



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



La médecine régénératrice du disque intervertébral : panacée ou illusion ?

Regenerative medicine of intervertebral disc: Panacea or illusion?

Johann Clouet^{a,b,c,d}, Olivier Hamel^{a,b,e,f}, Pauline Colombier^{a,b},
 Jérôme Guicheux^{a,*,b,g}, Laurent Lescaudron^{a,b,h}

^a Inserm UMRS 791, LIOAD, groupe STEP « Skeletal Tissue Engineering and Physiopathology », 1, place Alexis-Ricordeau, 44042 Nantes cedex 1, France

^b UFR odontologie, université de Nantes, 44042 Nantes, France

^c UFR sciences biologiques et pharmaceutiques, université de Nantes, 44042 Nantes, France

^d Pharmacie centrale, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^e UFR médecine, université de Nantes, 44042 Nantes, France

^f Service de neurotraumatologie, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^g PHU 4 OTONN, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^h UFR sciences et techniques, université de Nantes, Nantes, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 25 juin 2013

Disponible sur Internet le 29 juillet 2013

Mots clés :

Disque intervertébral
 Dégénérescence discale
 Médecine régénératrice
 Thérapie cellulaire
 Ingénierie tissulaire
 Cellules souches
 Biomatériaux

RÉSUMÉ

L'amélioration récente de notre compréhension des processus physiopathologiques de la dégénérescence discale permet d'envisager aujourd'hui le développement de stratégies de médecine régénératrice. Il s'agit notamment de la thérapie cellulaire et de l'ingénierie tissulaire qui ont pour objectif la restauration de la fonction discale par un apport de cellules associées ou non à un biomatériau. Différentes options peuvent être envisagées que ce soit au niveau du type cellulaire mais également au niveau du biomatériau utilisé. Les travaux menés chez l'animal et chez l'homme semblent confirmer la faisabilité d'une telle approche. Il reste cependant des questions en suspens, notamment le choix des cellules et du biomatériau adaptés à la restauration fonctionnelle de la matrice extracellulaire (MEC) discale. D'ores et déjà, les cellules souches (cellules stromales mésenchymateuses [CSM] adultes et cellules souches pluripotentes induites [iPS]) et la famille des hydrogels sont reconnus comme des candidats privilégiés au regard respectivement de leur capacité de différenciation en différents types cellulaires et de leur composition hyperhydratée rappelant celle de la MEC du disque intervertébral. Les futurs travaux devraient permettre de positionner la médecine régénératrice comme une innovation de rupture dans la prise en charge des patients lombalgiques. Après un bref rappel des principes de la médecine régénératrice et de son intérêt pour traiter la dégénérescence discale, les approches de thérapie cellulaire et d'ingénierie tissulaire sont discutées. Un état de l'art est ensuite réalisé puis un point sur les derniers défis à relever avant la transposition à l'homme est abordé.

© 2013 Société française de rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Recent improvements of our understanding of the physiopathological processes of disc degeneration has made possible to consider with interest the regenerative medicine strategies to restore the intervertebral disc (IVD) function. These strategies include cell therapy and tissue engineering that could repair disc integrity by appropriate cells associated or not with a scaffolding biomaterials. Several options can be considered concerning cell types but also biomaterials. Studies in animal and human seem to confirm the feasibility of such an approach. However, unresolved issues remain including cell and biomaterial types to restore a functional nucleopulpogenic extracellular matrix (ECM). To date, stem cells (MSC and induced pluripotent stem cells iPS) and hydrogel family are well acknowledged as the ideal candidates regarding their ability to differentiate into an appropriate cell type and their hyperhydration composition similar to

Keywords:

Intervertebral disc
 Disc degeneration
 Regenerative medicine
 Cell therapy
 Tissue engineering
 Stem cells
 Biomaterials

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : jerome.guicheux@inserm.fr, jerome.guicheux@univ-nantes.fr (J. Guicheux).

that of intervertebral disc ECM, respectively. Future work should allow to consider regenerative medicine as a breakthrough innovation in the management of low back pain patients. After a brief reminder of the general principles of regenerative medicine and its relevance to treat degenerative disc disease, cell therapy and tissue engineering are discussed. A state of the art is then given before discussing the remaining challenges prior to the transposition to humans.

© 2013 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les traitements actuels des douleurs lombaires d'origine discale sont basés sur des traitements conservateurs (repos, médicament anti-inflammatoire, analgésique et physiothérapie) ou chirurgicaux (discectomie, arthrodèse et arthroplastie). Les connaissances obtenues ces dernières années relatives à la physiopathologie discale offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques à visée curative.

Elles sont basées sur la restauration de la matrice extracellulaire (MEC) du disque intervertébral (DIV) dégénéré et notamment de son noyau pulpeux (*Nucleus pulposus*, NP), élément affecté en premier lieu lors de la mise en place des événements précoces de dégénérescence. Il s'agit en particulier de la médecine régénératrice utilisant des cellules associées ou non à des biomatériaux afin d'inverser la cascade dégénérative au sein du DIV.

2. Médecine régénératrice du disque intervertébral ?

2.1. Principe de la médecine régénératrice

Après avoir chronologiquement cherché à « réparer » puis à « remplacer » les tissus défectueux, la médecine d'aujourd'hui cherche à « régénérer » des processus biologiques complexes afin de restituer *ad integrum* la fonction des organes lésés. Cet objectif de régénération est généralement abordé par l'utilisation de facteurs biologiques ou de cellules associées ou non à des biomatériaux.

Cette médecine régénératrice de demain regroupe trois stratégies que sont les biothérapies (facteurs de croissance, thérapie génique), la thérapie cellulaire (cellules seules) et l'ingénierie tissulaire (biomatériau-cellules).

2.2. Pourquoi dans le disque intervertébral ?

La médecine régénératrice définie précédemment constitue une approche particulièrement prometteuse au regard de la physiologie discale et des processus (moléculaires, cellulaires et tissulaires) menant à sa dégénérescence. Il s'agit notamment d'inverser le processus dégénératif caractérisé par une diminution de la densité cellulaire et une rupture de l'homéostasie discale [1]. Ainsi, une supplémentation cellulaire adaptée permettrait de restaurer une MEC hyperhydratée riche en protéoglycanes (PG). Elle rétablirait ainsi la pression hydrostatique essentielle aux contraintes biomécaniques subies par le DIV et donc essentielle à la fonction rachidienne. Le NP, élément central du DIV, est considéré comme l'élément initiateur du processus de dégénérescence discale et de ce fait constitue la cible privilégiée [1].

3. Thérapie cellulaire discale

La diminution de la densité cellulaire au cours de la dégénérescence du NP amène à s'intéresser à différents types cellulaires pouvant permettre de supplémenter ce tissu afin de restaurer sa fonction. La Fig. 1 résume le concept général de ce type d'approche.

3.1. Cellules du *nucleus pulposus* et chondrocytes

Parmi les cellules candidates à la thérapie cellulaire discale, les cellules du NP se sont imposées de façon intuitive dans un premier temps. Cependant, la difficulté d'obtenir des cellules du NP dans un contexte clinique a rendu rapidement délicate leur utilisation.

Les similitudes décrites classiquement entre les chondrocytes articulaires et les cellules du NP, notamment leur capacité à synthétiser une MEC riche en collagène de type 2 et en PG, ont naturellement amené la communauté scientifique à proposer également leur utilisation. Néanmoins, des études récentes ont conduit à s'interroger sur la pertinence de leur utilisation devant la singularité du phénotype des cellules du NP. En effet, des marqueurs potentiellement spécifiques des cellules du NP ont été récemment décrits (cytokératine 19, OVOS2, CA12...) [2–4] et soulignent ainsi l'existence d'un phénotype particulier pour ces cellules. À la lumière de ces données récentes, il semble donc difficilement envisageable de régénérer du tissu discal par des cellules cartilagineuses d'origine articulaire.

3.2. Cellules souches

Les connaissances acquises dans le domaine des cellules souches, notamment leur capacité à se différencier en de multiples types cellulaires ont récemment contribué à faire croître leur intérêt pour une utilisation en thérapie cellulaire.

Parmi les différents types de cellules souches (toti-, pluri- et multipotentes), les cellules souches adultes, comme les cellules stromales mésenchymateuses (CSM), du fait de leur facilité d'accès et de leur absence de problématique éthique ont focalisé l'intérêt

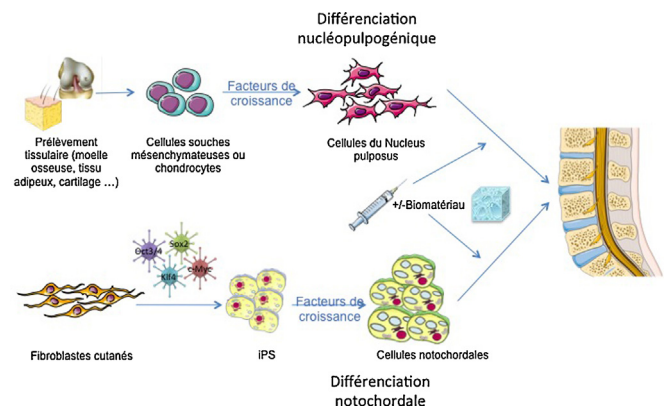


Fig. 1. Principe général de la médecine régénératrice appliquée à la dégénérescence discale.

Deux stratégies peuvent être couplées. La première est basée sur la différenciation nucléopulpo-génique de cellules candidates telles que les cellules souches et les chondrocytes. Ces cellules sont obtenues après prélèvement d'un tissu (moelle osseuse, tissu adipeux pour les cellules souches, cartilage articulaire pour les chondrocytes).

La seconde est basée sur la différenciation notochordale des cellules souches pluri-potentes induites (iPS) issues de fibroblastes cutanés.

Les cellules issues de la différenciation nucléopulpo-génique et notochordale seront associées ou non à un biomatériau présentant des propriétés d'injectabilité. Les cellules ou le substitut matrice/cellules seront ensuite injectés au sein du DIV dégénéré afin de permettre sa régénération et une restauration de sa fonction.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389822>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389822>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)