à une dégénérescence du DIV constituent un véritable problème de santé publique dans les sociétés contemporaines. L'utilisation du couple hydrogel-chondrocytes permettrait l'obtention d'une régénération du *nucleus pulposus*, élément essentiel du DIV en terme de fonction et de structure.

L'unité INSERM U791 basée à Nantes met en place un projet global de recherche et de développement dont la pierre angulaire est représentée par l'hydrogel d'hydroxypropylméthylcellulose silanisée. Le traitement des pertes de substance articulaire semble satisfaisant au regard des résultats obtenus chez le lapin. Les prochains tests chez le

gros animal (cheval, chien) confirmeront certainement ces résultats et ouvriront la voie vers des essais cliniques chez l'homme. L'utilisation de cellules souches mésenchymateuses d'origine adipeuse constitue également une des perspectives du laboratoire dans un objectif de transfert de technologie chez l'homme pour compenser la faible disponibilité cellulaire d'un prélèvement autologue de chondrocytes.

L'utilisation de cet hydrogel est également envisagée dans le traitement des dégénérescences du DIV. Une meilleure connaissance de l'environnement inter-vertébral est l'étape préliminaire au lancement de ce projet étant donné le faible nombre de publications dans ce domaine. L'idée d'utiliser ce type de greffon trouve toute sa légitimité aujourd'hui face aux nombreux inconvénients décrits après implantation de prothèses discales (invasivité très importante et risques de fractures).

De nombreux projets ont vu le jour depuis près de 10 ans mais la constatation actuelle est l'absence de développement clinique en thérapeutique humaine. Il faut insister sur la difficulté de transfert de ce type de technologie chez l'homme, marqué par des difficultés à valider les résultats, obtenus *in vitro* ou chez l'animal, chez l'homme. Aujourd'hui aucun produit dérivé de l'ingénierie tissulaire du cartilage n'est utilisé en clinique humaine.

Annexes

Annexe I : Différents collagènes (Gelse *et al.*, 2003a)

Type	Composition	Gènes (localisation génomique)	Distribution tissulaire
Fibril-forming collagens			
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	COL1A1 (17q21.31-q22) COL1A2 (7q22.1)	Os, derme, tendon, ligaments, cornée
II	$[\alpha 1(II)]_3$	COL2A1 (12q13.11-q13.2)	Cartilage, corps vitré, DIV (<i>nucleus pulposus</i>)
III	$[\alpha 1(III)]_3$	COL3A1 (2q31)	Peau, paroi vasculaire, fibres réticulaires de nombreux tissus (poumon, foie, rate...)
V	$\alpha 1(V),\alpha 2(V),\alpha 3(V)$	COL5A1 (9q34.2-q34.3) COL5A2 (2q31) COL5A3 (19p13.2)	Poumon, cornée, os, membranes fœtales
XI	$\alpha 1(XI),\alpha 2(XI),\alpha 3(XI)$	COL11A1 (1p21) COL11A2 (6p21.3) COL11A3 (12q13.11-q13.2)	Cartilage, corps vitré
FACIT collagens			
IX	$\alpha 1(IX),\alpha 2(IX),\alpha 3(IX)$	COL9A1 (6q13) COL9A2 (1p33-p32.2)	Cartilage, humeur vitrée, cornée
XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	COL12A1 (6q12-q13)	Périchondre, ligaments, tendon
XIV	$[\alpha 1(XIV)]_3$	COL9A1 (8q23)	Derme, tendon, paroi vasculaire, placenta, poumons, foie
XIX	$[\alpha 1(XIX)]_3$	COL19A1 (6q12-q14)	Rhabdomyosarcome
XX	$[\alpha 1(XX)]_3$		Epithélium cornéen, peau embryonnaire, cartilage sternal, tendon
XXI	$[\alpha 1(XXI)]_3$	COL21A1 (6p12.3-11.2)	Paroi vasculaire

Hexagonal network-forming collagens			
VIII	$[\alpha 1(\text{VIII})]_2\alpha 2(\text{VI II})$	COL8A1 (3q12-q13.1) COL8A2 (1p34.3-p32.3)	Cellules endothéliales
X	$[\alpha 3(\text{X})]_3$	COL10A1 (6q21-q22.3)	Cartilage hypertrophique
Anchoring fibrils			
VII	$[\alpha 1(\text{VII})]_3$	COL7A1 (2p21.3)	Peau, jonction derme-épiderme
Transmembrane collagens			
XIII	$[\alpha 1(\text{XIII})]_3$	COL13A1 (10q22)	Épiderme, follicule du cheveu, intestin, chondrocytes, poumons, foie
XVII	$[\alpha 1(\text{XVII})]_3$	COL17A1 (10q24.3)	Jonction derme-épiderme
Basement membrane collagens			
IV	$[\alpha 1(\text{IV})]_2\alpha 2(\text{IV}); \alpha 1-\alpha 6$	COL4A1 (13q34) COL4A2 (13q34) COL4A3 (2q36-q37) COL4A4 (2q36-q37) COL4A5 (Xq22.3) COL4A6 (Xp22.3)	Membranes basales
Microfibrillar collagen			
VI	$\alpha 1(\text{VI}), \alpha 2(\text{VI}), \alpha 3(\text{VI})$	COL6A1 (21q22.3) COL6A2 (21q22.3) COL6A3 (2q37)	Derme, cartilage, placenta, poumons, paroi vasculaire, DIV
Multiplexins			
XV	$[\alpha 1(\text{XV})]_3$	COL15A1 (9q21-q22)	Fibroblastes, cellules musculaires, rein, pancréas
XVI	$[\alpha 1(\text{XVI})]_3$	COL16A1 (1p34)	Fibroblastes, liquide amniotique, kératinocytes
XVIII	$[\alpha 1(\text{XVIII})]_3$	COL18A1 (21q22.3)	Poumon, foie

DIV : Disque Inter-Vertébral

Annexe II : Collagénopathies

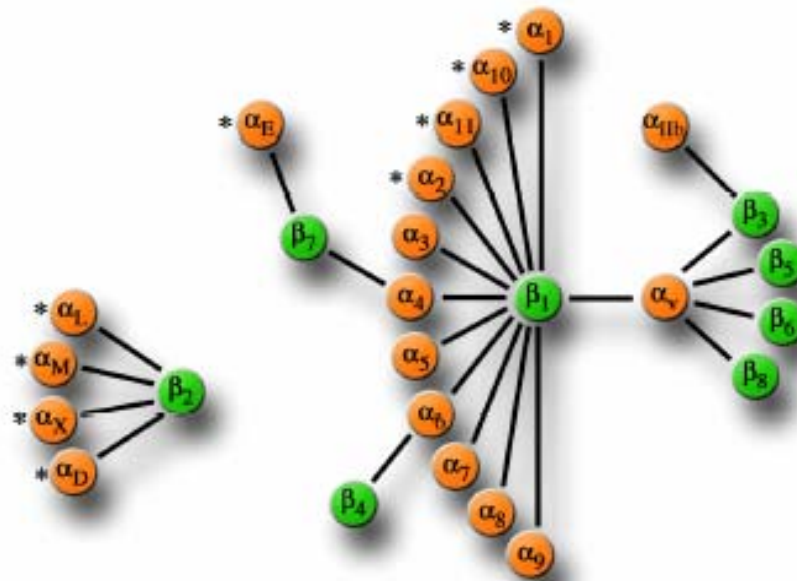
Gène	Phénotype	Numéro MIM	Transmission	Fréquence
COL1A1-COL1A2	Ostéogénèse imparfaite	130060	Le plus souvent dominante	
COL1A1-COL1A2	Syndrome d'Ehlers-Danlos type arthro-chalasiq	130060	Dominante	
COL2A1	Syndrome de Stickler	604841	Dominante	
COL2A1	Collagénopathies type II			
COL2A1	Dysplasie spondylo-épimétaphysaire type Strudwick	184250	Dominante	
COL3A1	Syndrome d'Ehlers-Danlos type vasculaire	130050	Dominante	
COL4A3-COLA4-COLA5	Syndrome d'Alport	203780 104200 301050	Dominante Récessive Récessive à l'X	
COL4A3-COLA4-COLA5	Néphropathie à membrane basale fine	203780 104200 301050	Dominante Récessive Récessive à l'X	
COL5A1	Syndrome d'Ehlers-Danlos type classique	130000- 130010	Dominante	
COL6A1- COL6A2-COL6A3	Myopathie de Bethlem	158810	Dominante	
COL6A1- COL6A2-COL6A3	Dystrophie congénitale musculaire d'Ullrich	254090	Récessive	
COL7A1	Épidermolyse bulleuse dystrophique	132000	Dominante	
COL7A1	Épidermolyse bulleuse dystrophique autosomique récessive type Hallopeau-Siemens	226600	Récessive	
COL9A1-COL9A2-COL9A3	Dysplasie épiphysaire multiple	600204	Dominante	
COL10A1	Chondrodysplasie métaphysaire type Schmid	156500	Dominante	
COL11A1	Syndrome de Stickler	604841	Dominante	
COL11A1	Syndrome de Marshall	154780	Dominante	Très rare

COL11A2	Syndrome de Stickler	604841	Dominante	
COL11A2	Syndrome de Weissenbacher Zweymuller	277610	Dominante	
COL11A2	Dysplasie oto-spondylo-mégaépiphytaire	215150	Récessive	
COL17A1	Épidermolyse bulleuse jonctionnelle	226650	Récessive	
COLQ	Myasthénie congénitale	603034	Récessive	

* (en) GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online).

Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2005.

**Annexe III : Associations observées des différentes sous-unités alfa et béta
des intégrines**
(Tremuth, 2004)



Annexe IV : Traitements médicamenteux d'action rapide commercialisés en France
(DOROSZ, 2006)

Anti-inflammatoires non stéroïdiens	
Diclofénac Liste II-Remb 65%	VOLTARENE® VOLDAL® XENID®
Acéclofénac Liste II-Remb 65%	CARTREX®
Ibuprofène Liste II-Remb 65%	ADVIL® ANTARENE® BRUFEN®
Nabumétone* Liste I-Remb 65%	NABUCOX®
Kétoprofène Liste II-Remb 65%	BI-PROFENID® PROFENID® KETUM® TOPFENA®
Naproxène Liste II-Remb 65%	APRANAX® NAPROSYNE®
Acide tiaprofénique Liste II-Remb 65%	SURGAM® FLANID®
Etodolac Liste II-Remb 65%	LODINE®
Nimésulide* Liste I-Remb 35%	NEXEN®
Acide niflumique Liste II-Remb 65%	NIFLURIL®
Meloxicam* Liste I-Remb 65%	MOBIC®
Piroxicam Liste I-Remb 65%	BREXIN® CYCLADOL® FELDENE®
Ténoxicam Liste I-Remb 65%	TILCOTIL®
Indométacine Liste I-Remb 65%	INDOCID®
Sulindac Liste I-Remb 65%	ARTHROCINE®

* AINS inhibant préférentiellement la Cox-2.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens anti Cox-2 ou Coxibs	
Célécoxib Liste I-Remb 65%	CELEBREX®
Parécoxib Liste I-Réserve aux hôpitaux	DYNASTAT®
Analgésiques morphiniques mineurs (liste non exhaustive)	
Codéine Liste I-Remb 65%	EFFERALGAN-CODEINE® DAFALGAN-CODEINE®
Dextropropoxyfène Liste I-Remb 65%	DI-ANTALVIC® DIALGIREX®
Tramadol Liste I-Remb 65%	TOPALGIC® CONTRAMAL® ZAMUDOL®
Analgésique morphinique majeur (liste non exhaustive)	
Morphine	ACTISKENAN® SEVREDOL® MOSCONTIN®

Suspensions microcristallines		
Bétaméthasone CELESTENE CHRONODOSE®	1 ml = 3 mg	Voie locale : 0,5 ml à 2 ml espacés de 7 à 21 jours
Bétaméthasone DIPROSTENE®	1 ml = 7 mg Seringue pré-remplie	Voie locale : 0,25 ml à 2 ml espacés de 21 à 30 jours
Triamcinolone HEXATRIONE®	2 ml = 40 mg	Voie locale : 0,25 ml à 2 ml espacés de 30 jours
Suspensions aqueuses		
Cortivazol ALTIM®	1,5 ml = 3,75 mg Seringue pré-remplie	Voie locale : 0,5 ml à 1,5 ml espacés de 7 à 21 jours
Méthylprednisolone DEPO-MEDROL®	1 ml = 40 mg 2 ml = 80 mg Seringues pré-remplies	Voie locale : 0,1 ml à 2 ml espacés de 7 à 21 jours
Triamcinolone KENACORT-RETARD®	1 ml = 40 mg 2 ml = 80 mg	Voie locale: 0,25 ml à 2 ml espacés de 21 à 30 jours
Solutés hydrosolubles		
Bétaméthasone CELESTENE®	1 ml = 4 mg	Voie locale : 0,5 ml à 2 ml espacés de 3 à 21 jours
Bétaméthasone BETNESOL®	1 ml = 4 mg Seringue pré-remplie	Voie locale : 0,5 ml à 2 ml espacés de 3 à 21 jours
Dexaméthasone SOLUDECADRON®	1 ml = 4 mg	Voie locale : 0,25 ml à 2 ml espacés de 3 à 21 jours

Annexe V : Analgésiques topiques

Spécialités	DCI et dosage	Posologie
Baumes anti-inflammatoires (AINS percutanés)		
VOLTARENE® Emulgel FLECTOR® Gel XENID® Gel	Diclofénac à 1%	Application locale en massant légèrement, répétée 2 à 3 fois par jour
DOLGIT® Crème ADVIL® 5% Gel ANTARENE® Gel IBUTOP® Gel INTRALGIS® Gel NUROFEN® Gel <i>NR</i>	Ibuprofène à 2,5%	
KETOPROFENE® Gel KETUM® Gel PROFENID® Gel TOPFENA® Gel	Kétoprofène à 2,5%	
GELDENE®	Piroxicam à 0,5%	
NIFLUGEL® NIFLURIL® Pommade	Acide niflumique à 3%	
Baumes analgésiques et antioedémateux divers		
ALGESAL SURACTIVE® <i>NR</i>	Myrtécaïne + Salicylé	Application locale en massant légèrement répétée 2 à 3 fois par jour
PERCUTALGINE® Liste I-35%	Dexaméthasone + Salicylé	
DEXTRARINE® PHENYLBUTAZONE® Liste II-35%	Phénylbutazone 4% + Dextran	

DCI : Dénomination Commune Internationale

NR : Non Remboursé

Annexe VI : Futurs analgésiques ?

(Wieland *et al.*, 2005)

Molécule	Classe pharmacologique	Phase expérimentale	Laboratoire
Licofelone	inhibiteur de COX/LOX	III	Merckle
PAC-10549	Anti-COX2	I	Pacific
Cimicoxib	Anti-COX2	I	Uriach
GW-406381	Anti-COX2	II	GlawoSmithKline
LAS-34475	Anti-COX2	II	Almirall
CS-502	Anti-COX2	II	Sankyo
Prexige	Anti-COX2	III	Novartis
Medinox	NSAID	I	Medinox
NO-Naproxen	NO analgésique	II	NicOX
NCX-701	NO analgésique	II	NicOX
ALGRX-4975	NO analgésique	I	AlgoRx
ADL-100116	Agoniste des récepteurs κ opioïdes périphériques	I	Adolor
AD827	Inhibiteur de synthèse des cytokines	I	Arakis
HOE140	Antagoniste du récepteur B ₂ à la bradykinine	II	Sanofi-Aventis
DA-5018	Analogue de la capsaïcine	I	Dong-A

LOX : Lipooxygénase ; COX : Cyclooxygénase ; NSAID : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien ; NO : Nitric Oxyde

Annexe VII : DMOADs en cours de développement

(Steinmeyer & Konttinen, 2006, Wieland *et al.*, 2005).

Molécules, en développement, agissant sur les enzymes du catabolisme

Cibles	Classe pharmacologique	Molécules	Laboratoire
Action sur l'expression des MMP	Inhibiteurs de l'expression des MMP	CPA-926 PD-0200347	Kureha Pfizer
Action sur l'activité des MMP	Inhibiteurs de MMP Antibiotiques	VX-765 ONO-4817, CP-544439 S-3536 PG-530742 BAY 12-9566 RO 32-3555 RS-130-830 ... Doxyxyceline Minocycline CMT	Vertex Pfizer Shionogri Procter and Gamble Bayer Roche Roche Bioscience ... Plusieurs laboratoires Plusieurs laboratoires CollGenex
Action sur le processus d'activation des MMP	Inhibiteur du plasminogène	Acide tranexamique	Plusieurs Laboratoires
Action sur l'activité des ADAMTS-5	Inhibiteur d'aggrécanase	ST109, ST154 ...	Bristol Myers Squibb ...
Action sur l'activité de la cathepsine K	Inhibiteur de la cathepsine K	SB-357114, SB462795 ...	GlaxoSmithKline ...

MMP : Matrix MetalloProteinase

Molécules, en développement, agissant sur les cytokines

Cibles	Classe pharmacologique	Molécules	Laboratoire
Action sur le récepteur de type I de l'IL-1	Antagoniste du récepteur à l'IL-1	Anakinra	Amgen
Action sur la synthèse de l'IL-1	Inhibiteur de l'ICE	Pralnacasan X-765	Sanofi-Aventis

IL-1 : Interleukine-1

Molécules, en développement, agissant sur les signaux intracellulaires

Cibles	Classe pharmacologique	Molécules	Laboratoire
Action sur les MAP-kinases	Inhibiteur de la p38 MAP-kinase	SB 242235	GlaxoSmithKline
	Inhibiteur de la MEK-1/2	PD 198306	Pfizer
Action sur le site de liaison des récepteurs NF- κ B	Leurre des récepteurs NF- κ B	NF- κ B decoy oligonuclotide	AnGes MG
	Agoniste des PPAR γ	Pioglitazone	Takeda
Action sur l'activité de iNOS	Inhibiteur de iNOS	N-iminoethyl-L-lysine	
Action Sur la synthèse de iNOS	Ligand des canaux calciques	PD-0200347	Pfizer
Action sur l'activité de la caspase	Inhibiteur de caspase	Isatin sulfonamide	GlaxoSmithKline

Annexe VIII : Mode opératoire de synthèse de l'hydrogel

(Bourges *et al.*, 2002)

Matériels :

- HPMC E4M® (Colorcon-Dow Chemical, France)
- Glycidoxypropyltriméthoxysilane (GPTMS) (Acros, Belgique)
- HEPES (Sigma-Aldrich, St Louis, USA)
- NaOH (VWR International, Fontenay-sous-Bois, France)
- NaCl (VWR International)
- HCL 0.1 M (Sigma Aldrich)
- Sérum de veau fœtal (SVF) (Dominique Dutscher, Brumath, France)

Synthèse de la poudre d'hydroxypropylméthylcellulose silanisée (Si-HPMC)

Les synthèses sont réalisées sur des quantités de 240 grammes d'HPMC. Le polysaccharide sélectionné est l'E4M®. La synthèse est réalisée avec des glycidoxypropyltriméthoxysilane (GPTMS) dans un ballon de 6 litres en milieu hétérogène dans un solvant organique. La synthèse est effectuée sous ébullition pendant 3 heures. La poudre d'HPMC silanisée est séchée une première fois à l'étuve pendant une nuit puis lyophilisée (Christ Alpha 1-4ST).

Préparation de la solution d'hydroxypropylméthylcellulose silanisée

Six grammes de poudre de SI-HPMC sont solubilisés dans 200 ml d'une solution de NaOH à 0.2 M. Ce mélange est agité pendant 48 heures. La solution de Si-PMC est ensuite dialysée pendant 16 heures dans une solution de NaOH 0.09 M. Puis une deuxième dialyse est réalisée dans une solution de NaOH 0.09 M pendant 2 heures. Cette solution de Si-HPMC à 3% est ensuite aliquotée et stérilisée à la vapeur (121°C, 30 minutes).

Induction de la réticulation de l'hydrogel

L'hydrogel utilisé pour la culture cellulaire est préparé extemporanément en mélangeant, sous hotte à flux laminaire, 7,5 ml de solution de Si-HPMC avec 7,5 ml de tampon HEPES et supplémenté de 10% de SVF. Le tampon HEPES est préparé par dissolution de 3.1 g d'HEPES et 0.8 g de NaCl dans une solution d'HCl à 0.03 M. Cette solution est ensuite aliquotée et stérilise à la vapeur (121°C, 30 minutes).

Ce mélange HEPES/Si-HPMC est vortexé 15 secondes puis centrifugé 2 minutes à 1200 rotations par minutes (rpm). Ce mélange est transféré en plaque de culture. Le milieu de culture est ajouté 1 heure après.

Bibliographie

- Abramson, S. (2006). Drug delivery in degenerative joint disease: where we are and where to go? *Adv Drug Deliv Rev* **58**, 125-7.
- Abramson, S. B., Attur, M., Amin, A. R. & Clancy, R. (2001). Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* **3**, 535-41.
- Abramson, S. B. & Yazici, Y. (2006). Biologics in development for rheumatoid arthritis: relevance to osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* **58**, 212-25.
- ACR (2000). Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* **43**, 1905-15.
- Adams, M. E., Lussier, A. J. & Peyron, J. G. (2000). A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug Saf* **23**, 115-30.
- Aggarwal, A. & Sempowski, I. P. (2004). Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician* **50**, 249-56.
- Aigner, T., Sachse, A., Gebhard, P. M. & Roach, H. I. (2006). Osteoarthritis: pathobiology-targets and ways for therapeutic intervention. *Adv Drug Deliv Rev* **58**, 128-49.
- Aigner, T. & Stove, J. (2003). Collagens--major component of the physiological cartilage matrix, major target of cartilage degeneration, major tool in cartilage repair. *Adv Drug Deliv Rev* **55**, 1569-93.
- Alfredson, H., Thorsen, K. & Lorentzon, R. (1999). Treatment of tear of the anterior cruciate ligament combined with localised deep cartilage defects in the knee with ligament reconstruction and autologous periosteum transplantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **7**, 69-74.
- Amin, A. R., Dave, M., Attur, M. & Abramson, S. B. (2000). COX-2, NO, and cartilage damage and repair. *Curr Rheumatol Rep* **2**, 447-53.
- Anselme, K., Broux, O., Noel, B., Bouxin, B., Bascoulergue, G., Dudermeil, A. F., Bianchi, F., Jeanfils, J. & Hardouin, P. (2002). In vitro control of human bone marrow stromal cells for bone tissue engineering. *Tissue Eng* **8**, 941-53.
- Archer, C. W. & Francis-West, P. (2003). The chondrocyte. *Int J Biochem Cell Biol* **35**, 401-4.
- Auger, F. (2005). Le génie tissulaire. http://amlfc.org/Pages/Congres_med_amb/10e-2002/auger.html.

- Aydelotte, M. B., Raiss, R. X., Caterson, B. & Kuettner, K. E. (1992). Influence of interleukin-1 on the morphology and proteoglycan metabolism of cultured bovine articular chondrocytes. *Connect Tissue Res* **28**, 143-59.
- Ayral, X. (2001). Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **15**, 609-26.
- Bahuaud, J., Taton, E., Tovagliari, F., Allizard, M., Kerdiles, N., Besse, J. M., Albisson, F. & Bouvet, R. (2002). Stratégie thérapeutique cconcernant les lésions du cartilage associées aux ruptures du LCA : à propos de 30 observations. *E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie* **1**, 15-25.
- Bakay, A., Csonge, L., Papp, G. & Fekete, L. (1998). Osteochondral resurfacing of the knee joint with allograft. Clinical analysis of 33 cases. *Int Orthop* **22**, 277-81.
- Barnewitz, D., Evers, A., Zimmermann, J., Wilke, I., Kaps, C. & Sittinger, M. (2003). [Tissue engineering: new treatment of cartilage alterations in degenerative joint diseases in horses--preliminary results of a long term study]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* **116**, 157-61.
- Bartholomew, A., Sturgeon, C., Siatskas, M., Ferrer, K., McIntosh, K., Patil, S., Hardy, W., Devine, S., Ucker, D., Deans, R., Moseley, A. & Hoffman, R. (2002). Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* **30**, 42-8.
- Bates, G. P., Schor, S. L. & Grant, M. E. (1987). A comparison of the effects of different substrata on chondrocyte morphology and the synthesis of collagen types IX and X. *In Vitro Cell Dev Biol* **23**, 374-80.
- Baumgaertner, M. R., Cannon, W. D., Jr., Vittori, J. M., Schmidt, E. S. & Maurer, R. C. (1990). Arthroscopic debridement of the arthritic knee. *Clin Orthop Relat Res*, 197-202.
- Bell, R. S., Davis, A., Allan, D. G., Langer, F., Czitrom, A. A. & Gross, A. E. (1994). Fresh osteochondral allografts for advanced giant cell tumors at the knee. *J Arthroplasty* **9**, 603-9.
- Benderdour, M., Tardif, G., Pelletier, J. P., Di Battista, J. A., Reboul, P., Ranger, P. & Martel-Pelletier, J. (2002). Interleukin 17 (IL-17) induces collagenase-3 production in human osteoarthritic chondrocytes via AP-1 dependent activation: differential activation of AP-1 members by IL-17 and IL-1beta. *J Rheumatol* **29**, 1262-72.

- Benevenia, J., Lee, F. Y., Buechel, F. & Parsons, J. R. (1998). Pathologic supracondylar fracture due to osteolytic pseudotumor of knee following cementless total knee replacement. *J Biomed Mater Res* **43**, 473-7.
- Bentley, G., Biant, L. C., Carrington, R. W., Akmal, M., Goldberg, A., Williams, A. M., Skinner, J. A. & Pringle, J. (2003). A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* **85**, 223-30.
- Benya, P. D. & Padilla, S. R. (1986). Modulation of the rabbit chondrocyte phenotype by retinoic acid terminates type II collagen synthesis without inducing type I collagen: the modulated phenotype differs from that produced by subculture. *Dev Biol* **118**, 296-305.
- Benya, P. D. & Shaffer, J. D. (1982). Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. *Cell* **30**, 215-24.
- Berman, D. N. & Bronstein, S. L. (1990). Osteophytic reaction to a polytetrafluoroethylene temporomandibular joint implant. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **69**, 20-3.
- Bert, J. M. (1993). Role of abrasion arthroplasty and debridement in the management of osteoarthritis of the knee. *Rheum Dis Clin North Am* **19**, 725-39.
- Bezemer, J. M., Radersma, R., Grijpma, D. W., Dijkstra, P. J., van Blitterswijk, C. A. & Feijen, J. (2000a). Microspheres for protein delivery prepared from amphiphilic multiblock copolymers. 1. Influence of preparation techniques on particle characteristics and protein delivery. *J Control Release* **67**, 233-48.
- Bezemer, J. M., Radersma, R., Grijpma, D. W., Dijkstra, P. J., van Blitterswijk, C. A. & Feijen, J. (2000b). Microspheres for protein delivery prepared from amphiphilic multiblock copolymers. 2. Modulation of release rate. *J Control Release* **67**, 249-60.
- Blanco, F. J., Ochs, R. L., Schwarz, H. & Lotz, M. (1995). Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol* **146**, 75-85.
- Bobic, V. (1996). Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **3**, 262-4.
- Bohm, B. B., Aigner, T., Gehrsitz, A., Blobel, C. P., Kalden, J. R. & Burkhardt, H. (1999). Up-regulation of MDC15 (metargidin) messenger RNA in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* **42**, 1946-50.

- Bonaventure, J., Kadhom, N., Cohen-Solal, L., Ng, K. H., Bourguignon, J., Lasselin, C. & Freisinger, P. (1994). Reexpression of cartilage-specific genes by dedifferentiated human articular chondrocytes cultured in alginate beads. *Exp Cell Res* **212**, 97-104.
- Borzi, R. M., Mazzetti, I., Marcu, K. B. & Facchini, A. (2004). Chemokines in cartilage degradation. *Clin Orthop Relat Res*, S53-61.
- Bostrom, M. P., Lane, J. M., Berberian, W. S., Missri, A. A., Tomin, E., Weiland, A., Doty, S. B., Glaser, D. & Rosen, V. M. (1995). Immunolocalization and expression of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in fracture healing. *J Orthop Res* **13**, 357-67.
- Bourges, X., Gauthier, O., Grimandi, G., Daculsi, G., Legeay, G. & Weiss, P. (2003). Développement d'un hydrogel autodurcissant in vivo, en perspective d'un usage biomédical : a new self-hardening gel in prospect of biomedical use. *ITBM-RBM* **24**, 185-191.
- Bourges, X., Weiss, P., Daculsi, G. & Legeay, G. (2002). Synthesis and general properties of silylated-hydroxypropyl methylcellulose in prospect of biomedical use. *Adv Colloid Interface Sci* **99**, 215-28.
- Brandt, K. D., Smith, G. N., Jr. & Simon, L. S. (2000). Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* **43**, 1192-203.
- Bretton, R. H. & Pennypacker, J. P. (1989). Butyric acid causes morphological changes in cultured chondrocytes through alterations in the extracellular matrix. *J Cell Physiol* **138**, 197-204.
- Briggs, T. W., Mahroof, S., David, L. A., Flannelly, J., Pringle, J. & Bayliss, M. (2003). Histological evaluation of chondral defects after autologous chondrocyte implantation of the knee. *J Bone Joint Surg Br* **85**, 1077-83.
- Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O. & Peterson, L. (1994). Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* **331**, 889-95.
- Brittberg, M., Nilsson, A., Lindahl, A., Ohlsson, C. & Peterson, L. (1996). Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res*, 270-83.
- Brittberg, M., Peterson, L., Sjogren-Jansson, E., Tallheden, T. & Lindahl, A. (2003). Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation. A review of recent developments. *J Bone Joint Surg Am* **85-A Suppl 3**, 109-15.

- Brittberg, M., Sjogren-Jansson, E., Lindahl, A. & Peterson, L. (1997). Influence of fibrin sealant (Tisseel) on osteochondral defect repair in the rabbit knee. *Biomaterials* **18**, 235-42.
- Brittberg, M., Tallheden, T., Sjogren-Jansson, B., Lindahl, A. & Peterson, L. (2001). Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair: an update. *Clin Orthop Relat Res*, S337-48.
- Brodkin, K. R., Garcia, A. J. & Levenston, M. E. (2004). Chondrocyte phenotypes on different extracellular matrix monolayers. *Biomaterials* **25**, 5929-38.
- Brown, T. D. (2000). Techniques for mechanical stimulation of cells in vitro: a review. *J Biomech* **33**, 3-14.
- Bruckner, P. & van der Rest, M. (1994). Structure and function of cartilage collagens. *Microsc Res Tech* **28**, 378-84.
- Brun, P., Abatangelo, G., Radice, M., Zacchi, V., Guidolin, D., Daga Gordini, D. & Cortivo, R. (1999). Chondrocyte aggregation and reorganization into three-dimensional scaffolds. *J Biomed Mater Res* **46**, 337-46.
- Buckwalter, J. A. (2003). Integration of science into orthopaedic practice: implications for solving the problem of articular cartilage repair. *J Bone Joint Surg Am* **85-A Suppl 2**, 1-7.
- Buckwalter, J. A., Kuettner, K. E. & Thonar, E. J. (1985). Age-related changes in articular cartilage proteoglycans: electron microscopic studies. *J Orthop Res* **3**, 251-7.
- Buckwalter, J. A. & Mankin, H. J. (1998). Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* **47**, 477-86.
- Buckwalter, J. A. & Martin, J. A. (2006). Osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* **58**, 150-67.
- Buckwalter, J. A., Pita, J. C., Muller, F. J. & Nessler, J. (1994). Structural differences between two populations of articular cartilage proteoglycan aggregates. *J Orthop Res* **12**, 144-8.
- Burch, W. M., Weir, S. & Van Wyk, J. J. (1986). Embryonic chick cartilage produces its own somatomedin-like peptide to stimulate cartilage growth in vitro. *Endocrinology* **119**, 1370-6.
- Cancedda, R., Dozin, B., Giannoni, P. & Quarto, R. (2003). Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone. *Matrix Biol* **22**, 81-91.
- Cao, B. & Huard, J. (2004). Muscle-derived stem cells. *Cell Cycle* **3**, 104-7.
- Cavazzana-Calvo, M., Hacein-Bey, S., de Saint Basile, G., Gross, F., Yvon, E., Nusbaum, P., Selz, F., Hue, C., Certain, S., Casanova, J. L., Bouso, P., Deist, F. L. & Fischer, A.

- (2000). Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* **288**, 669-72.
- CCE (2005). Proposition de règlement du parlement européen et du conseil concernant les médicaments de thérapie innovant modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004. Edited by C. d. C. Européennes.
- Chang, R. W., Falconer, J., Stulberg, S. D., Arnold, W. J., Manheim, L. M. & Dyer, A. R. (1993). A randomized, controlled trial of arthroscopic surgery versus closed-needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* **36**, 289-96.
- Chapman, K., Mustafa, Z., Irven, C., Carr, A. J., Clipsham, K., Smith, A., Chitnavis, J., Sinsheimer, J. S., Bloomfield, V. A., McCartney, M., Cox, O., Cardon, L. R., Sykes, B. & Loughlin, J. (1999). Osteoarthritis-susceptibility locus on chromosome 11q, detected by linkage. *Am J Hum Genet* **65**, 167-74.
- Cherubino, P., Grassi, F. A., Bulgheroni, P. & Ronga, M. (2003). Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* **11**, 10-5.
- Cheung, H. S. (1985). In vitro cartilage formation on porous hydroxyapatite ceramic granules. *In Vitro Cell Dev Biol* **21**, 353-7.
- Cheung, H. S., Halverson, P. B. & McCarty, D. J. (1983). Phagocytosis of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate crystals by rabbit articular chondrocytes stimulates release of collagenase, neutral protease, and prostaglandins E2 and F2 alpha. *Proc Soc Exp Biol Med* **173**, 181-9.
- Chevalier, X., Giraudeau, B., Conrozier, T., Marliere, J., Kiefer, P. & Goupille, P. (2005). Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J Rheumatol* **32**, 1317-23.
- Chu, C. R., Convery, F. R., Akeson, W. H., Meyers, M. & Amiel, D. (1999). Articular cartilage transplantation. Clinical results in the knee. *Clin Orthop Relat Res*, 159-68.
- Chu, C. R., Coutts, R. D., Yoshioka, M., Harwood, F. L., Monosov, A. Z. & Amiel, D. (1995a). Articular cartilage repair using allogeneic perichondrocyte-seeded biodegradable porous polylactic acid (PLA): a tissue-engineering study. *J Biomed Mater Res* **29**, 1147-54.
- Chu, C. R., Monosov, A. Z. & Amiel, D. (1995b). In situ assessment of cell viability within biodegradable polylactic acid polymer matrices. *Biomaterials* **16**, 1381-4.
- Chua, K. H., Aminuddin, B. S., Fuzina, N. H. & Ruzymah, B. H. (2005). Insulin-transferrin-selenium prevent human chondrocyte dedifferentiation and promote the formation of

- high quality tissue engineered human hyaline cartilage. *Eur Cell Mater* **9**, 58-67; discussion 67.
- Clegg, D. O., Reda, D. J., Harris, C. L., Klein, M. A., O'Dell, J. R., Hooper, M. M., Bradley, J. D., Bingham, C. O., 3rd, Weisman, M. H., Jackson, C. G., Lane, N. E., Cush, J. J., Moreland, L. W., Schumacher, H. R., Jr., Oddis, C. V., Wolfe, F., Molitor, J. A., Yocum, D. E., Schnitzer, T. J., Furst, D. E., Sawitzke, A. D., Shi, H., Brandt, K. D., Moskowitz, R. W. & Williams, H. J. (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* **354**, 795-808.
- Clément-Bouheddi, C. (2005). Contribution à l'étude du traitement de lésions du cartilage fémoral par greffe de chondrocytes dans une colle de fibrine., pp. 82. Lyon: Université Claude Bernard.
- Coggon, D., Reading, I., Croft, P., McLaren, M., Barrett, D. & Cooper, C. (2001). Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* **25**, 622-7.
- Cooper, C., Inskip, H., Croft, P., Campbell, L., Smith, G., McLaren, M. & Coggon, D. (1998). Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol* **147**, 516-22.
- Cremer, M. A., Rosloniec, E. F. & Kang, A. H. (1998). The cartilage collagens: a review of their structure, organization, and role in the pathogenesis of experimental arthritis in animals and in human rheumatic disease. *J Mol Med* **76**, 275-88.
- Curl, W. W., Krome, J., Gordon, E. S., Rushing, J., Smith, B. P. & Poehling, G. G. (1997). Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* **13**, 456-60.
- Defrere, J. & Franckart, A. (1992). Teflon/polyurethane arthroplasty of the knee: the first 2 years preliminary clinical experience in a new concept of artificial resurfacing of full thickness cartilage lesions of the knee. *Acta Chir Belg* **92**, 217-27.
- Demarteau, O., Jakob, M., Schafer, D., Heberer, M. & Martin, I. (2003). Development and validation of a bioreactor for physical stimulation of engineered cartilage. *Biorheology* **40**, 331-6.
- Diab, M., Wu, J. J. & Eyre, D. R. (1996). Collagen type IX from human cartilage: a structural profile of intermolecular cross-linking sites. *Biochem J* **314** (Pt 1), 327-32.
- Diduch, D. R., Jordan, L. C., Mierisch, C. M. & Balian, G. (2000). Marrow stromal cells embedded in alginate for repair of osteochondral defects. *Arthroscopy* **16**, 571-7.
- Djouad, F., Ponce, P., Bony, C., Tropel, P., Apparailly, F., Sany, J., Noel, D. & Jorgensen, C. (2003). Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* **102**, 3837-44.

- DOROSZ, P. (2006). Guide Pratique des Médicaments.
- Douchis, J. S., Coutts, R. D. & Amiel, D. (2000). Cartilage repair with autogenic perichondrium cell/polylactic acid grafts: a two-year study in rabbits. *J Orthop Res* **18**, 512-5.
- Downes, S., Patel, M., Di Silvio, L., Swai, H., Davy, K. & Braden, M. (1995). Modifications of the hydrophilicity of heterocyclic methacrylate copolymers for protein release. *Biomaterials* **16**, 1417-21.
- Drury, J. L. & Mooney, D. J. (2003). Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials* **24**, 4337-51.
- Duerr, S., Stremme, S., Soeder, S., Bau, B. & Aigner, T. (2004). MMP-2/gelatinase A is a gene product of human adult articular chondrocytes and is increased in osteoarthritic cartilage. *Clin Exp Rheumatol* **22**, 603-8.
- Felson, D. T., Hannan, M. T., Naimark, A., Berkeley, J., Gordon, G., Wilson, P. W. & Anderson, J. (1991). Occupational physical demands, knee bending, and knee osteoarthritis: results from the Framingham Study. *J Rheumatol* **18**, 1587-92.
- Felson, D. T., Naimark, A., Anderson, J., Kazis, L., Castelli, W. & Meenan, R. F. (1987). The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* **30**, 914-8.
- Felson, D. T., Zhang, Y., Anthony, J. M., Naimark, A. & Anderson, J. J. (1992). Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* **116**, 535-9.
- Felson, D. T., Zhang, Y., Hannan, M. T., Naimark, A., Weissman, B. N., Aliabadi, P. & Levy, D. (1995). The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* **38**, 1500-5.
- Font, B., Eichenberger, D., Goldschmidt, D., Boutillon, M. M. & Hulmes, D. J. (1998). Structural requirements for fibromodulin binding to collagen and the control of type I collagen fibrillogenesis--critical roles for disulphide bonding and the C-terminal region. *Eur J Biochem* **254**, 580-7.
- Fragonas, E., Valente, M., Pozzi-Mucelli, M., Toffanin, R., Rizzo, R., Silvestri, F. & Vittur, F. (2000). Articular cartilage repair in rabbits by using suspensions of allogenic chondrocytes in alginate. *Biomaterials* **21**, 795-801.
- Franck, A. (2006). Arthroscopie, Elsevier edn, pp. 562: Société Française d'Arthroscopie.

- Freed, L. E., Marquis, J. C., Nohria, A., Emmanuel, J., Mikos, A. G. & Langer, R. (1993). Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. *J Biomed Mater Res* **27**, 11-23.
- Frisbie, D. D., Ghivizzani, S. C., Robbins, P. D., Evans, C. H. & McIlwraith, C. W. (2002). Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Ther* **9**, 12-20.
- Fullard, J. F. (2004). The role of the platelet glycoprotein IIb/IIIa in thrombosis and haemostasis. *Curr Pharm Des* **10**, 1567-76.
- Galera, P., Redini, F., Vivien, D., Bonaventure, J., Penfornis, H., Loyau, G. & Pujol, J. P. (1992). Effect of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) on matrix synthesis by monolayer cultures of rabbit articular chondrocytes during the dedifferentiation process. *Exp Cell Res* **200**, 379-92.
- Galois, L., Freyria, A. M., Herbage, D. & Mainard, D. (2005). [Cartilage tissue engineering: state-of-the-art and future approaches]. *Pathol Biol (Paris)* **53**, 590-8.
- Gelse, K., Poschl, E. & Aigner, T. (2003a). Collagens--structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev* **55**, 1531-46.
- Gelse, K. & Schneider, H. (2006). Ex vivo gene therapy approaches to cartilage repair. *Adv Drug Deliv Rev* **58**, 259-84.
- Gelse, K., von der Mark, K., Aigner, T., Park, J. & Schneider, H. (2003b). Articular cartilage repair by gene therapy using growth factor-producing mesenchymal cells. *Arthritis Rheum* **48**, 430-41.
- Gerwin, N., Hops, C. & Lucke, A. (2006). Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* **58**, 226-42.
- Gibson, J. N., White, M. D., Chapman, V. M. & Strachan, R. K. (1992). Arthroscopic lavage and debridement for osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* **74**, 534-7.
- Gimble, J. & Guilak, F. (2003). Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy* **5**, 362-9.
- Glass, D. A., 2nd & Karsenty, G. (2006). Molecular bases of the regulation of bone remodeling by the canonical Wnt signaling pathway. *Curr Top Dev Biol* **73**, 43-84.
- Goldberg, V. M. & Buckwalter, J. A. (2005). Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* **13**, 216-24.
- Goldring, M. B. (2006). Update on the biology of the chondrocyte and new approaches to treating cartilage diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **20**, 1003-25.

- Goldring, M. B., Tsuchimochi, K. & Ijiri, K. (2006). The control of chondrogenesis. *J Cell Biochem* **97**, 33-44.
- Goldring, S. R. & Goldring, M. B. (2004). The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*, S27-36.
- Grande, D. A., Mason, J., Light, E. & Dines, D. (2003). Stem cells as platforms for delivery of genes to enhance cartilage repair. *J Bone Joint Surg Am* **85-A Suppl 2**, 111-6.
- Griffon, D. J., Sedighi, M. R., Schaeffer, D. V., Eurell, J. A. & Johnson, A. L. (2006). Chitosan scaffolds: interconnective pore size and cartilage engineering. *Acta Biomater* **2**, 313-20.
- Guicheux, J., Lemonnier, J., Ghayor, C., Suzuki, A., Palmer, G. & Caverzasio, J. (2003). Activation of p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun-NH2-terminal kinase by BMP-2 and their implication in the stimulation of osteoblastic cell differentiation. *J Bone Miner Res* **18**, 2060-8.
- Guo, J. F., Jourdian, G. W. & MacCallum, D. K. (1989). Culture and growth characteristics of chondrocytes encapsulated in alginate beads. *Connect Tissue Res* **19**, 277-97.
- H.A.S (2005). Evaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou - rapport d'étape, pp. 54: Haute Autorité de Santé.
- Haisch, A., Loch, A., David, J., Pruss, A., Hansen, R. & Sittinger, M. (2000). Preparation of a pure autologous biodegradable fibrin matrix for tissue engineering. *Med Biol Eng Comput* **38**, 686-9.
- Hambach, L., Neureiter, D., Zeiler, G., Kirchner, T. & Aigner, T. (1998). Severe disturbance of the distribution and expression of type VI collagen chains in osteoarthritic articular cartilage. *Arthritis Rheum* **41**, 986-96.
- Hanff, G., Sollerman, C., Abrahamsson, S. O. & Lundborg, G. (1990). Repair of osteochondral defects in the rabbit knee with Gore-Tex (expanded polytetrafluoroethylene). An experimental study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* **24**, 217-23.
- Hangody, L. & Fules, P. (2003). Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am* **85-A Suppl 2**, 25-32.
- HAS (2005). Evaluation de la greffe chondrocytaire autologue du genou - rapport d'étape, pp. 54: Haute Autorité de Santé.

- Hashimoto, S., Takahashi, K., Amiel, D., Coutts, R. D. & Lotz, M. (1998). Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **41**, 1266-74.
- Hauselmann, H. J., Aydelotte, M. B., Schumacher, B. L., Kuettner, K. E., Gitelis, S. H. & Thonar, E. J. (1992). Synthesis and turnover of proteoglycans by human and bovine adult articular chondrocytes cultured in alginate beads. *Matrix* **12**, 116-29.
- Hauselmann, H. J., Masuda, K., Hunziker, E. B., Neidhart, M., Mok, S. S., Michel, B. A. & Thonar, E. J. (1996). Adult human chondrocytes cultured in alginate form a matrix similar to native human articular cartilage. *Am J Physiol* **271**, C742-52.
- Hemler, M. E., Huang, C. & Schwarz, L. (1987). The VLA protein family. Characterization of five distinct cell surface heterodimers each with a common 130,000 molecular weight beta subunit. *J Biol Chem* **262**, 3300-9.
- Henderson, I. J., Tuy, B., Connell, D., Oakes, B. & Hettwer, W. H. (2003). Prospective clinical study of autologous chondrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months. *J Bone Joint Surg Br* **85**, 1060-6.
- Hildebrand, A., Romaris, M., Rasmussen, L. M., Heinegard, D., Twardzik, D. R., Border, W. A. & Ruoslahti, E. (1994). Interaction of the small interstitial proteoglycans biglycan, decorin and fibromodulin with transforming growth factor beta. *Biochem J* **302** (Pt 2), 527-34.
- Hiraki, Y., Inoue, H., Hirai, R., Kato, Y. & Suzuki, F. (1988). Effect of transforming growth factor beta on cell proliferation and glycosaminoglycan synthesis by rabbit growth-plate chondrocytes in culture. *Biochim Biophys Acta* **969**, 91-9.
- Hjelle, K., Solheim, E., Strand, T., Muri, R. & Brittberg, M. (2002). Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy* **18**, 730-4.
- Hogan, B. L. (1996). Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development. *Genes Dev* **10**, 1580-94.
- Hoikka, V. E., Jaroma, H. J. & Ritsila, V. A. (1990). Reconstruction of the patellar articulation with periosteal grafts. 4-year follow-up of 13 cases. *Acta Orthop Scand* **61**, 36-9.
- Homminga, G. N., Bulstra, S. K., Bouwmeester, P. S. & van der Linden, A. J. (1990). Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br* **72**, 1003-7.
- Homminga, G. N., Buma, P., Koot, H. W., van der Kraan, P. M. & van den Berg, W. B. (1993). Chondrocyte behavior in fibrin glue in vitro. *Acta Orthop Scand* **64**, 441-5.

- Horas, U., Pelinkovic, D., Herr, G., Aigner, T. & Schnettler, R. (2003). Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am* **85-A**, 185-92.
- Howell, D. S. (1986). Pathogenesis of osteoarthritis. *Am J Med* **80**, 24-8.
- Humphries, M. J. (2000). Integrin cell adhesion receptors and the concept of agonism. *Trends Pharmacol Sci* **21**, 29-32.
- Hunziker, E. B. (2002). Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* **10**, 432-63.
- Hutcheon, G. A., Messiou, C., Wyre, R. M., Davies, M. C. & Downes, S. (2001). Water absorption and surface properties of novel poly(ethylmethacrylate) polymer systems for use in bone and cartilage repair. *Biomaterials* **22**, 667-76.
- Hwang, S. G., Ryu, J. H., Kim, I. C., Jho, E. H., Jung, H. C., Kim, K., Kim, S. J. & Chun, J. S. (2004). Wnt-7a causes loss of differentiated phenotype and inhibits apoptosis of articular chondrocytes via different mechanisms. *J Biol Chem* **279**, 26597-604.
- Hynes, R. O. (1992). Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* **69**, 11-25.
- Insall, J. (1974). The Pridie debridement operation for osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop Relat Res*, 61-7.
- Ishida, O., Tanaka, Y., Morimoto, I., Takigawa, M. & Eto, S. (1997). Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway. *J Bone Miner Res* **12**, 1657-63.
- Itayem, R., Mengarelli-Widholm, S., Hulth, A. & Reinholt, F. P. (1997). Ultrastructural studies on the effect of transforming growth factor-beta 1 on rat articular cartilage. *Apmis* **105**, 221-8.
- Iyoda, K., Miura, T. & Nogami, H. (1993). Repair of bone defect with cultured chondrocytes bound to hydroxyapatite. *Clin Orthop Relat Res*, 287-93.
- Jakob, R. P., Franz, T., Gautier, E. & Mainil-Varlet, P. (2002). Autologous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections. *Clin Orthop Relat Res*, 170-84.
- Jobanputra, P., Parry, D., Fry-Smith, A. & Burls, A. (2001). Effectiveness of autologous chondrocyte transplantation for hyaline cartilage defects in knees: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* **5**, 1-57.

- Johnson, L. L. (1986). Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status. *Arthroscopy* **2**, 54-69.
- Joosten, L. A., Helsen, M. M. & van Den Berg, W. B. (2000). Blockade of endogenous interleukin 12 results in suppression of murine streptococcal cell wall arthritis by enhancement of interleukin 10 and interleukin 1Ra. *Ann Rheum Dis* **59**, 196-205.
- Jordan, K. M., Arden, N. K., Doherty, M., Bannwarth, B., Bijlsma, J. W., Dieppe, P., Gunther, K., Hauselmann, H., Herrero-Beaumont, G., Kaklamanis, P., Lohmander, S., Leeb, B., Lequesne, M., Mazieres, B., Martin-Mola, E., Pavelka, K., Pendleton, A., Punzi, L., Serni, U., Swoboda, B., Verbruggen, G., Zimmerman-Gorska, I. & Dougados, M. (2003). EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* **62**, 1145-55.
- Jorgensen, C., Gordeladze, O. & Noël, D. (2005). Régénération du cartilage à partir de cellules souches mésenchymateuses. *Rev Rhum* **72**, 360-64.
- Jorgensen, C., Noel, D., Apparailly, F. & Sany, J. (2001). Stem cells for repair of cartilage and bone: the next challenge in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **60**, 305-9.
- Jovanovic, D. V., Di Battista, J. A., Martel-Pelletier, J., Reboul, P., He, Y., Jolicoeur, F. C. & Pelletier, J. P. (2001). Modulation of TIMP-1 synthesis by antiinflammatory cytokines and prostaglandin E2 in interleukin 17 stimulated human monocytes/macrophages. *J Rheumatol* **28**, 712-8.
- Kaar, T. K., Fraher, J. P. & Brady, M. P. (1998). A quantitative study of articular repair in the guinea pig. *Clin Orthop Relat Res*, 228-43.
- Kallemeyn, N. A., Grosland, N. M., Pedersen, D. R., Martin, J. A. & Brown, T. D. (2006). Loading and boundary condition influences in a poroelastic finite element model of cartilage stresses in a triaxial compression bioreactor. *Iowa Orthop J* **26**, 5-16.
- Kamil, S. H., Kojima, K., Vacanti, M. P., Zaporozhan, V., Vacanti, C. A. & Eavey, R. D. (2006). Tissue engineered cartilage: Utilization of autologous serum and serum-free media for chondrocyte culture. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*.
- Karasik, D., Cupples, L. A., Hannan, M. T. & Kiel, D. P. (2004). Genome screen for a combined bone phenotype using principal component analysis: the Framingham study. *Bone* **34**, 547-56.

- Kawabe, N. & Yoshinao, M. (1991). The repair of full-thickness articular cartilage defects. Immune responses to reparative tissue formed by allogeneic growth plate chondrocyte implants. *Clin Orthop Relat Res*, 279-93.
- Kimura, T., Yasui, N., Ohsawa, S. & Ono, K. (1984). Chondrocytes embedded in collagen gels maintain cartilage phenotype during long-term cultures. *Clin Orthop Relat Res*, 231-9.
- King, P. J., Bryant, T. & Minas, T. (2002). Autologous chondrocyte implantation for chondral defects of the knee: indications and technique. *J Knee Surg* **15**, 177-84.
- Klompaker, J., Jansen, H. W., Veth, R. P., de Groot, J. H., Nijenhuis, A. J. & Pennings, A. J. (1991). Porous polymer implant for repair of meniscal lesions: a preliminary study in dogs. *Biomaterials* **12**, 810-6.
- Klompaker, J., Jansen, H. W., Veth, R. P., Nielsen, H. K., de Groot, J. H., Pennings, A. J. & Kuijer, R. (1992). Meniscal repair by fibrocartilage? An experimental study in the dog. *J Orthop Res* **10**, 359-70.
- Knudson, W., Casey, B., Nishida, Y., Eger, W., Kuettner, K. E. & Knudson, C. B. (2000). Hyaluronan oligosaccharides perturb cartilage matrix homeostasis and induce chondrocytic chondrolysis. *Arthritis Rheum* **43**, 1165-74.
- Knutsen, G., Engebretsen, L., Ludvigsen, T. C., Drogset, J. O., Grontvedt, T., Solheim, E., Strand, T., Roberts, S., Isaksen, V. & Johansen, O. (2004). Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* **86-A**, 455-64.
- Koshy, P. J., Henderson, N., Logan, C., Life, P. F., Cawston, T. E. & Rowan, A. D. (2002). Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* **61**, 704-13.
- Kuhn, K. & Eble, J. (1994). The structural bases of integrin-ligand interactions. *Trends Cell Biol* **4**, 256-61.
- Kus, W. M., Gorecki, A., Strzelczyk, P. & Swiader, P. (1999). Carbon fiber scaffolds in the surgical treatment of cartilage lesions. *Ann Transplant* **4**, 101-2.
- Laganier, L. (2006). Greffe de chondrocytes autologues inclus dans un hydrogel. In *ESF-EMBO Symposium*. Sant Feliu de Guixols, Spain.
- Lahiji, A., Sohrabi, A., Hungerford, D. S. & Frondoza, C. G. (2000). Chitosan supports the expression of extracellular matrix proteins in human osteoblasts and chondrocytes. *J Biomed Mater Res* **51**, 586-95.

- Lajeunesse, D. (2004). The role of bone in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **12 Suppl A**, S34-8.
- Lane, J. M., Brighton, C. T., Ottens, H. R. & Lipton, M. (1977). Joint resurfacing in the rabbit using an autologous osteochondral graft. *J Bone Joint Surg Am* **59**, 218-22.
- Lane, N. E., Gore, L. R., Cummings, S. R., Hochberg, M. C., Scott, J. C., Williams, E. N. & Nevitt, M. C. (1999). Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum* **42**, 854-60.
- Langer, F., Gross, A. E., West, M. & Urovitz, E. P. (1978). The immunogenicity of allograft knee joint transplants. *Clin Orthop Relat Res*, 155-62.
- Lapkowski, M., Weiss, P., Daculsi, G. & Dupraz, A. (1995). Brevet : composition pour biomatériau, procédé de préparation 95-09-582 du 7/8/95. WO 97/05911 0(0):0.
- Lawrence, R. C., Helmick, C. G., Arnett, F. C., Deyo, R. A., Felson, D. T., Giannini, E. H., Heyse, S. P., Hirsch, R., Hochberg, M. C., Hunder, G. G., Liang, M. H., Pillemer, S. R., Steen, V. D. & Wolfe, F. (1998). Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* **41**, 778-99.
- Lee, C. R., Grodzinsky, A. J. & Spector, M. (2003). Biosynthetic response of passaged chondrocytes in a type II collagen scaffold to mechanical compression. *J Biomed Mater Res A* **64**, 560-9.
- Lee, D. A. & Martin, I. (2004). Bioreactor culture techniques for cartilage-tissue engineering. *Methods Mol Biol* **238**, 159-70.
- LeGeros, R. Z., Lin, S., Rohanizadeh, R., Mijares, D. & LeGeros, J. P. (2003). Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. *J Mater Sci Mater Med* **14**, 201-9.
- Lequesne, M. G., Dang, N. & Lane, N. E. (1997). Sport practice and osteoarthritis of the limbs. *Osteoarthritis Cartilage* **5**, 75-86.
- Lievensse, A. M., Bierma-Zeinstra, S. M., Verhagen, A. P., Bernsen, R. M., Verhaar, J. A. & Koes, B. W. (2003). Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Arthritis Rheum* **49**, 228-36.
- Lindahl, A., Brittberg, M. & Peterson, L. (2003). Cartilage repair with chondrocytes: clinical and cellular aspects. *Novartis Found Symp* **249**, 175-86; discussion 186-9, 234-8, 239-41.
- Linschoten, N. J. & Johnson, C. A. (1997). Arthroscopic debridement of knee joint arthritis: effect of advancing articular degeneration. *J South Orthop Assoc* **6**, 25-36.

- Lorentzon, R., Alfredson, H. & Hildingsson, C. (1998). Treatment of deep cartilage defects of the patella with periosteal transplantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* **6**, 202-8.
- Mackensen, A., Drager, R., Schlesier, M., Mertelsmann, R. & Lindemann, A. (2000). Presence of IgE antibodies to bovine serum albumin in a patient developing anaphylaxis after vaccination with human peptide-pulsed dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother* **49**, 152-6.
- Magne, D., Julien, M., Vinatier, C., Merhi-Soussi, F., Weiss, P. & Guicheux, J. (2005a). Cartilage formation in growth plate and arteries: from physiology to pathology. *Bioessays* **27**, 708-16.
- Magne, D., Vinatier, C., Julien, M., Weiss, P. & Guicheux, J. (2005b). Mesenchymal stem cell therapy to rebuild cartilage. *Trends Mol Med* **11**, 519-26.
- Maleski, M. P. & Knudson, C. B. (1996). Hyaluronan-mediated aggregation of limb bud mesenchyme and mesenchymal condensation during chondrogenesis. *Exp Cell Res* **225**, 55-66.
- Malfait, A. M., Liu, R. Q., Ijiri, K., Komiya, S. & Tortorella, M. D. (2002). Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *J Biol Chem* **277**, 22201-8.
- Marcacci, M., Berruto, M., Brocchetta, D., Delcogliano, A., Ghinelli, D., Gobbi, A., Kon, E., Pederzini, L., Rosa, D., Sacchetti, G. L., Stefani, G. & Zanasi, S. (2005). Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res*, 96-105.
- Marcelino, J. & McDevitt, C. A. (1995). Attachment of articular cartilage chondrocytes to the tissue form of type VI collagen. *Biochim Biophys Acta* **1249**, 180-8.
- Marco, F., Lopez-Oliva, F., Fernandez Fernandez-Arroyo, J. M., de Pedro, J. A., Perez, A. J., Leon, C. & Lopez-Duran, L. (1993). Osteochondral allografts for osteochondritis dissecans and osteonecrosis of the femoral condyles. *Int Orthop* **17**, 104-8.
- Martin, I., Shastri, V. P., Padera, R. F., Yang, J., Mackay, A. J., Langer, R., Vunjak-Novakovic, G. & Freed, L. E. (2001). Selective differentiation of mammalian bone marrow stromal cells cultured on three-dimensional polymer foams. *J Biomed Mater Res* **55**, 229-35.
- Mazières B, C. A., Laroche M, Constantin A (2002). Guide Pratique de Rhumatologie, 2ème edn. Edited by Masson.

- McAlindon, T. E., Felson, D. T., Zhang, Y., Hannan, M. T., Aliabadi, P., Weissman, B., Rush, D., Wilson, P. W. & Jacques, P. (1996). Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* **125**, 353-9.
- McGinley, B. J., Cushner, F. D. & Scott, W. N. (1999). Debridement arthroscopy. 10-year followup. *Clin Orthop Relat Res*, 190-4.
- McLaren, A. C., Blokker, C. P., Fowler, P. J., Roth, J. N. & Rock, M. G. (1991). Arthroscopic debridement of the knee for osteoarthrosis. *Can J Surg* **34**, 595-8.
- Meister, K., Cobb, A. & Bentley, G. (1998). Treatment of painful articular cartilage defects of the patella by carbon-fibre implants. *J Bone Joint Surg Br* **80**, 965-70.
- Messner, K. (1993). Hydroxylapatite supported Dacron plugs for repair of isolated full-thickness osteochondral defects of the rabbit femoral condyle: mechanical and histological evaluations from 6-48 weeks. *J Biomed Mater Res* **27**, 1527-32.
- Messner, K., Fahlgren, A., Persliden, J. & Andersson, B. M. (2001). Radiographic joint space narrowing and histologic changes in a rabbit meniscectomy model of early knee osteoarthrosis. *Am J Sports Med* **29**, 151-60.
- Messner, K., Fahlgren, A., Ross, I. & Andersson, B. (2000). Simultaneous changes in bone mineral density and articular cartilage in a rabbit meniscectomy model of knee osteoarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage* **8**, 197-206.
- Messner, K. & Gillquist, J. (1993a). Prosthetic replacement of the rabbit medial meniscus. *J Biomed Mater Res* **27**, 1165-73.
- Messner, K. & Gillquist, J. (1993b). Synthetic implants for the repair of osteochondral defects of the medial femoral condyle: a biomechanical and histological evaluation in the rabbit knee. *Biomaterials* **14**, 513-21.
- Meyer, A. A., Manktelow, A., Johnson, M., deSerres, S., Herzog, S. & Peterson, H. D. (1988). Antibody response to xenogeneic proteins in burned patients receiving cultured keratinocyte grafts. *J Trauma* **28**, 1054-9.
- Micheli, L. J., Browne, J. E., Erggelet, C., Fu, F., Mandelbaum, B., Moseley, J. B. & Zurakowski, D. (2001). Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clin J Sport Med* **11**, 223-8.
- Millward-Sadler, S. J. & Salter, D. M. (2004). Integrin-dependent signal cascades in chondrocyte mechanotransduction. *Ann Biomed Eng* **32**, 435-46.
- Minas, T. (2001). Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. *Clin Orthop Relat Res*, S349-61.

- Minns, R. J. & Flynn, M. (1978). Intra-articular implant of filamentous carbon fibre in the experimental animal. *J Bioeng* **2**, 279-86.
- Minns, R. J. & Muckle, D. S. (1989). Mechanical and histological response of carbon fibre pads implanted in the rabbit patella. *Biomaterials* **10**, 273-6.
- Miot, S., Woodfield, T., Daniels, A. U., Suetterlin, R., Peterschmitt, I., Heberer, M., van Blitterswijk, C. A., Riesle, J. & Martin, I. (2005). Effects of scaffold composition and architecture on human nasal chondrocyte redifferentiation and cartilaginous matrix deposition. *Biomaterials* **26**, 2479-89.
- Miyamoto, T., Takahashi, S., Ito, H., Inagaki, H. & Noishiki, Y. (1989). Tissue biocompatibility of cellulose and its derivatives. *J Biomed Mater Res* **23**, 125-33.
- Mollenhauer, J., Bee, J. A., Lizarbe, M. A. & von der Mark, K. (1984). Role of anchorin CII, a 31,000-mol-wt membrane protein, in the interaction of chondrocytes with type II collagen. *J Cell Biol* **98**, 1572-9.
- Mortier, J. & Engelhardt, M. (2000). [Foreign body reaction in carbon fiber prosthesis implantation in the knee joint--case report and review of the literature]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* **138**, 390-4.
- Moseley, J. B., Jr., Wray, N. P., Kuykendall, D., Willis, K. & Landon, G. (1996). Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Results of a pilot study. *Am J Sports Med* **24**, 28-34.
- Muir, H. (1995). The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules. *Bioessays* **17**, 1039-48.
- Munteanu, S. E., Ilic, M. Z. & Handley, C. J. (2002). Highly sulfated glycosaminoglycans inhibit aggrecanase degradation of aggrecan by bovine articular cartilage explant cultures. *Matrix Biol* **21**, 429-40.
- Murakami, S., Lefebvre, V. & de Crombrughe, B. (2000). Potent inhibition of the master chondrogenic factor Sox9 gene by interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* **275**, 3687-92.
- Nagase, H. & Kashiwagi, M. (2003). Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Res Ther* **5**, 94-103.
- Nakase, T., Nomura, S., Yoshikawa, H., Hashimoto, J., Hirota, S., Kitamura, Y., Oikawa, S., Ono, K. & Takaoka, K. (1994). Transient and localized expression of bone morphogenetic protein 4 messenger RNA during fracture healing. *J Bone Miner Res* **9**, 651-9.

- Nesic, D., Whiteside, R., Brittberg, M., Wendt, D., Martin, I. & Mainil-Varlet, P. (2006). Cartilage tissue engineering for degenerative joint disease. *Adv Drug Deliv Rev* **58**, 300-22.
- Neyret, P., Donell, S. T. & Dejour, H. (1994). Osteoarthritis of the knee following meniscectomy. *Br J Rheumatol* **33**, 267-8.
- Niederauer, G. G., Slivka, M. A., Leatherbury, N. C., Korvick, D. L., Harroff, H. H., Ehler, W. C., Dunn, C. J. & Kieswetter, K. (2000). Evaluation of multiphase implants for repair of focal osteochondral defects in goats. *Biomaterials* **21**, 2561-74.
- Niedermann, B., Boe, S., Lauritzen, J. & Rubak, J. M. (1985). Glued periosteal grafts in the knee. *Acta Orthop Scand* **56**, 457-60.
- Noel, D., Gazit, D., Bouquet, C., Apparailly, F., Bony, C., Plence, P., Millet, V., Turgeman, G., Perricaudet, M., Sany, J. & Jorgensen, C. (2004). Short-term BMP-2 expression is sufficient for in vivo osteochondral differentiation of mesenchymal stem cells. *Stem Cells* **22**, 74-85.
- O'Driscoll, S. W. (1998). The healing and regeneration of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* **80**, 1795-812.
- O'Driscoll, S. W. & Salter, R. B. (1984). The induction of neochondrogenesis in free intra-articular periosteal autografts under the influence of continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am* **66**, 1248-57.
- O'Driscoll, S. W. & Salter, R. B. (1986). The repair of major osteochondral defects in joint surfaces by neochondrogenesis with autogenous osteoperiosteal grafts stimulated by continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop Relat Res*, 131-40.
- Obradovic, B., Carrier, R. L., Vunjak-Novakovic, G. & Freed, L. E. (1999). Gas exchange is essential for bioreactor cultivation of tissue engineered cartilage. *Biotechnol Bioeng* **63**, 197-205.
- Ochi, M., Uchio, Y., Kawasaki, K., Wakitani, S. & Iwasa, J. (2002). Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br* **84**, 571-8.
- Ohta, S., Imai, K., Yamashita, K., Matsumoto, T., Azumano, I. & Okada, Y. (1998). Expression of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) in human osteoarthritic cartilage. *Lab Invest* **78**, 79-87.
- Otsuka, Y., Mizuta, H., Takagi, K., Iyama, K., Yoshitake, Y., Nishikawa, K., Suzuki, F. & Hiraki, Y. (1997). Requirement of fibroblast growth factor signaling for regeneration

- of epiphyseal morphology in rabbit full-thickness defects of articular cartilage. *Dev Growth Differ* **39**, 143-56.
- Outerbridge, H. K., Outerbridge, A. R. & Outerbridge, R. E. (1995). The use of a lateral patellar autologous graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee. *J Bone Joint Surg Am* **77**, 65-72.
- Outerbridge, H. K., Outerbridge, A. R., Outerbridge, R. E. & Smith, D. E. (1999). The use of lateral patellar autologous grafts for the repair of large osteochondral defects in the knee. *Acta Orthop Belg* **65 Suppl 1**, 129-35.
- Paige, K. T., Cima, L. G., Yaremchuk, M. J., Schloo, B. L., Vacanti, J. P. & Vacanti, C. A. (1996). De novo cartilage generation using calcium alginate-chondrocyte constructs. *Plast Reconstr Surg* **97**, 168-78; discussion 179-80.
- Palmer, G., Guerne, P. A., Mezin, F., Maret, M., Guicheux, J., Goldring, M. B. & Gabay, C. (2002). Production of interleukin-1 receptor antagonist by human articular chondrocytes. *Arthritis Res* **4**, 226-31.
- Panula, H. E., Helminen, H. J. & Kiviranta, I. (1997). Slowly progressive osteoarthritis after tibial valgus osteotomy in young beagle dogs. *Clin Orthop Relat Res*, 192-202.
- Pavesio, A., Abatangelo, G., Borriero, A., Brocchetta, D., Hollander, A. P., Kon, E., Torasso, F., Zanasi, S. & Marcacci, M. (2003). Hyaluronan-based scaffolds (Hyalograft C) in the treatment of knee cartilage defects: preliminary clinical findings. *Novartis Found Symp* **249**, 203-17; discussion 229-33, 234-8, 239-41.
- Pelletier, J. P., Fernandes, J. C., Jovanovic, D. V., Reboul, P. & Martel-Pelletier, J. (2001). Chondrocyte death in experimental osteoarthritis is mediated by MEK 1/2 and p38 pathways: role of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. *J Rheumatol* **28**, 2509-19.
- Perka, C., Schultz, O., Spitzer, R. S. & Lindenhayn, K. (2000). The influence of transforming growth factor beta1 on mesenchymal cell repair of full-thickness cartilage defects. *J Biomed Mater Res* **52**, 543-52.
- Petersen, B., Barkun, A., Carpenter, S., Chotiprasidhi, P., Chuttani, R., Silverman, W., Hussain, N., Liu, J., Taitelbaum, G. & Ginsberg, G. G. (2004). Tissue adhesives and fibrin glues. *Gastrointest Endosc* **60**, 327-33.
- Peterson, L., Brittberg, M., Kiviranta, I., Akerlund, E. L. & Lindahl, A. (2002). Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med* **30**, 2-12.

- Peterson, L., Minas, T., Brittberg, M. & Lindahl, A. (2003). Treatment of osteochondritis dissecans of the knee with autologous chondrocyte transplantation: results at two to ten years. *J Bone Joint Surg Am* **85-A Suppl 2**, 17-24.
- Pittenger, M. F., Mosca, J. D. & McIntosh, K. R. (2000). Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma. *Curr Top Microbiol Immunol* **251**, 3-11.
- Poole, C. A. (1997). Articular cartilage chondrons: form, function and failure. *J Anat* **191 (Pt 1)**, 1-13.
- Praemer A, F. S., Rice DP (1999). Musculoskeletal conditions in the United States, American Conditions in the United States. *American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, Illinois*, 85-124.
- Rangger, C., Klestil, T., Gloetzer, W., Kemmler, G. & Benedetto, K. P. (1995). Osteoarthritis after arthroscopic partial meniscectomy. *Am J Sports Med* **23**, 240-4.
- Reddi, A. H. (1998). Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat Biotechnol* **16**, 247-52.
- Redini, F. (2001). [Structure and regulation of articular cartilage proteoglycan expression]. *Pathol Biol (Paris)* **49**, 364-75.
- Redini, F., Galera, P., Mauviel, A., Loyau, G. & Pujol, J. P. (1988). Transforming growth factor beta stimulates collagen and glycosaminoglycan biosynthesis in cultured rabbit articular chondrocytes. *FEBS Lett* **234**, 172-6.
- Reid, D. L., Aydelotte, M. B. & Mollenhauer, J. (2000). Cell attachment, collagen binding, and receptor analysis on bovine articular chondrocytes. *J Orthop Res* **18**, 364-73.
- Relic, B., Guicheux, J., Mezin, F., Lubberts, E., Togninalli, D., Garcia, I., van den Berg, W. B. & Guerne, P. A. (2001). IL-4 and IL-13, but not IL-10, protect human synoviocytes from apoptosis. *J Immunol* **166**, 2775-82.
- Rhee, D. K., Marcelino, J., Baker, M., Gong, Y., Smits, P., Lefebvre, V., Jay, G. D., Stewart, M., Wang, H., Warman, M. L. & Carpten, J. D. (2005). The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J Clin Invest* **115**, 622-31.
- Richmon, J. D., Sage, A., Van Wong, W., Chen, A. C., Sah, R. L. & Watston, D. (2006). Compressive biomechanical properties of human nasal septal cartilage. *Am J Rhinol* **20**, 496-501.
- Robert, H. (2000). Annales de la SFA. Symposium : réparation cartilagineuse. Montpellier

- Robins, J. C., Akeno, N., Mukherjee, A., Dalal, R. R., Aronow, B. J., Koopman, P. & Clemens, T. L. (2005). Hypoxia induces chondrocyte-specific gene expression in mesenchymal cells in association with transcriptional activation of Sox9. *Bone* **37**, 313-22.
- Robins, S. P. (1988). Functional properties of collagen and elastin. *Baillieres Clin Rheumatol* **2**, 1-36.
- Roth, V. & Mow, V. C. (1980). The intrinsic tensile behavior of the matrix of bovine articular cartilage and its variation with age. *J Bone Joint Surg Am* **62**, 1102-17.
- Roughley, P., Martens, D., Rantakokko, J., Alini, M., Mwale, F. & Antoniou, J. (2006). The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage. *Eur Cell Mater* **11**, 1-7; discussion 7.
- Roughley, P. J. & Lee, E. R. (1994). Cartilage proteoglycans: structure and potential functions. *Microsc Res Tech* **28**, 385-97.
- Roughley, P. J., Melching, L. I. & Recklies, A. D. (1994). Changes in the expression of decorin and biglycan in human articular cartilage with age and regulation by TGF-beta. *Matrix Biol* **14**, 51-9.
- Rubak, J. M. (1982). Reconstruction of articular cartilage defects with free periosteal grafts. An experimental study. *Acta Orthop Scand* **53**, 175-80.
- Ryu, J. H., Kim, S. J., Kim, S. H., Oh, C. D., Hwang, S. G., Chun, C. H., Oh, S. H., Seong, J. K., Huh, T. L. & Chun, J. S. (2002). Regulation of the chondrocyte phenotype by beta-catenin. *Development* **129**, 5541-50.
- S.C.T.A.H.C (1999). Swedish council on technology assessment in health care Autologous chondrocyte transplantation in treating cartilage damage in the knee. . *SBU alert*.
- Sandell, L. J. & Aigner, T. (2001). Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res* **3**, 107-13.
- Sarzi-Puttini, P., Cimmino, M. A., Scarpa, R., Caporali, R., Parazzini, F., Zaninelli, A., Atzeni, F. & Canesi, B. (2005). Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum* **35**, 1-10.
- Schaefer, D. B., Wendt, D., Moretti, M., Jakob, M., Jay, G. D., Heberer, M. & Martin, I. (2004). Lubricin reduces cartilage--cartilage integration. *Biorheology* **41**, 503-8.
- Schmid, T. M., Popp, R. G. & Linsenmayer, T. F. (1990). Hypertrophic cartilage matrix. Type X collagen, supramolecular assembly, and calcification. *Ann N Y Acad Sci* **580**, 64-73.
- Schmidt, H. & Hasse, E. (1989). [Arthroscopic surgical treatment of circumscribed cartilage damage with spongiolization or Pridie drilling]. *Beitr Orthop Traumatol* **36**, 35-7.

- Schnabel, M., Marlovits, S., Eckhoff, G., Fichtel, I., Gotzen, L., Vecsei, V. & Schlegel, J. (2002). Dedifferentiation-associated changes in morphology and gene expression in primary human articular chondrocytes in cell culture. *Osteoarthritis Cartilage* **10**, 62-70.
- Sechriest, V. F., Miao, Y. J., Niyibizi, C., Westerhausen-Larson, A., Matthew, H. W., Evans, C. H., Fu, F. H. & Suh, J. K. (2000). GAG-augmented polysaccharide hydrogel: a novel biocompatible and biodegradable material to support chondrogenesis. *J Biomed Mater Res* **49**, 534-41.
- Seitz, H., Marlovits, S., Schwendenwein, I., Vecsei, V. & Losert, U. (1996). [Biocompatibility of polyethylene terephthalate--PET--(Trevira strong)--an in vivo study of the sheep knee]. *Biomed Tech (Berl)* **41**, 178-82.
- Sekiya, I., Larson, B. L., Smith, J. R., Pochampally, R., Cui, J. G. & Prockop, D. J. (2002). Expansion of human adult stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality. *Stem Cells* **20**, 530-41.
- Sellards, R. A., Nho, S. J. & Cole, B. J. (2002). Chondral injuries. *Curr Opin Rheumatol* **14**, 134-41.
- Sellers, R. S., Peluso, D. & Morris, E. A. (1997). The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on the healing of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* **79**, 1452-63.
- SFA (2006). Site internet Société Française d'Arthroscopie http://www.sofarthro.com/ANNALES/ANNALES_1999/CARTILAGE/classification.htm.
- Sharma, H. (2001). Osteoarthritis: a review. *J Indian Med Assoc* **99**, 322-4.
- Sharma, L. (2004). The role of proprioceptive deficits, ligamentous laxity, and malalignment in development and progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* **70**, 87-92.
- Sharma, L., Lou, C., Felson, D. T., Dunlop, D. D., Kirwan-Mellis, G., Hayes, K. W., Weinrach, D. & Buchanan, T. S. (1999). Laxity in healthy and osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum* **42**, 861-70.
- Shimaoka, M., Takagi, J. & Springer, T. A. (2002). Conformational regulation of integrin structure and function. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* **31**, 485-516.
- Sittinger, M., Reitzel, D., Dauner, M., Hierlemann, H., Hammer, C., Kastenbauer, E., Planck, H., Burmester, G. R. & Bujia, J. (1996). Resorbable polyesters in cartilage

- engineering: affinity and biocompatibility of polymer fiber structures to chondrocytes. *J Biomed Mater Res* **33**, 57-63.
- Skiles, J. W., Gonnella, N. C. & Jeng, A. Y. (2001). The design, structure, and therapeutic application of matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem* **8**, 425-74.
- Sledge, C. (2005). Principles of reconstructive surgery for arthritis: The knee. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*, pp. 1890–1900. Edited by E. Saunders. Philadelphia.
- Sledge, S. L. (2001). Microfracture techniques in the treatment of osteochondral injuries. *Clin Sports Med* **20**, 365-77.
- Slemenda, C., Heilman, D. K., Brandt, K. D., Katz, B. P., Mazzuca, S. A., Braunstein, E. M. & Byrd, D. (1998). Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum* **41**, 1951-9.
- Smogorzewska, E. M., Weinberg, K. I. & Kohn, D. B. (2003). [Transplantation of genetically modified cells in the treatment of children with SCID: great hopes and recent disappointments]. *Med Wieku Rozwoj* **7**, 27-34.
- Soder, S., Hambach, L., Lissner, R., Kirchner, T. & Aigner, T. (2002). Ultrastructural localization of type VI collagen in normal adult and osteoarthritic human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* **10**, 464-70.
- Solchaga, L. A., Dennis, J. E., Goldberg, V. M. & Caplan, A. I. (1999). Hyaluronic acid-based polymers as cell carriers for tissue-engineered repair of bone and cartilage. *J Orthop Res* **17**, 205-13.
- Solchaga, L. A., Yoo, J. U., Lundberg, M., Dennis, J. E., Huibregtse, B. A., Goldberg, V. M. & Caplan, A. I. (2000). Hyaluronan-based polymers in the treatment of osteochondral defects. *J Orthop Res* **18**, 773-80.
- Solomon, S. D., McMurray, J. J., Pfeffer, M. A., Wittes, J., Fowler, R., Finn, P., Anderson, W. F., Zauber, A., Hawk, E. & Bertagnolli, M. (2005). Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* **352**, 1071-80.
- Sommerlath, K. & Gillquist, J. (1992). The effect of a meniscal prosthesis on knee biomechanics and cartilage. An experimental study in rabbits. *Am J Sports Med* **20**, 73-81.
- Spaans, C. J., Belgraver, V. W., Rienstra, O., de Groot, J. H., Veth, R. P. & Pennings, A. J. (2000). Solvent-free fabrication of micro-porous polyurethane amide and polyurethane-urea scaffolds for repair and replacement of the knee-joint meniscus. *Biomaterials* **21**, 2453-60.

- Spain, T. L., Agrawal, C. M. & Athanasiou, K. A. (1998). New technique to extend the useful life of a biodegradable cartilage implant. *Tissue Eng* **4**, 343-52.
- Spees, J. L., Olson, S. D., Ylostalo, J., Lynch, P. J., Smith, J., Perry, A., Peister, A., Wang, M. Y. & Prockop, D. J. (2003). Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 2397-402.
- Sprague, N. F., 3rd (1981). Arthroscopic debridement for degenerative knee joint disease. *Clin Orthop Relat Res*, 118-23.
- Steadman, J. R., Rodkey, W. G. & Briggs, K. K. (2002). Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg* **15**, 170-6.
- Steadman, J. R., Rodkey, W. G., Briggs, K. K. & Rodrigo, J. J. (1999). [The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint]. *Orthopade* **28**, 26-32.
- Steinmeyer, J. & Konttinen, Y. T. (2006). Oral treatment options for degenerative joint disease--presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* **58**, 168-211.
- Sterkman, L. G. & Riesle, J. (2000). The frontier of substitution medicine: integrating biomaterials and tissue engineering. *IEEE Eng Med Biol Mag* **19**, 115-7.
- Stevenson, S. (1987). The immune response to osteochondral allografts in dogs. *J Bone Joint Surg Am* **69**, 573-82.
- Stevenson, S., Li, X. Q. & Martin, B. (1991). The fate of cancellous and cortical bone after transplantation of fresh and frozen tissue-antigen-matched and mismatched osteochondral allografts in dogs. *J Bone Joint Surg Am* **73**, 1143-56.
- Studer, R., Jaffurs, D., Stefanovic-Racic, M., Robbins, P. D. & Evans, C. H. (1999). Nitric oxide in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **7**, 377-9.
- Stute, N., Holtz, K., Bubenheim, M., Lange, C., Blake, F. & Zander, A. R. (2004). Autologous serum for isolation and expansion of human mesenchymal stem cells for clinical use. *Exp Hematol* **32**, 1212-25.
- Su, J. Y., Chang, J. K., Lu, Y. M. & Lin, S. Y. (1995). Arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee: a seven years follow-up study. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* **11**, 667-72.
- Suominen, E., Aho, A. J., Vedel, E., Kangasniemi, I., Uusipaikka, E. & Yli-Urpo, A. (1996). Subchondral bone and cartilage repair with bioactive glasses, hydroxyapatite, and hydroxyapatite-glass composite. *J Biomed Mater Res* **32**, 543-51.

- Tay, A. G., Farhadi, J., Suetterlin, R., Pierer, G., Heberer, M. & Martin, I. (2004). Cell yield, proliferation, and postexpansion differentiation capacity of human ear, nasal, and rib chondrocytes. *Tissue Eng* **10**, 762-70.
- Tchetina, E. V., Antoniou, J., Tanzer, M., Zukor, D. J. & Poole, A. R. (2006). Transforming growth factor-beta2 suppresses collagen cleavage in cultured human osteoarthritic cartilage, reduces expression of genes associated with chondrocyte hypertrophy and degradation, and increases prostaglandin E(2) production. *Am J Pathol* **168**, 131-40.
- Thirion, S. & Berenbaum, F. (2004). Culture and phenotyping of chondrocytes in primary culture. *Methods Mol Med* **100**, 1-14.
- Tiraloche, G., Girard, C., Chouinard, L., Sampalis, J., Moquin, L., Ionescu, M., Reiner, A., Poole, A. R. & Laverty, S. (2005). Effect of oral glucosamine on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **52**, 1118-28.
- Tomford, W. W., Springfield, D. S. & Mankin, H. J. (1992). Fresh and frozen articular cartilage allografts. *Orthopedics* **15**, 1183-8.
- Torres, E. S., Andrade, C. V., Fonseca, E. C., Mello, M. A. & Duarte, M. E. (2003). Insulin impairs the maturation of chondrocytes in vitro. *Braz J Med Biol Res* **36**, 1185-92.
- Tremuth, L. (2004). Le rôle de la taline dans la connexion des intégrines au cytosquelette - une étude structurale et fonctionnelle., pp. 178. Strasbourg: Université Louis Pasteur.
- Urist, M. R. (1965). Bone: formation by autoinduction. *Science* **150**, 893-9.
- Urist, M. R., DeLange, R. J. & Finerman, G. A. (1983). Bone cell differentiation and growth factors. *Science* **220**, 680-6.
- Vacanti, C. A., Langer, R., Schloo, B. & Vacanti, J. P. (1991). Synthetic polymers seeded with chondrocytes provide a template for new cartilage formation. *Plast Reconstr Surg* **88**, 753-9.
- Valdes, A. M., Van Oene, M., Hart, D. J., Surdulescu, G. L., Loughlin, J., Doherty, M. & Spector, T. D. (2006). Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women. *Arthritis Rheum* **54**, 533-9.
- van Beuningen, H. M., Glansbeek, H. L., van der Kraan, P. M. & van den Berg, W. B. (1998). Differential effects of local application of BMP-2 or TGF-beta 1 on both articular cartilage composition and osteophyte formation. *Osteoarthritis Cartilage* **6**, 306-17.
- van der Kraan, P. M., Buma, P., van Kuppevelt, T. & van den Berg, W. B. (2002). Interaction of chondrocytes, extracellular matrix and growth factors: relevance for articular cartilage tissue engineering. *Osteoarthritis Cartilage* **10**, 631-7.
- van der Rest, M. & Garrone, R. (1991). Collagen family of proteins. *Faseb J* **5**, 2814-23.

- van Susante, J. L., Buma, P., Homminga, G. N., van den Berg, W. B. & Veth, R. P. (1998). Chondrocyte-seeded hydroxyapatite for repair of large articular cartilage defects. A pilot study in the goat. *Biomaterials* **19**, 2367-74.
- van Susante, J. L., Buma, P., Schuman, L., Homminga, G. N., van den Berg, W. B. & Veth, R. P. (1999). Resurfacing potential of heterologous chondrocytes suspended in fibrin glue in large full-thickness defects of femoral articular cartilage: an experimental study in the goat. *Biomaterials* **20**, 1167-75.
- Veth, R. P., Jansen, H. W., Leenslag, J. W., Pennings, A. J., Hartel, R. M. & Nielsen, H. K. (1986). Experimental meniscal lesions reconstructed with a carbon fiber-polyurethane-poly(L-lactide) graft. *Clin Orthop Relat Res*, 286-93.
- Vinatier, C., Gauthier, O., Masson, M., Malard, O., Moreau, F., Bilban, M., Spaethe, R., Daculsi, G. & Guicheux, J. (2006a). Nasal chondrocytes and fibrin sealant for cartilage tissue engineering. In *European Cells and Materials congress, ECM*. Davos.
- Vinatier, C., Magne, D., Moreau, A., Gauthier, O., Malard, O., Vignes-Colombeix, C., Daculsi, G., Weiss, P. & Guicheux, J. (2006b). Engineering cartilage with human nasal chondrocytes and a silanized hydroxypropyl methylcellulose hydrogel. *J Biomed Mater Res A*.
- Vinatier, C., Magne, D., Weiss, P., Trojani, C., Rochet, N., Carle, G. F., Vignes-Colombeix, C., Chadjichristos, C., Galera, P., Daculsi, G. & Guicheux, J. (2005). A silanized hydroxypropyl methylcellulose hydrogel for the three-dimensional culture of chondrocytes. *Biomaterials* **26**, 6643-51.
- Vinatier, C., Merceron, C., Masson, M., Guigand, J., Amiaud, J., Cherel, Y., Weis, P. & Guicheux, J. (2006c). Chondrogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. In *ESF-EMBO Symposium "stem cells in tissue engineering"*. Sant Feliu de Guixols, Spain.
- von der Mark, K. & Mollenhauer, J. (1997). Annexin V interactions with collagen. *Cell Mol Life Sci* **53**, 539-45.
- Vunjak-Novakovic, G. & Freed, L. E. (1998). Culture of organized cell communities. *Adv Drug Deliv Rev* **33**, 15-30.
- Vunjak-Novakovic, G., Martin, I., Obradovic, B., Treppo, S., Grodzinsky, A. J., Langer, R. & Freed, L. E. (1999). Bioreactor cultivation conditions modulate the composition and mechanical properties of tissue-engineered cartilage. *J Orthop Res* **17**, 130-8.
- Vunjak-Novakovic, G., Obradovic, B., Martin, I. & Freed, L. E. (2002). Bioreactor studies of native and tissue engineered cartilage. *Biorheology* **39**, 259-68.

- Wagner, H. (1964). [Surgical Treatment of Osteochondritis Dissecans, a Cause of Arthritis Deformans of the Knee.]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* **50**, 335-52.
- Waldman, S. D., Spiteri, C. G., Grynblas, M. D., Pilliar, R. M., Hong, J. & Kandel, R. A. (2003). Effect of biomechanical conditioning on cartilaginous tissue formation in vitro. *J Bone Joint Surg Am* **85-A Suppl 2**, 101-5.
- Wang, C. T., Lin, J., Chang, C. J., Lin, Y. T. & Hou, S. M. (2004). Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* **86-A**, 538-45.
- Wang, E. A., Rosen, V., Cordes, P., Hewick, R. M., Kriz, M. J., Luxenberg, D. P., Sibley, B. S. & Wozney, J. M. (1988). Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**, 9484-8.
- Wang, E. A., Rosen, V., D'Alessandro, J. S., Bauduy, M., Cordes, P., Harada, T., Israel, D. I., Hewick, R. M., Kerns, K. M., LaPan, P. & et al. (1990). Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**, 2220-4.
- Watkins, S. M., Carter, L. C., Mak, J., Tsau, J., Yamamoto, S. & German, J. B. (1999). Butyric acid and tributyrin induce apoptosis in human hepatic tumour cells. *J Dairy Res* **66**, 559-67.
- Weiss, P., Vinatier, C., Guicheux, J., Grimandi, G. & Daculsi, G. (2004). A self-setting hydrogel as an extracellular synthetic matrix for tissue engineering. *Key Eng Mater*, 254-256.
- Wieland, H. A., Michaelis, M., Kirschbaum, B. J. & Rudolphi, K. A. (2005). Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov* **4**, 331-44.
- Williams, H. J., Ward, J. R., Egger, M. J., Neuner, R., Brooks, R. H., Clegg, D. O., Field, E. H., Skosey, J. L., Alarcon, G. S., Willkens, R. F. & et al. (1993). Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* **36**, 1196-206.
- Winter, A., Breit, S., Parsch, D., Benz, K., Steck, E., Hauner, H., Weber, R. M., Ewerbeck, V. & Richter, W. (2003). Cartilage-like gene expression in differentiated human stem cell spheroids: a comparison of bone marrow-derived and adipose tissue-derived stromal cells. *Arthritis Rheum* **48**, 418-29.
- Wozney, J. M., Rosen, V., Celeste, A. J., Mitsock, L. M., Whitters, M. J., Kriz, R. W., Hewick, R. M. & Wang, E. A. (1988). Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. *Science* **242**, 1528-34.

- Wright, G. D., Hughes, A. E., Regan, M. & Doherty, M. (1996). Association of two loci on chromosome 2q with nodal osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* **55**, 317-9.
- Yamaguchi, Y., Mann, D. M. & Ruoslahti, E. (1990). Negative regulation of transforming growth factor-beta by the proteoglycan decorin. *Nature* **346**, 281-4.
- Yanagishita, M. (1993). Function of proteoglycans in the extracellular matrix. *Acta Pathol Jpn* **43**, 283-93.
- Ysart, G. E. & Mason, R. M. (1994). Responses of articular cartilage explant cultures to different oxygen tensions. *Biochim Biophys Acta* **1221**, 15-20.
- Zhao, K., Deng, Y., Chun Chen, J. & Chen, G. Q. (2003). Polyhydroxyalkanoate (PHA) scaffolds with good mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials* **24**, 1041-5.
- Zheng, Z., Bei, F. F., Tian, H. L. & Chen, G. Q. (2005). Effects of crystallization of polyhydroxyalkanoate blend on surface physicochemical properties and interactions with rabbit articular cartilage chondrocytes. *Biomaterials* **26**, 3537-48.

Nom : **CLOUET**

Prénom : Johann

Le cartilage articulaire : de la physiopathologie à l'ingénierie tissulaire.

Le cartilage, tissu non-innervé et avascularisé, présente néanmoins une organisation histologique bien définie. Les agressions biomécaniques et traumatiques désorganisent cette architecture et contribuent à la formation de défauts cartilagineux, qui en absence de traitement, aboutissent à l'apparition irrémédiable d'arthrose.

Ce travail rassemble les connaissances sur le cartilage articulaire sain et pathologique. Il s'intéresse également à la prise en charge pharmacologique et chirurgicale des pathologies articulaires. Les avancées technologiques sont décrites, dont les nouvelles voies pharmacologiques qui n'ont plus pour seul objectif de traiter les douleurs. Parallèlement à ces avancées pharmacologiques, l'ingénierie tissulaire représente aujourd'hui un candidat très intéressant pour la prise en charge des pathologies articulaires. L'ingénierie tissulaire du cartilage a pour objectif l'obtention d'un cartilage aux propriétés mécaniques les plus proches possibles du cartilage natif, ce qui n'est pas le cas après traitement des lésions par les techniques de chirurgie conventionnelles. Les représentants de la triade « matrice-cellules-morphogènes », base de l'ingénierie tissulaire du cartilage, sont décrits dans ce travail, ainsi que les contraintes associées à ce type de technologie et sa place actuelle dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge des pathologies articulaires.

Mots clefs :

Cartilage, ingénierie tissulaire, biomatériaux

Président du jury : M. Gaël GRIMANDI, Pharmacien, Chef de Service Pharmacie Centrale
– CHU de Nantes

Membres du jury : M. François GOUIN, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,
Chef de Service, Service Orthopédie – CHU de Nantes

M. Jérôme GUICHEUX, Chargé de Recherche, INSERM U791
(Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire) - Nantes

M. Pascal LE CORRE, Professeur – Faculté de Pharmacie de Rennes

Adresse de l'auteur : 18 Rue de Briord - 44000 NANTES

(clouetjohann@yahoo.fr)