

RÉSEAU CANADIEN DE L'ARTHRITE
EXPOSÉ DE PRINCIPES

**ATELIER SUR
LA BIO-INGÉNIERIE POUR
LA RESTAURATION DE LA
FONCTION ARTICULAIRE**

Vancouver,
8 - 9 juin 2006



CANADIAN ARTHRITIS NETWORK | LE RÉSEAU CANADIEN DE L'ARTHRITE

Réseau canadien de l'arthrite
Atelier sur la
Bio-ingénierie pour la restauration de la fonction articulaire
8-9 juin 2006, Vancouver, BC
Exposé de principes de la réunion

SOMMAIRE

Introduction	2
Objectifs de l'atelier	2
Résultats de l'atelier et futurs objectifs de recherche	2
Comité de planification	5
Annexe A - Résumé des sessions de l'atelier	6
Introduction	6
Session - Nouvelles avancées dans l'imagerie des articulations	6
Session - Technologies actuelles d'implants et avancées dans le domaine de la biomécanique articulaire et des prothèses	8
Session - Nouvelles avancées et technologies de réparation et de régénération tissulaires (i)	10
Session - Nouvelles avancées et technologies de réparation et de régénération tissulaires (ii)	13
Session - Méthodes d'évaluation des nouvelles technologies	16
Session - Aspects cliniques de la bio-ingénierie	19
Annexe B – Occasions de financement actuelles	21
Annexe C – Autres sources d'informations utiles	22

INTRODUCTION

Cet atelier a été organisé dans le but de rassembler des Chercheurs du Réseau canadien de l'arthrite (RCA) et d'autres chercheurs canadiens, des représentants de l'industrie et des consommateurs en tant que partenaires de plein droit, afin d'échanger des connaissances sur les dernières avancées de la bio-ingénierie pour la reconstruction articulaire, tant au sein du RCA qu'avec nos partenaires non-membres du Réseau.

Lors de cette réunion nous avons identifié les besoins non satisfaits, les priorités et les opportunités en matière de recherche et développement et nous avons commencé à mettre sur pied des partenariats portant sur des programmes de recherche innovants qui amélioreront les soins dispensés aux patients atteints d'arthrite.

OBJECTIFS DE L'ATELIER

- 1) Informer les Chercheurs du réseau, les chercheurs, les stagiaires, les représentants de l'industrie et les consommateurs sur les forces et les capacités de la communauté canadienne de la recherche sur l'arthrite.
- 2) Identifier les besoins non satisfaits, les domaines de recherche prioritaires et les thèmes de recherche fondamentaux pour la restauration de la fonction articulaire par la bio-ingénierie.
- 3) Identifier les domaines potentiels de collaboration entre les chercheurs et les possibilités de création de partenariats avec l'industrie et d'autres organismes.
- 4) Identifier les possibilités de soutien aux futurs programmes de recherche (programmes du RCA, organismes accordant des bourses, tels que le CRSNG ou les IRSC, l'industrie et d'autres partenariats).

RÉSULTATS DE L'ATELIER ET FUTURS OBJECTIFS DE RECHERCHE

L'atelier a été axé sur l'élaboration de stratégies de bio-ingénierie visant à traiter et/ou à guérir les articulations lésées par des traumatismes ou par des maladies telles que l'arthrite. Afin de réussir dans cette tâche, il sera nécessaire d'obtenir la participation de chercheurs et de cliniciens ayant des intérêts divers en matière de recherche et de pratique clinique et des compétences couvrant l'ensemble des piliers des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Par exemple, la production de cartilage par génie tissulaire nécessitera probablement des compétences avancées dans les domaines des biomatériaux, des cellules et/ou des

produits biologiques, ainsi que des modèles animaux et des méthodes d'imagerie appropriés. À cet égard, l'atelier a parfaitement réussi à rassembler des chercheurs, des cliniciens, des représentants de l'industrie et des consommateurs qui n'avaient jamais été en contact et qui travaillent, entre autres, dans les domaines de la biomécanique et de la cinématique, de l'imagerie articulaire, de l'arthroplastie, de la biologie cellulaire, de la biologie du développement, des modèles animaux, des biomatériaux et de la rééducation.

La réunion a permis à des scientifiques (environ 36) venus de tout le Canada de présenter leurs travaux dans le but d'identifier des domaines potentiels d'interaction entre des chercheurs aux compétences différentes. Surtout, la réunion a également comporté des présentations effectuées par plusieurs scientifiques de l'industrie travaillant sur des programmes de recherche pertinents. Ce groupe a identifié collectivement plusieurs thèmes de recherche essentiels et des orientations futures.

Orientations futures

Les points suivants ont été identifiés en tant que questions et thèmes de recherche à intégrer dans une ou plusieurs Initiatives de recherche stratégique (IRS). Les besoins portent sur :

- 1) le développement et la validation d'une imagerie multimodale pour l'évaluation de l'état articulaire;
- 2) la validation de l'évaluation de la maladie par imagerie, particulièrement à un stade précoce, de manière à élaborer des méthodes standard qui seront utilisées par tous les chercheurs;
- 3) la manière d'encourager la participation des consommateurs au recrutement des patients;
- 4) la mise au point de nouveaux moyens d'évaluation de la charge biomécanique in vivo;
- 5) la détermination du rôle de la cinématique et des muscles dans la fonction et la réparation des articulations;
- 6) l'intégration de programmes de recherche utilisant différents critères d'évaluation de la fonction articulaire;
- 7) la mise au point d'un dispositif fonctionnel de libération intra-articulaire de médicament (libération progressive);
- 8) l'élucidation des processus sous-jacents de la formation du cartilage articulaire et des mécanismes régulateurs de la maturation des chondrocytes et l'application de ces connaissances à la réparation et/ou régénération du cartilage;
- 9) l'identification et la description d'une ou plusieurs sources cellulaires pour la réparation et la régénération du cartilage;
- 10) l'identification de systèmes d'analyse cellulaire à haut rendement pour l'identification des modulateurs chondrogéniques;

- 11) l'identification des méthodes optimales de régénération du cartilage articulaire, pour une réparation efficace du cartilage;
- 12) la mise au point de modèles animaux appropriés destinés à l'étude et à l'évaluation de nouveaux traitements de la maladie et des traumatismes articulaires;
- 13) l'élaboration de stratégies visant à permettre le recours à des matériaux alloplastiques et/ou biologiques pour restaurer la fonction articulaire.

Les participants à l'atelier ont identifié les objectifs à court terme et à long terme suivants :

Objectifs à court terme

- 1) Favoriser la constitution de groupes multidisciplinaires, afin d'aborder des questions de recherche essentielles en vue d'une demande de subvention d'équipe auprès des IRSC, du CRSNG ou d'autres organismes de financement nationaux ou internationaux.
- 2) Créer de nouveaux partenariats entre l'université et l'industrie et renforcer les partenariats existants, par le biais d'ateliers ciblant les besoins de l'industrie et par la création de programmes de financement en partenariat avec l'industrie.
- 3) Favoriser l'élaboration d'un appel à propositions par le RCA ou par des organismes et partenaires affiliés.
- 4) Favoriser l'élaboration d'un appel à demandes par le RCA.
- 5) Élargir les interactions avec le Réseau de cellules souches et d'autres réseaux ou organismes qui s'intéressent à la médecine régénératrice. Pour ce faire, il peut être nécessaire d'amener des partenaires de l'industrie à la table.

Objectifs à long terme

Faire progresser notre capacité à réparer et à régénérer les tissus articulaires afin d'améliorer la qualité de vie en :

- créant des liens plus étroits et plus efficaces entre les chercheurs fondamentaux, les chercheurs appliqués, les chercheurs cliniques, les partenaires de l'industrie et les consommateurs; et en
- obtenant des financements de recherche stables dont les montants seront suffisamment élevés pour permettre d'accomplir de réels progrès dans les domaines de la bio-ingénierie des articulations et de la réparation des cartilages.

**Atelier sur la Bio-ingénierie pour la restauration de la fonction articulaire :
Comité de planification**

Coprésidents :

Mike Buschmann, École Polytechnique de Montréal, Montréal

Rita Kandel, Mount Sinai Hospital, Toronto

Michael Underhill, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

Comité :

Dr François Binette, Depuy Biologics, Raynham, PA

Dr Andrew Harrison, Smith & Nephew, Royaume-Uni

Dr Sanjay Kumar, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA

M. Jean Légaré, Conseil consultatif auprès des consommateurs, Neuville, Québec

Dr Gloria Matthews, Genzyme, Cambridge, MA

Dr Tom Oxland, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

Dr Wilson Quail, Conseil consultatif auprès des consommateurs, Saskatoon

Dr Nigel Shrive, Université de Calgary, Calgary

Dr Matthew Shive, Biosyntech, Montréal

Novembre 2006

ANNEXE A - RÉSUMÉ DES SESSIONS DE L'ATELIER

Introduction

Après une brève introduction et une allocution de bienvenue prononcée par les coprésidents Michael Buschmann, Rita Kandel et Michael Underhill, Nicholas Mohtadi, (mohtadi@ucalgary.ca) de l'Université de Calgary (Alberta), a entamé le programme par un débat sur les problèmes posés par la réalisation d'essais cliniques dans le domaine de l'orthopédie et notamment sur les problèmes relatifs au coût et aux difficultés à recruter des patients.

Session - Nouvelles avancées dans le domaine de l'imagerie des articulations

La microscopie multiphoton à génération de deuxième harmonique révèle la structure des fibres de collagène à l'intérieur d'explants de cartilage articulaire de souris.

Rama Khokha, Université de Toronto, Toronto, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : rkhokha@oci.utoronto.ca

Description d'une nouvelle technologie émergente destinée à l'étude de l'organisation et de la dégradation du collagène dans des échantillons vivants sans coloration.

Nouvelles méthodes d'IRM pour l'évaluation de la réparation du cartilage

Marshall Sussman et Lawrence White, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario

(Chercheurs du Réseau - RCA)

Courriel : marshall.sussman@utoronto.ca

Description d'une méthode d'IRM utilisant l'écho de gradient T2 pour évaluer la structure stratifiée et l'intégrité du cartilage articulaire dans des modèles animaux.

Imagerie in vivo par micro-tomographie des modèles précliniques d'arthrose

David Holdsworth, Université Western Ontario, London, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : david.holdsworth@imaging.robarts.ca

Description de méthodes de tomodensitométrie pour la réalisation *in vivo* d'études longitudinales d'imagerie chez de petits animaux comme le lapin. La méthode offre une résolution de 150 microns et une durée de balayage de 40 secondes.

Nouvelles possibilités d'imagerie au Centre canadien de rayonnement synchrotron

Dean Chapman, Université de la Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan

Courriel : dean.chapman@usask.ca

Description d'installations biomédicales financées par le gouvernement fédéral, le Centre canadien de rayonnement synchrotron (CCRS - <http://www.lightsource.ca/>), qui permettent de réaliser une imagerie de tissus non minéralisés améliorée par diffraction. Le Dr Chapman souhaite collaborer à de nouveaux projets.

RÉSUMÉ DE LA DISCUSSION EN GROUPE

La discussion, résumée ci-dessous, a été centrée sur la nécessité d'élaborer de meilleures méthodes de détection précoce et précise de la maladie.

- La référence actuelle est le rétrécissement de l'espace articulaire évalué par radiographie. Comment pouvons-nous surmonter les obstacles à l'utilisation et à la mise en œuvre généralisée des nouvelles technologies, tels que l'absence de standardisation des méthodes entre les différents laboratoires et l'absence de validation à grande échelle, afin de proposer des méthodes généralement acceptées destinées aux groupes universitaires et industriels?
- Il serait utile de combiner plusieurs stratégies d'imagerie afin d'obtenir une image composite contenant des informations plus précises, grâce à des modalités multiples. Si elles étaient validées, ces méthodes pourraient être d'une grande utilité pour une vaste communauté.
- L'utilisation de l'imagerie pour évaluer les critères cliniques est une entreprise importante qui demande habituellement, avec la radiologie standard, de un à trois ans pour détecter l'évolution, en fonction du type d'arthrite. Les nouvelles technologies d'imagerie améliorées peuvent offrir des délais d'évaluation beaucoup plus courts, de l'ordre de quelques semaines ou quelques mois. La mise au point de ces nouvelles technologies d'imagerie nécessitera l'intervention du RCA et d'autres partenaires.
- Questions de réglementation – l'industrie rencontre des difficultés pour obtenir l'approbation de Santé Canada et de la FDA pour ces nouvelles méthodes d'imagerie utilisées comme critères d'évaluation : les nouvelles méthodes d'imagerie doivent être validées.
- Le Centre canadien de rayonnement synchrotron (CCRS) offre un axe de recherche avec quelques collaborateurs cliniciens locaux.

BESOINS IDENTIFIÉS AU COURS DE LA SESSION

- Développement et validation d'une imagerie multimodale pour l'évaluation de l'état articulaire.
- Validation de l'évaluation de la maladie par imagerie, particulièrement à un stade précoce, de manière à élaborer des méthodes standard qui seront utilisées par tous les chercheurs.
- Participation des consommateurs au recrutement des patients.

Session - Techniques actuelles d'implants et avancées dans le domaine de la biomécanique articulaire et des prothèses

Facteurs biomécaniques de l'arthrose du genou

Kevin Deluzio, Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse

Courriel : kevin.deluzio@dal.ca

Description du rôle de la marche et de l'adaptation neuromusculaire dans l'évolution de la maladie articulaire.

Expériences de biomécanique articulaire réalisées in vitro à l'aide d'un système robotique

James Dickey, Université de Guelph, Guelph, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : jdickey@uoguelph.ca

Description de l'utilisation de systèmes robotiques précis et à plusieurs degrés de liberté dans l'étude de la charge articulaire.

Micromécanique des tissus conjonctifs : conséquences pour l'ingénierie tissulaire et les biomatériaux

Neil Duncan, Université de Calgary, Calgary, Alberta

Courriel : duncan@ucalgary.ca

Description des mécanismes de transmission des charges jusqu'au niveau cellulaire dans les tissus conjonctifs fibreux.

Le rôle des muscles dans la santé articulaire et l'arthrose

Walter Herzog, Université de Calgary, Calgary, Alberta

Courriel : Non disponible

Mise en évidence du rôle important et largement négligé que jouent les muscles dans la préservation de la santé articulaire.

Révision d'arthroplastie de hanche : le défi posé par une perte osseuse significative

Tom Oxland, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : toxland@interchange.ubc.ca

Description de l'utilité potentielle de l'impaction de matériau d'allogreffe osseuse et des injections de ciment pour stabiliser l'implant dans les interventions chirurgicales de reprise.

Amélioration de la fixation de l'implant de hanche par le biais de matériaux bioactifs et de la libération locale de médicaments

Rizhi Wang, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique

Courriel : rzwang@interchange.ubc.ca

Description de la mise au point de stratégies de revêtement de l'implant métallique pour améliorer l'intégration osseuse.

Cinématique du genou et cinétique d'activités impliquant une amplitude articulaire importante, en vue de la conception de meilleurs genoux artificiels

Urs Wyss, Université Queen's, Kingston, Ontario

Courriel : wyss@me.queensu.ca

Discussion de l'importance culturelle de l'amplitude articulaire dans la conception de l'arthroplastie du genou.

RÉSUMÉ DE LA DISCUSSION EN GROUPE

La discussion, résumée ci-dessous, a été centrée sur la nécessité de programmes de recherche portant sur le rôle de la biomécanique articulaire et de la charge dans la dégénérescence et la réparation des articulations.

- Il est important pour le traitement de restaurer le fonctionnement normal et l'amplitude articulaire.
- Nous devons étudier les échecs précoces d'implants. Pourquoi assistons-nous à des échecs catastrophiques?
- La mise en place de registres d'arthroplastie est importante afin d'être en mesure d'identifier les mauvais implants à un stade précoce et d'évaluer la réussite à long terme.
- Toutes les techniques abordées aujourd'hui ont leurs limites.
Où se situent les avancées?
Pouvons-nous systématiquement mesurer les charges *in vivo* afin de remédier aux limites des modèles actuels (p. ex. contact des cartilages)? L'imagerie peut être une possibilité si elle est combinée à des capteurs destinés à détecter les charges *in vivo*.
- Nous devons comprendre les réponses biologiques aux charges *in vivo* et la manière dont la maladie influence les charges et inversement.
- Il est important d'envisager une prévention de la maladie - médecine préventive, éducation, etc.
- La reconstruction du LCA est-elle efficace? Avons-nous besoin d'améliorer les techniques chirurgicales?
- Des implants articulaires doivent être mis au point pour les patients jeunes et actifs.

- Il est nécessaire de réaliser des études sur l'utilisation de prothèses à amplitude articulaire accrue.
- Nous devons augmenter les surfaces de contact au-delà de 120 degrés. Il est nécessaire de modifier la mécanique de l'implant pour accroître l'amplitude articulaire. Cet aspect est très important pour les consommateurs et il convient d'envisager des besoins différents selon l'appartenance ethnique.
- Nous avons discuté de la manière d'accélérer la cicatrisation osseuse afin d'améliorer la fixation de l'implant et de prolonger sa durée de vie.
- Des études sur la stimulation biologique sont nécessaires.
- La science des matériaux et les produits biologiques pourraient être utilisés pour améliorer le remodelage osseux.

BESOINS IDENTIFIÉS AU COURS DE LA SESSION

- Mettre au point de nouveaux moyens d'évaluation de la charge biomécanique *in vivo*.
- Déterminer le rôle de la cinématique et des muscles dans la fonction et la réparation articulaires.
- Intégrer des programmes de recherche utilisant différents critères d'évaluation de la fonction articulaire.

Session - Nouvelles avancées et technologies de réparation et de régénération tissulaires (i)

Le mouvement articulaire induit la lubrification dans les échafaudages ensemencés avec des chondrocytes : existe-t-il un lien entre mouvement articulaire et lubrification articulaire?

Mauro Alini, AO Research Institute, Davos, Suisse

Courriel : mauro.alini@aofoundation.org

Description des changements induits par la compression et le cisaillement par torsion dans l'expression des gènes associés aux articulations.

Application des N-acyl glucosamines à la restauration de la structure et de la fonction articulaires

Tassos Anastassiades, Université Queen's, Kingston, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : anastass@post.queensu.ca

Description d'une nouvelle approche de la mise au point de produits nutraceutiques à l'aide de dérivés glucosamines anti-inflammatoires et ostéoprotecteurs dans l'arthrite.

Échafaudage composite poreux destiné à l'administration de médicaments et de cellules en médecine orthopédique

Chiming Yang et Helen Burt, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : Non disponible

Description de l'élaboration de nouvelles méthodes biocompatibles d'encapsulation de médicament et de libération prolongée à partir d'échafaudages composites poreux faisant appel à la technologie de micro-ondes sous vide.

Biomatériaux hybrides pour la réparation du cartilage

Michael Buschmann, École Polytechnique, Montréal, Québec (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : michael.buschmann@polymtl.ca

Description de l'utilisation d'un échafaudage bioactif pour favoriser la réparation du cartilage.

LCA obtenu par génie tissulaire pour la réparation de l'articulation du genou

Diana Napa et Francine Goulet, CHA Hôpital de l'Enfant Jésus, Québec, Québec (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : Non disponible

Description de la mise au point d'un ligament et d'enthèses par génie tissulaire et démonstration de sa validation *in vitro* et *in vivo*.

Une approche naturelle de la régénération : mise au point d'un greffon de ligament croisé antérieur décellularisé

Paul Gratzner, Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse

Courriel : paul.gratzner@dal.ca

Description d'un greffon de ligament allogreffe, multi-axial, décellularisé et non immunogène.

Les substituts osseux et l'ancrage des tissus mous dans l'os

Marc Grynpas, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : grynpas@mshri.on.ca

Description de la mise au point de nouveaux substituts osseux destinés à améliorer l'ancrage des tissus mous dans l'os.

Les programmes de recherche biotechnologique de l'AO

Margarethe Hofmann, AO Foundation, Pully, Suisse

Courriel : margarethe.hofmann@bluewin.ch

Description des occasions de financement, des politiques et du positionnement de l'AO Foundation, installée en Suisse, en matière de biotechnologies.

Rev-ErbAa : le rôle d'un récepteur nucléaire orphelin dans la dégradation du cartilage et l'arthrose

Sanjay Kumar, GlaxoSmithKline, Collegeville, Pennsylvanie

Courriel : sanjay.2.kumar@gsk.com

Description de l'identification d'une nouvelle cible thérapeutique potentielle visant à maîtriser la dégradation du cartilage.

RÉSUMÉ DE LA DISCUSSION EN GROUPE

La discussion, résumée ci-dessous, a été centrée sur la réparation biologique des tissus articulaires.

- Une approche consiste à commencer avec un échafaudage *in vivo* et à observer quelles cellules le colonisent. Savons-nous quelles cellules doivent se développer dans les échafaudages? La position de l'implant dictera-t-elle le type de population de cellules qui migrera ou se développera *in situ*?
- Matériaux d'échafaudage – comment se dégradent-ils et quelle influence ces produits de dégradation ont-ils sur la régénération?
- L'allogreffe osseuse, autrement dit de l'os mort, pourrait être utilisé comme échafaudage naturel.
- Des méthodes sont nécessaires pour améliorer l'administration de peptides/protéines actives, de médicaments et de cellules, afin de favoriser la réparation naturelle et les processus de régénération des tissus.
- Il est nécessaire de s'efforcer de déterminer les matériaux appropriés pour améliorer les systèmes d'administration.
- Une possibilité consiste à mettre en place des échafaudages intra-articulaires de manière régulière, à quelques mois d'intervalle (plus sûr en administration locale).
- L'angiogenèse pourrait être un processus déterminant dans la réparation tissulaire et la régénération de certains tissus articulaires. Dans le domaine de la bio-ingénierie, il est donc indispensable de comprendre les facteurs qui limitent l'angiogenèse et comment il serait possible de favoriser celle-ci.
- Les connaissances sont très limitées en ce qui concerne l'interaction de l'angiogenèse, des cellules souches mésenchymateuses (CSM) et d'autres mécanismes biologiques et cellulaires de base. Il s'agit d'un système très complexe. Un financement de la recherche sur le long terme est nécessaire pour comprendre les influences et les interactions.
- Les produits orthobiologiques peuvent-ils être utilisés pour favoriser la formation osseuse dans le modèle de révision d'implant, lorsqu'une moindre qualité osseuse constitue un problème significatif?

- Nous devons exploiter les processus naturels de cicatrisation afin de comprendre et de réguler la réparation du cartilage. Une meilleure compréhension de la réponse inflammatoire naturelle et de la cicatrisation des lésions des tissus est importante pour la régénération ou la réparation.
- Nous pouvons affiner les formulations existantes et essayer d'associer un médicament au polymère qui convient.
- Les études nécessitent-elles un accès aux modèles animaux et aux médicaments appropriés?

Session - Nouvelles avancées et technologies de réparation et de régénération tissulaires (ii)

Vers la régénération cellulaire des disques intervertébraux

Chris Hunter, Université de Calgary, Calgary, Alberta

Courriel : chunter@ucalgary.ca

Description de méthodes permettant de convertir des cellules mésenchymateuses souches ou progénitrices en cellules discales.

Resurfaçage des anomalies focales du cartilage par le biais d'implants biphases dans un modèle ovin

Rita Kandel, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : rkandel@mtsinai.on.ca

Description de l'utilisation de structures biphases pour réparer les anomalies ostéochondrales focales dans un modèle ovin.

Expression de l'ostéopontine, minéralisation et ultrastructure aux sites d'insertion des ligaments articulaires

Marc McKee, Université McGill, Montréal, Québec (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : marc.mckee@mcgill.ca

Description d'études déterminant les mécanismes de base de la régulation de la biominéralisation.

Différenciation des cellules souches embryonnaires en ostéoblastes et chondrocytes

Derrick Rancourt, Université de Calgary, Calgary, Alberta

Courriel : rancourt@ucalgary.ca

Description de l'identification des conditions (bioréacteur) de la différenciation orientée des cellules souches embryonnaires en ostéoblastes et chondrocytes.

Description des mécanismes moléculaires régulant la chondrogenèse

*Michael Underhill, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique
(Chercheur du Réseau - RCA)*

Courriel : tunderhi@interchange.ubc.ca

Description de l'élaboration d'écrans fonctionnels destinés à caractériser la fonction des gènes dans la chondrogenèse.

Nouvelles méthodes de stimulation mécanique pour l'obtention de cartilage par génie tissulaire

Steve Waldman, Université Queen's, Kingston, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : waldman@me.queensu.ca

Description de nouvelles méthodes (par ex. par vibrations) visant à améliorer la formation du cartilage.

La voie de signalisation du FGFR3 dans le squelette de l'adulte

Janet Henderson, Université McGill, Montréal, Québec (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : janet.henderson@mcgill.ca

Description de l'importance du FGFR3 (récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 3) dans la santé articulaire et osseuse.

Réparation du cartilage : vers une approche facile, simple et d'un bon rapport coût-efficacité de la thérapie cellulaire

François Binette, DePuy Biologics, Raynham, Massachusetts

Courriel : fbinette@dpyus.jnj.com

Description d'une nouvelle méthode autologue par morcellement pour la réparation du cartilage.

La thérapie cellulaire pour la réparation du cartilage : ce que nous réserve l'avenir

Gloria Matthews, Genzyme, Cambridge, Massachusetts

Courriel : Non disponible

Description de méthodes cellulaires de réparation des anomalies du cartilage.

RÉSUMÉ DE LA DISCUSSION EN GROUPE

La discussion, résumée ci-dessous, a été centrée sur la nécessité, pour la recherche de base, de se pencher sur les problèmes fondamentaux.

- Qu'est-ce qu'une cellule souche mésenchymateuse et/ou progénitrice?
- Comment pouvons-nous obtenir de véritables CSM (actuellement, des CSM adhérentes)?
Une cellule souche est-elle une cellule adhérente?

- Comment pouvons-nous obtenir des chondrocytes stables à partir de CSM ou de cellules progénitrices mésenchymateuses (CPM)?
- Comment pouvons-nous distinguer les chondrocytes (articulaires) des cellules discales (cellules du noyau discal)?
- Comment pouvons-nous améliorer l'intégration du tissu nouvellement obtenu au tissu hôte?
- Il existe plusieurs sources à partir desquelles il est possible d'obtenir des CSM : laquelle est la meilleure? En quoi affecte-t-elle la formation tissulaire?
- Quelle est la source cellulaire qui convient à la régénération du cartilage? Les cellules souches, les cellules progénitrices, les cellules différenciées, les cellules allogéniques ou les cellules autogènes?
- L'utilisation de cellules souches humaines embryonnaires est encore lointaine – histocompatibilité, problèmes de réglementation, coûts prohibitifs.
- Tout ce qui devra être cultivé pendant une longue période sera difficilement commercialisé.
- La stratégie de DePuy résout le problème de la culture de longue durée, mais pas ceux liés au site donneur.
- Nous ignorons quel(s) facteur(s) de signalisation ou de croissance est(sont) important(s) pour la réparation du cartilage.
- L'inhibition de l'hypertrophie des chondrocytes constitue un objectif majeur de l'utilisation satisfaisante des cellules souches pour la réparation du cartilage. Elle est également importante pour les substituts osseux. Toutefois, les chondrocytes des zones articulaires profondes expriment du collagène de type X. Il s'agit donc d'une question complexe.
- Il est difficile de modéliser l'usure ou les lésions du cartilage d'épaisseur partielle.
- Qu'est-ce qu'un substitut osseux approprié pour la formation du cartilage *in vitro* ou *in vivo* et comment pouvons-nous optimiser l'ancrage du cartilage dans l'os?
- Il est important d'élaborer des méthodes biologiques de resurfaçage articulaire.
- Un os sain est nécessaire à la réparation.
- Le mieux est de copier le processus de réparation normal – pourquoi s'arrête-t-il? Quels sont les mécanismes de régulation normaux?
- Les enseignements tirés du développement et de la formation des articulations doivent trouver des applications dans la réparation et la régénération articulaires. Nous devons également comprendre la régulation de la maturation des chondrocytes. Une meilleure communication entre les biologistes du développement, les bio-ingénieurs et les cliniciens est nécessaire.
- Un système de criblage à haut rendement des molécules pro-chondrogéniques pourrait contribuer à favoriser la réparation du cartilage, mais nous devons savoir comment ils agissent.

- Des problèmes d'administration de médicaments demeurent, y compris la capacité à concentrer les effets des médicaments spécifiquement sur les cellules cibles. Les systèmes de libération intra-articulaires sont peut-être les plus adaptés, particulièrement pour les entités à petites molécules susceptibles de provoquer des effets secondaires.

BESOINS IDENTIFIÉS AU COURS DE LA SESSION

- Mise au point d'un dispositif fonctionnel de libération intra-articulaire de médicament (libération progressive).
- Élucidation du développement du cartilage articulaire et des mécanismes de régulation de la maturation des chondrocytes et application de ces connaissances à la réparation et/ou à la régénération du cartilage.
- Identification et description d'une ou plusieurs sources cellulaires pour la réparation et la régénération du cartilage.
- Identification de systèmes d'analyse à haut rendement pour l'identification des modulateurs chondrogéniques.
- Identification de méthode(s) optimales de génération de substituts biologiques pour une réparation efficace du cartilage.

Session - Méthodes d'évaluation des nouvelles technologies

Valeur prédictive des modèles animaux pour les stratégies reconstructives

Mark Hurtig, Université de Guelph, Guelph, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : mhurtig@uoguelph.ca

Description des défis posés par la sélection de modèles animaux qui reproduisent fidèlement la maladie humaine.

Test de micro et nano-indentation de la surface du cartilage articulaire

John Matyas, Université de Calgary, Calgary, Alberta (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : jmatyas@ucalgary.ca

Description de l'utilisation de la microscopie polarisante confocale et à force atomique pour évaluer la nano-indentation.

Un micro-système multi-capteur implantable destiné à des applications biotéléométriques

*Louis-François Tanguay et Mohammad Sawan, École Polytechnique, Montréal, Québec
(Chercheurs du Réseau – RCA)*

Courriel : Non disponible

Description de la mise au point de biocapteurs implantables miniaturisés pour la mesure des paramètres articulaires physiologiques.

Les articulations sont des organes : la restauration concerne-t-elle un tissu ou une articulation?

Nigel Shrive, Université de Calgary, Calgary, Alberta (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : shrive@ucalgary.ca

Description de l'adaptation d'un modèle ovin à la perturbation chirurgicale de la fonction articulaire.

Mise au point et validation d'un modèle de souris pour étudier la monoarthrite

Ian Welch, Université Western Ontario, London, Ontario

Courriel : iwelch@uwo.ca

Description de l'évaluation de diverses méthodes chirurgicales visant à induire de l'arthrite chez une souris et de la mise au point d'un modèle animal.

Des coupes transversales de ménisques montrent des distributions de contraintes non homogènes caractéristiques en compression axiale.

Oliver Kessler, Stryker SA, Thalwil, Suisse

Courriel : oliver.kessler@stryker.com

Description des variations des propriétés en compression du ménisque selon les différentes zones.

L'arthroplastie pour la colonne vertébrale : perspectives biotribologiques

Frank Chan, Medtronic Sofamor Danek, Memphis, Tennessee

Courriel : frank.chan@medtronic.com

Description de la comparaison de tests standardisés des propriétés d'usure des implants de disques intervertébraux.

RÉSUMÉ DE LA DISCUSSION EN GROUPE

La discussion, résumée ci-dessous, a été centrée sur les méthodes d'évaluation des nouveaux traitements.

- Élaboration de modèles animaux largement acceptés – si l'on compare la mécanique, la cellularité et la géométrie des tissus, aucun animal ne correspond exactement à l'homme. Nous devons faire correspondre la question au modèle. Fusionner les technologies, puis sélectionner et optimiser le modèle.
- Les modèles induits chirurgicalement tentent d'imiter l'arthrose induite par les lésions post-traumatiques. Ils ne sont pas identiques à l'arthrose primaire humaine.
- Les modèles d'impact offrent des avantages pour les personnes travaillant sur les traitements chondroprotecteurs. Les modèles d'impact fermés simulent le contact brutal du genou contre le tableau de bord et sont applicables aux petits et grands animaux.
- Nous devons nous tenir à l'écart des modèles d'instabilité sévère.
- Comment les avancées récentes de la microélectronique et des technologies des microsystèmes peuvent-elles permettre la surveillance *in situ* de l'arthrite et de la réparation articulaire (surveillance en temps réel *in situ*)?
- Les microsystèmes pourraient être utilisés dans les modèles animaux comme outil de surveillance du processus pathologique et des critères d'évaluation.
- Certains capteurs sont sujets à l'encrassement biologique et à une durée de vie limitée (p. ex. capteurs de pH, capteurs de biomolécules et de métabolites). Les capteurs de charge sont plus robustes.
- Mesures importantes : relâchement - température, vibration, pression, infection, pH ou acide lactique, O₂ ou NO, dégradation du collagène *in situ*.
- Nous devons élaborer des approches faisant appel au génie tissulaire pour les troubles spécifiques de la colonne vertébrale et des indications pour la technologie de stabilisation dynamique (y compris l'arthroplastie vertébrale).
- Quand utiliser l'arthroplastie?
- D'autres techniques chirurgicales telles que la chirurgie postérieure dynamique et la biomécanique vertébrale doivent faire l'objet d'études.
- Il est important de comprendre la pathogenèse des douleurs lombaires et de déterminer si elles sont liées à la dégénérescence du disque.
- Les problèmes concernant les segments intervertébraux adjacents liés à la chirurgie de fusion sont-ils de véritables problèmes cliniques?
- Il est nécessaire de définir des groupes cliniques de patients appropriés pour des techniques spécifiques de fusion chirurgicale.

BESOINS IDENTIFIÉS AU COURS DE LA SESSION

- Mise au point de modèles animaux appropriés destinés à l'étude et à l'évaluation de nouveaux traitements de la maladie et de la réparation articulaire.
- Prise en compte de la santé articulaire globale dans les décisions concernant les interventions.

Session - aspects cliniques de la bio-ingénierie

Microtexture des surfaces : un moyen d'un bon rapport coût-efficacité pour améliorer la fixation des implants sans ciment utilisés en remplacement d'une articulation touchée par l'arthrite

Adam Hacking, Université McGill, Montréal, Québec

Courriel : ahacking@yahoo.com

Description de l'importance de la topographie des surfaces pour l'intégration osseuse des implants métalliques.

Reconstruction d'une épaule assistée par ordinateur

James Johnson, Université Western Ontario, London, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : jajohnso@uwo.ca

Démonstration de l'amélioration de la précision du placement de l'implant grâce à la reconstruction assistée par ordinateur, dans le cadre du laboratoire.

Conception d'interventions d'arthroplastie à l'aide du génie tissulaire; de la réparation d'anomalies focales à l'arthroplastie totale – un objectif réaliste

Bob Pilliar, Université de Toronto, Toronto, Ontario (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : bob.pilliar@utoronto.ca

Discussion de la possibilité de mise au point d'un implant articulaire biologique.

Le rôle de l'ostéotomie dans la restauration de la fonction articulaire

David Wilson, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : dawilson@interchange.ubc.ca

Description de l'utilisation d'une analyse utilisant la technique dGEMRIC (IRM différée du cartilage, améliorée par Gadolinium) pour l'évaluation de la dégénérescence du cartilage mis en charge.

Le rôle de la modélisation par éléments finis dans la recherche biomécanique

Paul Zalzal, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario

Courriel : Non disponible

Description de l'utilisation de la modélisation par éléments finis (MEF) pour prédire la modification des contraintes sur les os, les articulations et les prothèses.

Arthroplastie de la hanche : avancées et limites

John Antoniou, Université McGill, Montréal, Québec (Chercheur du Réseau - RCA)

Courriel : janton@orl.mcgill.ca

Discussion des avantages et des inconvénients des implants alloplastiques de hanche.

Traitements cliniques Smith & Nephew – actuels, potentiels et futurs

Andrew Harrison, Smith & Nephew, Royaume-Uni

Courriel : Andrew.harrison@smith-nephew.com

Description de l'utilisation des ultrasons de faible intensité pour augmenter la chondrogenèse.

RÉSUMÉ DE LA DISCUSSION EN GROUPE

La discussion, résumée ci-dessous, a été centrée sur le délai important, généralement 10 à 20 ans, nécessaire à la compilation des études portant sur l'efficacité de l'arthroplastie.

- Existe-t-il des modèles animaux ou d'autres méthodes qui pourraient permettre d'évaluer plus rapidement le potentiel des technologies d'implants?
- La MEF peut être intéressante pour prédire les conceptions d'implants les moins satisfaisantes. Elle doit être présentée dans les centres d'enseignement (centres où le volume est important).
- L'IRM est incompatible avec le métal. Certaines techniques d'IRM émergentes peuvent permettre de détecter des anomalies précoces. Elles peuvent être utiles pour étudier les anomalies des implants.
- Il est nécessaire de mettre en place un registre central d'arthroplastie qui pourrait être financé par l'industrie et auquel tous les chirurgiens orthopédiques devraient obligatoirement contribuer.
- Il convient d'examiner l'évaluation de la fixation des implants par analyse radiostéréométrique (ARS) (comme dans le cas du registre suédois), parallèlement aux données cliniques.
- Une analyse indépendante des prothèses retirées doit être effectuée.
- En présence d'ostéoporose, les troubles musculo-squelettiques doivent faire l'objet d'une prise en charge. Il est nécessaire de connaître la qualité de l'os sous-jacent lors de l'utilisation de prothèses dans le traitement de l'arthrite.

BESOINS IDENTIFIÉS AU COURS DE LA SESSION

- Besoin urgent d'un registre national des arthroplasties.
- Il est nécessaire de sensibiliser les consommateurs afin d'accélérer la mise en place du registre.
- La réparation alloplastique et la réparation biologique doivent toutes deux être étudiées pour la restauration de la fonction articulaire.

ANNEXE B – OCCASIONS DE FINANCEMENT ACTUELLES

Réseau canadien de l'arthrite (www.arthritisnetwork.ca) : EIRS, PDS, PPG. Financement avec et sans fonds de contrepartie fournis, réservés aux Chercheurs du réseau.

Instituts de recherche en santé du Canada et Institut de l'appareil locomoteur et de l'arthrite (www.cihr.ca) : appels à demandes, subventions d'équipe, subventions d'équipe émergente, POP1, POP2 et en partenariat avec l'industrie (1:2, IRSC : Industrie). Financement avec et sans fonds de contrepartie fournis.

Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada

(www.nserc-crsng.gc.ca) :

(RDC, Projets stratégiques, réseau de recherche/stratégique). Financement avec et sans fonds de contrepartie fournis.

National Institutes of Health (www.nih.gov) et **National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin** (www.niams.nih.gov) : subventions de fonctionnement (R01, R03, R21 et appels à demandes). Financement sans fonds de contrepartie fourni; les chances de financement peuvent augmenter si un chercheur affilié aux États-Unis figure sur la liste en tant que CP adjoint. Possibilité de renforcer les interactions transfrontalières.

La Société d'arthrite (Canada) (www.arthritis.ca) : apporte un soutien sous forme de salaires et de subventions de fonctionnement – nouveau chercheur.

Arthritis Foundation (États-Unis) (www.arthritis.org) : occasions de financement limitées pour les chercheurs installés au Canada.

AO Foundation Biotech (www.aofoundation.org): soutient la recherche translationnelle et la recherche fondamentale.

Universités et institutions de recherche affiliées : certaines universités et institutions de recherche affiliées offrent un financement pour l'élaboration de prototypes et d'idées novatrices.

Les sociétés suivantes sont engagées dans la bio-ingénierie appliquée à l'arthrite et/ou à l'arthrose : Genzyme, DePuy, GlaxoSmithKline, Galapagos, Lilly, Merck, Novartis, Seikagaku Corporation, Pfizer, Takeda, Osiris Therapeutics et sanofi-aventis.

ANNEXE C – AUTRES SOURCES D'INFORMATION UTILES

Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (www.oarsi.org): source d'information utile pour les initiatives des NIH liées à l'arthrite.

International Cartilage Repair Society (ICRS) (www.cartilage.org)

American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) (www.asbmr.org): Liens et informations utiles sur le métabolisme osseux et minéral.

International Bone and Mineral Society (IBMS) (www.ibmsonline.org); Bonekey (www.bonekey-ibms.org) : liens et informations utiles sur les os, les minéraux, le cartilage et les dents.