

LE FIGARO santé

AOÛT / SEPTEMBRE / OCTOBRE 2024

NOS
SOLUTIONS
POUR VOTRE
SANTÉ

NUTRITION
S'HYDRATER,
C'EST VITAL

ÊTRE SOI
PRÉSERVER
SA MÉMOIRE

**JEAN-MARC
LEMAITRE**
"VIVRE 120 ANS
EN BONNE SANTÉ,
ON Y ARRIVE !"



ARTICULATIONS
ARTHROSE, ARTHRITES
ET RHUMATISMES
LES NOUVEAUX TRAITEMENTS

ENTRETIEN AVEC LE PR JÉRÔME GUICHEUX

DES CELLULES SOUCHES POUR RÉGÉNÉRER LE CARTILAGE

Et si l'on pouvait un jour remplacer les cartilages pour le grand bien des articulations ? Biomatériaux et transplantations de cellules ouvrent des perspectives.

Propos recueillis par Anne Lefèvre-Balleydier

La dégradation du cartilage est un élément majeur des pathologies des articulations. À quoi sert-il ? Et peut-on le réparer ?

Le cartilage est essentiel au bon fonctionnement d'une articulation : il joue un rôle d'amortisseur et permet de distribuer de façon harmonieuse les contraintes qui s'exercent sur les os. Dans les articulations périphériques – à savoir celles du genou, de la hanche, l'épaules, la cheville, le poignet, etc. – ou dans celles du rachis – au niveau des disques intervertébraux –, ce tissu cartilagineux repose sur un os dit « sous-chondral », qui est innervé et vascularisé. Mais le cartilage sain n'a, quant à lui, ni terminaisons nerveuses ni vaisseaux. Et ce manque de vascularisation explique en partie ses difficultés à se régénérer spontanément : ses cellules, les chondrocytes, prolifèrent très peu et produisent peu de collagène. Voilà pourquoi quand il se détériore, le cartilage se répare mal. Il faut donc obliger les chondrocytes à passer à l'action.

Quels sont les patients susceptibles de bénéficier de tentatives de réparation ?

À ceux dont le cartilage a été lésé ou détruit, par exemple à cause d'un traumatisme, suite à une sollicitation excessive de l'articulation. C'est le cas lors de certaines blessures sportives entraînant une rupture des ligaments croisés, ou une déchirure des ménisques qui lèse les tissus sous-jacents. On sait que les séquelles de ces traumatismes, sur le cartilage et l'os sous-

chondral, peuvent évoluer vers l'arthrose. Des études rétrospectives ont d'ailleurs révélé la présence de ces traumatismes chez plus de 60 % des patients ayant bénéficié d'une arthroscopie, quel que soit leur âge. Quant à la maladie arthrosique elle-même, il faut bien comprendre qu'elle ne concerne pas uniquement le cartilage, mais l'ensemble des tissus de l'articulation. On ne peut donc probablement pas prétendre la soigner uniquement en réparant le cartilage : cela n'arrêterait pas la maladie.

Comment procède-t-on pour régénérer ce tissu ?

On s'intéresse depuis les années 1970 environ à la prise en charge des séquelles de traumatismes sur le cartilage et/ou l'os sous-chondral, c'est-à-dire aux défauts ostéochondraux. Les recherches ont pris un nouveau tournant en 1994 avec la publication d'une étude pionnière signée par le Suédois Mats Brittberg. Partant du principe qu'il n'y avait pas suffisamment de chondrocytes pour refabriquer du cartilage là où il est endommagé, il a eu l'idée d'en prélever un échantillon sain chez le patient, pour en isoler les chondrocytes et les faire se multiplier avant de les réimplanter – ce qu'on a nommé « ACI », en anglais : *autologous chondrocyte implantation*.

Problème, ces cellules multipliées en boîte de culture avaient tendance à se transformer en fibroblastes, d'où un cartilage de mauvaise qualité. Dans les

années 2000, on les a donc cultivées et implantées autrement, en utilisant des supports à base de biomatériaux. Une technique baptisée « Maci » – pour membrane autologous chondrocyte implantation – a ainsi été mise au point avec une meilleure efficacité. Aujourd'hui, les chercheurs s'intéressent également au tissu de soutien du cartilage, c'est-à-dire à l'os - sous-chondral, et proposent l'utilisation de biomatériaux multicouche.

Mais l'os n'a-t-il pas la capacité de se renouveler seul ?

C'est exact. Quand un os est fracturé, il se régénère, mais dans une certaine limite. Pour des défauts osseux de grande taille, il est nécessaire de lui donner un coup de pouce, avec des tuteurs faits de biomatériaux de synthèse : du phosphate de calcium poreux, dans lequel les cellules pénètrent pour le résorber en fabriquant un nouvel os. Autre piste : dans les années 1970, le Russe Alexandre Friedenstein a identifié des cellules particulières dans la moelle osseuse, des cellules souches mésenchymateuses capables de se différencier en cellules osseuses, ou ostéoblastes, mais également en chondrocytes. Vers 2010, plutôt que de transplanter des chondrocytes, on a tenté de perforer le cartilage endommagé, pour faire remonter ces cellules souches mésenchymateuses, lesquelles pourraient ensuite se différencier en chondrocytes. Mais là encore, cela conduisait à la formation d'un cartilage



Jérôme Guicheux

Après un doctorat en biologie, et quatre années à la division des maladies osseuses et de rhumatologie du CHU de Genève, Jérôme Guicheux a intégré l'Inserm à Nantes et commencé sa carrière dans la recherche sur les biomatériaux et l'ingénierie ostéo-articulaire et dentaire. En 2017, il crée le laboratoire Inserm Médecine régénératrice et squelette (RMeS, Inserm/Nantes université/Oniris), qu'il dirige aujourd'hui. Il coordonne par ailleurs le Réseau thématique national arthrose et maladies ostéo-articulaires de l'Inserm.

L'arthrose ne touche pas uniquement le cartilage, mais tous les tissus de l'articulation

fibreux. Cette technique dite de « microfracture » a donc été améliorée, par l'ajout de gels initialement développés pour la transplantation de chondrocytes. Depuis, plusieurs équipes planchent sur des matériaux de synthèse multicouche visant à régénérer le cartilage, l'os et la zone de transition entre les deux. **Ces cellules souches mésenchymateuses ont, de fait, ouvert de nouvelles perspectives pour l'arthrose...** Effectivement. Identifiées dans la moelle osseuse, puis dans le tissu adipeux, elles ont d'abord été utilisées pour régénérer le cartilage. Mais au milieu des années 1990, on a découvert

qu'elles pouvaient aussi diminuer les réponses immunitaire et inflammatoire, tout en ayant un avantage : elles ne sont pas reconnues comme étrangères par le corps. Voilà pourquoi dans les années 2000, on a tenté d'en injecter dans le genou de malades souffrant d'arthrose. Nombre de cliniques privées, aux États-Unis ou en Asie, ont alors proposé ces injections à leurs patients, sans qu'aient été apportées les preuves d'une réelle efficacité. Pourtant, une fois connu les résultats de sérieux essais cliniques – ceux de plus grande ampleur datent de 2020 – il s'est avéré que ces injections agissaient

essentiellement sur la douleur, avec un effet temporaire de quelques mois à quelques années. Les essais se poursuivent – la France (CHU de Montpellier) coordonne un essai avec des cellules souches issues de la moelle osseuse dans le cadre du programme européen Respine, pour vérifier la sécurité de la technique et son efficacité dans le traitement de l'arthrose des disques intervertébraux. Mais on cherche aussi à perfectionner ce type d'approche. En misant notamment sur les cellules souches pluripotentes induites (projet européen Ipspine), qui ont pour elles d'être en quelque sorte des cellules plus primitives, et qui pourraient à la fois réparer le cartilage, moduler la réponse immunitaire et réguler la douleur. **Quand les malades peuvent-ils espérer voir arriver ces solutions ?** Pour ce qui est des matériaux multicouche visant à régénérer le cartilage lésé, la recherche a déjà beaucoup avancé ces dix dernières années. Mais il faudra compter *a minima* encore cinq à dix ans. Quant à l'arthrose, grâce aux nouvelles techniques d'analyse moléculaire, on peut espérer identifier dans les cinq ans de nouvelles cibles thérapeutiques. En ne la considérant plus comme un simple problème de cartilage, mais comme un ensemble de maladies hétérogènes de l'articulation, avec une composante systémique et immunitaire. Cela permet d'ouvrir largement le champ des possibles, et d'envisager l'avenir avec espoir.