

Cet article agréable à lire et bien illustré fait le point sur une pratique dont les chirurgiens français n'ont pas beaucoup l'habitude. Notons qu'il existe peu d'arguments définitifs pour opposer cette technique aux autres traitements dont nous disposons, faute de véritables études comparatives, difficiles à mener, mais nécessaires, compte tenu des coûts induits par de telles techniques, des risques rares, mais majeurs et mal chiffrés encourus et enfin du travail à réaliser pour disposer de greffons d'allogreffe fraîche. Les voies de recherche pour la restitution d'unités ostéocartilagineuses aux propriétés identiques au fragment remplacé hantent nos esprits de chirurgiens. Elles auront, lorsqu'elles seront disponibles, l'avantage d'une plus grande sécurité biologique et d'une accessibilité plus universelle. Opposons aux auteurs que toutes les lésions cartilagineuses récentes, même étendues, ne sont pas symptomatiques et que ces traitements doivent rester de deuxième intention.

Repensons, enfin, à ces quelques patients, jeunes, symptomatiques à qui nous aurions pu proposer cette solution, notamment lorsqu'il existait une très large lésion, non circonscrite vis-à-vis de laquelle les techniques que nous utilisons habituellement atteignent leurs limites.

Quoi de neuf dans la recherche en orthopédie ?

Marc-Antoine Rousseau

Maher SA, Hidaka C, Cunningham ME, Rodeo SA

What's new in orthopaedic research ? *J Bone Joint Surg Am* 2006 ; 88 : 2314-21.

Une nouvelle génération de cliniciens-chercheurs est actuellement encouragée à se constituer aux États-Unis pour favoriser le passage plus rapide des innovations de la science fondamentale vers la pratique clinique. En effet, l'accroissement de la connaissance des mécanismes biologiques impliqués dans la dégradation tissulaire ouvre enfin la possibilité de blocage de cette dégradation et même, dans certains cas, de promouvoir une certaine régénération. Cette approche déjà employée dans de nombreux autres domaines de la médecine est dorénavant appliquée à l'appareil locomoteur, au moins sur le plan expérimental. Le présent article rapporte une sélection d'informations nouvelles ayant fait l'objet de communications au congrès désormais commun de l'ORS (*Orthopaedic Research Society*) et de l'AAOS (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*) de 2006.

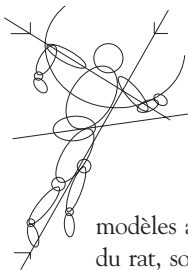
Mécanismes de la dégénérescence cartilagineuse et tendineuse

Le processus de dégénérescence arthrosique implique des facteurs mécaniques, inflammatoires, enzymatiques et génétiques qui sont autant de cibles thérapeutiques. Les ADAMTS (*A Disintegrin And Metalloprotease with*

ThromboSpondin) sont une famille de métalloprotéases de dégradation de la matrice extracellulaire, présentes dans le liquide synovial des articulations pathologiques. Deux études indépendantes rapportées ont montré que la délétion du gène de l'ADAMTS-5 (anciennement appelée aggrecanase-2) chez la souris avait un effet protecteur sur la dégradation articulaire, d'une part sur un modèle arthrogène mécanique par section du ligament ménisco-tibial médial (Glasson *et al.*) et, d'autre part, sur un modèle d'arthrite induite par l'interleukine 1 (Stanton *et al.*).

Les études actuelles sur les tendons s'intéressent aux interactions avec le microenvironnement et, particulièrement, aux effets liés aux contraintes mécaniques (excès ou absence) sur les tissus explantés.

Egerbacher *et al.* ont observé une augmentation de l'expression intracellulaire des intégrines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ (éléments du cytosquelette) en l'absence complète de contraintes mécaniques sur les tendons de la queue du rat. Cela était accompagné d'une perte de contact entre les cellules. Il a été observé que l'application de fortes contraintes cycliques (18 MPa) s'accompagnait d'une augmentation de prostaglandine E2 (médiateur pro-inflammatoire) ; *a contrario*, le déchargement mécanique pouvait avoir une action anti-inflammatoire *in vitro* au niveau cellulaire. De nouveaux



Mise au point

modèles animaux, comme celui de lésion du supraspinatus du rat, sont à l'étude pour reproduire *in vivo* les caractéristiques mécaniques et histologiques des tendinopathies. Celui-ci a montré, au niveau du tendon, une augmentation de l'expression de gènes normalement exprimés dans le cartilage de l'animal (collagène II et aggrecane).

Médecine moléculaire

L'ARN n'est pas seulement impliqué dans la synthèse de protéine en tant qu'ARN messager pour la transcription de l'ADN. Par ses interactions avec l'ADN et les autres ARN, certains ARN peuvent constituer de véritables principes actifs médicamenteux. Aboutissement de plusieurs transformations enzymatiques naturelles, les RISC (*RNA-Induced Silencing Complex*) sont capables d'abolir l'expression de certains gènes cibles. En ce qui concerne l'appareil locomoteur, ce principe a démontré sa faisabilité dans un modèle de polyarthrite rhumatoïde chez le rat. De même, l'ADN peut être une véritable classe médicamenteuse : un ADN antisens (séquence miroir de l'ARN messager) est capable d'inhiber la traduction de la protéine correspondante par compétition. L'ensemble de ces interférences aboutit à la suppression spécifique du gène candidat. La difficulté reste d'acheminer le ARN/ADN libre jusqu'à la cible intracellulaire et d'en prévenir la dégradation. Le principal vecteur utilisé est le transfert de gène par utilisation de rétrovirus ou d'adénovirus.

Dans un modèle de gonarthrose induite par le collagène chez le rat, Inoue *et al.* sont parvenus à inhiber l'expression délétère de TNF- α par l'injection intra-articulaire de siRNA (*small interfering RNA*) conjugué à la polyamine suivie d'électroporation percutanée. Plusieurs séquences d'ARN ont été testées, d'efficacité inégale, ce qui confirme l'importance de la précision de la cible. Le taux de TNF- α était mesuré avec une grande sensibilité par RT-PCR (*Real Time-Polymerase Chain Reaction*) et corrélé aux observations macroscopiques et histologiques. La délivrance localisée du principe actif est nécessaire à la thérapie génique. Maloney *et al.* ont utilisé la lumière UV pour activer le gène marqueur administré par adénovirus sur du cartilage humain en culture. Ils ont également réalisé l'expérience *in vivo* sur du cartilage de lapin et atteint les couches superficielles et moyennes. L'on conçoit la possibilité d'activation ciblée de cette thérapeutique, par exemple sur une zone cartilagineuse spécifique par arthroscopie à l'aide de sondes UV adaptées.

Médecine régénérative

Traduction littérale de *regenerative medicine*, cette expression définit l'interface entre l'industrie des implants

orthopédiques et les apports de la révolution biologique actuelle.

Scaffolds (« échafaudages »)

L'avancée technologique avec la miniaturisation actuelle de l'ordre du nanomètre permet de recréer une architecture péricellulaire plus précise et davantage contrôlée. Cela a une importance particulière du fait du rôle démontré des interactions mécaniques des cellules avec leur microenvironnement. Ainsi, des structures synthétiques qui reproduisent fidèlement le collagène (env. 60 nm de diamètre) ont permis l'adhésion efficace et l'activation de chondrocytes.

Tienen *et al.* ont développé un polymère poreux dégradable de polycaprolactone polyuréthane (PCLPU) similaire au tissu méniscal. Bien que l'implant ait permis la formation de tissu fibrocartilagineux en son sein, il n'a pas prévenu la progression de la dégradation articulaire dans un modèle canin de ménisectomie latérale. Une autre équipe a testé chez le mouton un composite polycaprolactone et acide hyaluronique qui a montré une bonne formation de néotissu et une bonne intégration, mais une accumulation préoccupante de cellules géantes.

Cellules souches

Le potentiel de multiplication et de différenciation des cellules progénitrices a un intérêt évident en médecine régénérative. Il est établi que les cellules souches doivent être guidées dans leur différenciation et que leur réponse varie selon les sous-populations. Le FACS (*Fluorescence Activated Cell Sorting*) est une méthode qui permet la sélection des sous-groupes d'intérêt.

Barberi *et al.* ont obtenu 5 % de cellules positives au CD73 (marqueur immunologique mésenchymateux) par coculture de cellules souches embryonnaires humaines avec des cellules dérivées murines. Après purification, des chondrocytes-like et des ostéoblastes-like ont été obtenus. Contrairement aux cellules matures qui ont perdu certaines facultés d'adaptation, les cellules souches embryonnaires sont bivalentes quant à la réponse de leurs master gènes de différenciation (suppression ou stimulation) en fonction du degré de méthylation des histones sur l'ADN au niveau du promoteur de ces gènes. Plus récemment, de telles cellules ont été retrouvées dans les tissus matures, notamment tissu adipeux, muscles et moelle osseuse. Ce sont autant de réservoirs chez l'adulte et cela évite les problèmes éthiques liés à l'utilisation de cellules embryonnaires.

Minguell *et al.* ont montré que les cellules souches provenant de la moelle osseuse, mises en culture, formaient deux groupes : un groupe de cellules indéterminées (dormantes) et un groupe de cellules déterminées en divi-