

Communication brève

Ligart : ligament synthétique « bioactif » et « biointégrable » permettant la réhabilitation rapide du patient : greffage chimique, évaluations biologiques in vivo, expérimentation animale, étude préclinique

Ligart: Synthetic « bioactive » and « biointegrable » ligament allowing a rapid recovery of patients: chemical grafting, in vitro and in vivo biological evaluation, animal experiments, preclinical study

V. Viateau^a, J. Zhou^b, S. Guérard^c, M. Manassero^a, M. Thourot^c, F. Anagnostou^d,
D. Mitton^c, B. Brulez^e, V. Migonney^{b,*}

^a Service de chirurgie, École nationale vétérinaire d'Alfort, 7, avenue Charles-de-Gaulle, 94700 Maisons-Alfort, France

^b LBPS/CSPBAT, UMR CNRS 7244, université Paris 13, 99, avenue JB-Clément, 93430 Villetaneuse, France

^c Arts et Métiers ParisTech, LBM, 151, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^d B2OA, UMR 7052, université Paris 7, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris, France

^e Société LARS, 5, rue de la Fontaine, 21560 Arc-sur-Tille, France

Reçu le 14 janvier 2011 ; accepté le 24 janvier 2011

Disponible sur Internet le 5 mars 2011

Résumé

Le projet « Ligart » a pour objectif de proposer une nouvelle génération de ligament artificiel « bioactif » et « biointégrable » pour la reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA) du genou des patients victimes de ruptures du LCA, souvent consécutives à un effort violent. Dans ce projet, la prothèse ligamentaire en poly(téréphtalate d'éthylène glycol) LARS est « revêtue » par greffage chimique d'un polymère « bioactif » et « biomimétique » destiné à « masquer » l'origine synthétique du ligament dans le but de contrôler la réponse de l'hôte-sécrétion collagénique, activité cellulaire des fibroblastes, réponse inflammatoire. Un tel ligament est alors considéré comme « biointégré, c'est-à-dire intégré par le système vivant » : il favorise la repousse fibroblastique organisée le long des fibres constitutives de la partie intra-articulaire du ligament ce qui améliore sensiblement la tenue mécanique de la prothèse, il diminue sensiblement la réaction inflammatoire et prévient les synovites aiguës abondamment décrites dans le cas des ligaments synthétiques de toute première génération. Cinquante-six brebis ont été implantées avec des ligaments « bioactifs » et commerciaux et l'évaluation des réponses biologiques (histologie, biologie moléculaire, MEB) et biomécaniques (étude cinématique [flexion–extension], laxité, rupture,) a été réalisée après trois et 12 mois d'implantation. Les résultats montrent que le greffage du polymère bioactif améliore sensiblement la réponse biologique à trois et 12 mois. Les implantations en thérapeutiques dans un essai préclinique sont en cours de réalisation chez le chien et des essais chez l'homme vont pouvoir débuter.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Biomatériaux ; Prothèses ligamentaires ; LCA ; Essais animaux ; Polymère bioactif ; Greffage

Abstract

Ligart project aimed to propose a new generation of artificial ligament which can be considered as “bioactive” and “biointegrable” destined to be used in anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction surgery of patients with knee ACL rupture frequently related to contact and pivoting sports. Such bioactive ligament will allow preventing hostile host response due to the presence of a bioactive polymer grafted on its surface. The LARS prosthetic ligament made of poly (ethylene terephthalate) is chemically grafted by a “bioactive” and “biomimetic” polymer, which will allow

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : veronique.migonney@univ-paris13.fr (V. Migonney).

masking the synthetic origin of the material and controlling collagen secretion, fibroblasts proliferation and inflammatory response. The bioactive ligament can be considered as “biointegrated”, i.e. integrated by the living system: it induces controlled fibroblast cell proliferation and colonization along the PET fibres of the joint part of the prosthetic ligament, ensure and/or steady appropriate mechanical behaviour of the ligament which can be compared to that of the biological ACL, decrease the inflammatory response and prevent acute synovitis extensively described in the case of the first generation of synthetic ligament. Fifty-six sheep divided in two series devoted to the evaluation of (1) the biological response (histology, molecular biology, SEM) and (2) the biomechanical behaviour were implanted with bioactive polymer grafted or commercial ACL for 3 or 12 months. Results show that the grafting of PET ligament by the bioactive polymer sensitively improves the biological response at 3 and 12 months. Preclinical study in dog has started and experiments on human are scheduled in the next future.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Biomaterials; Ligament prosthesis; ACL; In vivo experiment; Bioactive polymer; Grafting

1. Introduction

Le projet «Ligart» a pour objectif principal de proposer une nouvelle génération de ligaments artificiels rendus « bioactifs » et « biointégrables » par le greffage – par voie chimique radicalaire – d’un polymère bioactif sur la surface d’une prothèse ligamentaire commerciale LARS. L’intérêt de ce nouveau ligament utilisable pour la reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA) du genou est qu’il empêche le développement d’une réaction hostile de l’hôte ou d’une réaction à corps étranger qui se traduirait par une fibrose et en quelque sorte un « rejet » de l’implant. En termes d’handicap, l’objectif visé pour ce ligament de nouvelle génération est d’assurer aux nombreux patients victimes de ruptures du LCA de pouvoir reprendre plus rapidement leurs activités physiques, professionnelle et/ou sportive en réduisant les durées d’hospitalisation et de rééducation et les risques liés à l’implantation d’un ligament synthétique. En termes de santé publique et à titre d’exemple, le nombre de ruptures du LCA simplement au cours d’accidents de ski est d’environ 20 000 par an en France et le coût chiffré de ces pathologies incluant l’hospitalisation, la rééducation et le nombre de journées non travaillées atteint les 300 millions d’euros par an.

L’intérêt du ligament Ligart réside dans la technique de greffage, aisément applicable au niveau industriel grâce au choix des réactifs et des solvants, et dans le choix du ou des polymères « bioactifs » greffés qui sont synthétiques et ne sont pas susceptibles d’être dégradés en milieu physiologique contrairement aux peptides et protéines dont la dégradation enzymatique *in vivo* a été reportée dans la littérature. Ce projet de mise au point d’un ligament « bioactif » et « biointégré » se situe à la jonction de plusieurs disciplines et a nécessité les compétences pluridisciplinaires que l’on retrouve chez les différents partenaires : technique de préparation d’un ligament implantable chez l’homme (Société LARS), chimie des biomatériaux polymères et la réponse biologique cellulaire et moléculaire (LBPS/CSPBAT UP13), expérimentation chez le grand animal (service de chirurgie de l’École nationale vétérinaire d’Alfort), histologie (B2OA UP7), biomécanique (LBM Arts et Métiers ParisTech).

Le projet est divisé en trois parties. Une partie « matériaux » (Société LARS et UP 13) qui a consisté à :

- réaliser des prothèses ligamentaires par la société LARS selon leurs techniques et savoir-faire à partir de nappes de PET ;

- traiter chimiquement les différents types d’échantillons destinés à l’évaluation biologique par greffage radicalaire de polymères bioactifs-tissus, fibres pour les expériences *in vitro* et prothèses ligamentaires pour réaliser les implantations chez l’animal.

Une partie implantation animale (Enva) : l’implantation des prothèses ligamentaires commerciales et bioactives a été réalisée chez 56 brebis puis dernièrement sur quelques chiens en clinique thérapeutique. Cette partie de l’étude inclut la prise en charge des animaux – hébergement, anesthésie, implantation, suivi des animaux en postopératoire (radiographie, échographie, comportement, boiterie, poids etc., les prélèvements de liquides synoviaux et de ligaments) et leur sacrifice après trois et 12 mois d’implantation.

Une partie d’évaluation biologique (UP13 et UP7) et mécanique (Arts et Métiers ParisTech) qui a été réalisée à travers différentes expériences *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo*. Cette évaluation comprend [1] l’étude des mécanismes de la réponse biologique *in vitro* en utilisant des fibroblastes primaires issus des résections ligamentaires (en peropératoire) et *in vivo* par biologie moléculaire (PCR Q et RT) des tissus explantés après trois et 12 mois [2]. La réponse biologique *in vivo* (inflammation, présence de débris, vascularisation) est évaluée par une étude histologique des tissus ligamentaires et des tissus environnant l’implant au niveau de la partie fibre libre intra-articulaire mais également dans la partie osseuse. L’histologie est complétée par l’imagerie MEB et par la biologie moléculaire des tissus explantés [3]. La réponse biomécanique des ligaments est réalisée à partir des genoux implantés et traités selon les protocoles mis en place au Laboratoire de biomécanique (Arts et métiers ParisTech) : analyse cinématique, mesure de laxité et test d’ancrage.

Les résultats obtenus sur les ligaments ou tissus greffés de polymères « bioactifs » ont été systématiquement comparés à ceux des ligaments ou tissus non greffés (chimie, biologie, expérimentations animales, histologie, biomécanique).

Des chirurgiens orthopédistes spécialistes du genou et de la reconstruction ligamentaire ont suivi les études sur toute la durée du projet : Pr P. Thoreux et T. Bégué (hôpital Avicenne/UP13, Bobigny), Dr P. Boisrenoult (hôpital A. Mignot, Le Chesnay) mais également le Pr G. Cerulli (Pérouges, Italie) et le Dr N. Duval (Montréal, Canada) qui ont contribué à la mise en place et à la validation des essais animaux.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/870956>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/870956>

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