



HAL
open science

Nanomédecine régénérative de l'articulation temporo-mandibulaire

Xavier van Bellinghen

► **To cite this version:**

Xavier van Bellinghen. Nanomédecine régénérative de l'articulation temporo-mandibulaire. Ingénierie biomédicale. Université de Strasbourg, 2019. Français. NNT : 2019STRAJ011 . tel-02329622

HAL Id: tel-02329622

<https://theses.hal.science/tel-02329622v1>

Submitted on 23 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

Unité de recherche INSERM UMR 1260 « Nanomédecine Régénérative »

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le **13 Mars 2019** par

Xavier Van Bellinghen

Pour obtenir le grade de **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité : **Sciences du Vivant / Nanomédecine Régénérative et Odontologie**

Nanomédecine régénérative de l'articulation temporo-mandibulaire

Directrice de Thèse

Mme Florence Fioretti

Maître de conférences, Université de Strasbourg

Praticien hospitalier, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Rapporteurs Externes

Mme Natalia de Isla

Maître de conférences, Université de Lorraine, Nancy

M. Xiong Wang

Professeur des Universités, Université de Lorraine, Nancy

Examineur Interne

M. Thierry Vandamme

Professeur des Universités, Université de Strasbourg

Remerciements

Je remercie de tout cœur le Professeur Thierry Vandamme pour l'honneur qu'il me fait de siéger dans ce jury et pour les aimables discussions que nous avons eues.

Je souhaite remercier en outre le Professeur Xiong Wang et le Docteur Nathalia de Isla de me faire l'honneur de siéger dans ce jury et la joie de revenir jusqu'à Strasbourg.

Mes remerciements les plus sincères vont Docteur Florence Fioretti, mon directeur de thèse. Si la patience et l'indulgence qu'elle m'a témoignées, m'ont touché, si son aide et ses conseils ont été indispensables, c'est surtout à son enthousiasme constant pour ce projet que je dois rendre hommage.

Ma reconnaissance et mon admiration sont acquises au Docteur Sabine Kuchler-Bopp, mon co-directeur de thèse. La richesse de sa démarche scientifique, sa maîtrise technique, et sa générosité se sont révélées exemplaires. Je te prie de croire, chère Sabine, à ma reconnaissance sincère pour toute l'aide apportée au fil de ces trois ans.

Le professeur Corinne Taddéi-Gross et le professeur Youssef Haikel m'ont vu éclore comme chirurgien-dentiste et m'ont, tous deux, suivi et soutenu dans mon parcours hospitalo-universitaire. Au fil de ces années, j'ai eu l'occasion d'apprécier tant leur maîtrise professionnelle dans les trois missions qui nous sont confiées, que leurs qualités humaines. Leur bienveillance à mon égard m'a marqué. Au-delà de la joie qu'ils me font d'accepter de participer à ce jury, je souhaite leur exprimer ici combien leur confiance me touche et m'honore.

Qu'il me soit permis d'exprimer avec force ma gratitude au Docteur Nadia Benkirane-Jessel pour son accueil au sein de son laboratoire, et pour les encouragements bienveillants et les conseils qu'elle n'a cessé de me prodiguer au fil de ce doctorat.

Le Docteur Camille Cayrel s'est également attiré toute ma reconnaissance, dans les deux sens de ce terme, au fil du travail qu'elle a partagé avec nous sur la régénération de l'articulation temporo-mandibulaire.

Un mot de gratitude à l'égard de Monsieur Hervé Gegout est incontournable, pour l'aide, la disponibilité et les conseils apportés dans le travail histologique.

A tous les membres du laboratoire - unité Inserm 1260, je souhaite adresser mes remerciements sincères. Les échanges, les conseils et les gestes simples assurant une ambiance conviviales ont, souvent sans le savoir, favorisé l'éclosion de ce travail.

Et au soutien inconditionnel assuré par un amour sans réserve. Merci Sonia.

Table des matières

TABLE DES MATIERES	4
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	9
I. ÉTAT DE L'ART	10
1 CARACTERISTIQUES ANATOMIQUES DES ATM.....	11
1.1 Définition.....	11
1.2 Structures squelettiques.....	11
1.2.1 Fosse temporale.....	11
1.2.2 Condyle mandibulaire.....	12
1.2.3 Disque articulaire.....	12
1.3 Insertions ligamentaires.....	14
1.4 Muscles.....	15
1.5 Innervation et vascularisation.....	15
2 CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES DES ATM.....	17
2.1 Cinématique articulaire.....	17
2.1.1 Positions de référence.....	17
2.1.1.1 Repos.....	17
2.1.1.2 Occlusion d'intercuspidie maximale.....	17
2.1.1.3 Relation centrée.....	17
2.1.2 Mouvements.....	17
2.1.2.1 Mouvements élémentaires.....	17
2.1.2.2 Mouvements fondamentaux.....	18
2.2 Propriétés mécaniques.....	19
2.2.1 Tension.....	19
2.2.2 Compression.....	19
3 CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES DES ATM.....	19
3.1 Condyle mandibulaire.....	19
3.2 Disque articulaire.....	20
4 DYSFONCTIONNEMENTS DE L'APPAREIL MANDUCATEUR.....	22
4.1 Définition.....	22
4.1.1 Prévalence.....	22
4.1.2 Signes et symptômes.....	22
4.1.3 Classification des DAM.....	23
5 TRAITEMENTS DES DYSFONCTIONNEMENTS DE L'ATM.....	24

5.1	<i>Traitements conventionnels</i>	24
5.1.1	Traitements non invasifs	25
5.1.2	Traitements mini-invasifs	25
5.1.3	Traitements invasifs.....	25
5.2	<i>Remplacement articulaire</i>	26
5.2.1	Stratégies implantaires.....	26
5.2.2	Implants alloplastiques	27
5.3	<i>Indications de régénération de l'ATM</i>	28
5.4	<i>Défi de régénération de l'ATM</i>	29
6	MEDECINE REGENERATIVE DE L'ATM.....	30
6.1	<i>Stratégies cellulaires</i>	30
6.1.1	Ensemencement.....	30
6.1.2	Cellules autologues	31
6.1.3	Cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BMSCs)	31
6.1.4	Cellules souches d'origine dentaire	32
6.1.5	Fibroblastes dermiques.....	32
6.1.6	Stratégie optimale	33
6.2	<i>Stratégies des "scaffolds"</i>	33
6.2.1	Pour la régénération du cartilage.....	33
6.2.1.1	Acide hyaluronique	33
6.2.1.2	Agarose	33
6.2.1.3	Alcool polyvinylique.....	33
6.2.1.4	Acide poly-l-lactique-coglycolique.....	34
6.2.2	Pour la régénération du fibrocartilage	34
6.2.3	Pour la régénération ostéochondrale.....	35
6.2.3.1	Collagènes.....	35
6.2.3.2	Gélatine.....	35
6.2.3.3	Fibrine.....	35
6.2.3.4	Nanofibres de polymères	35
6.2.3.5	Intérêts.....	36
6.3	<i>Stratégies de fonctionnalisation</i>	37
6.3.1	Molécules bioactives d'intérêt	37
6.3.1.1	IGF-1	37
6.3.1.2	TGF- β 1.....	37
6.3.1.3	bFGF.....	37
6.3.1.4	PDGF	38
6.3.1.5	Chondroïtinases.....	38
6.3.2	Systèmes d'administration de molécules actives.....	38
6.4	<i>Modèles animaux</i>	40
6.5	<i>Défi de la régénération ostéo-chondrale</i>	41
	II. OBJECTIFS DE LA THESE	43
	III. RESULTATS ET DISCUSSION	46

PARTIE 1.....	47
PARTIE 2.....	50
IV. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	52
VI. REFERENCES.....	56
V. ANNEXE	62
ARTICLE : TEMPOROMANDIBULAR JOINT REGENERATIVE MEDICINE.....	63
RESUME.....	64
ABSTRACT	65

Liste des abréviations

ADSC :	Cellule souche adipeuse
ATM / TMJ :	Articulation temporo-mandibulaire / Temporomandibular joint
bFGF :	Facteur de croissance des fibroblastes basique
BMP :	Bone morphoprotein
BMSC :	Cellule souche mésenchymateuse de la moelle osseuse
CTGF :	Facteur de croissance du tissu conjonctif
DAM :	Dysfonctionnements de l'appareil manducateur
DFPC :	Cellule progénitrice des follicules dentaires
DPSC :	Cellules souches mésenchymateuses de la pulpe dentaire
FDA :	Food and drug agency
GAG :	Glycosaminoglycane
HA :	Acide hyaluronique
HUCM :	Cellules souches mésenchymateuses dérivées du cordon ombilical humain/ human umbilical cord mesenchyme
IGF-1 :	Facteur de croissance analogue à l'insuline 1
MMP :	Métalloprotéinases matricielles
MSCs :	Cellules souches mésenchymateuses
PDLSC :	cellule souche du ligament parodontal
OIM :	Occlusion d'intercuspidation maximale
PCL :	Poly (ϵ -caprolactone)

PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes

PEG : Polyéthylène glycol

PGA : Acide polyglycolique

PGS : Polyglycérol sébacate

PLGA : Acide poly-l-lactique-coglycolique

PLLA : Acide poly-l-lactique

PVA : Alcool polyvinylique

SCAP : Cellule souche de la papille apicale

TGF- β 1 : Facteur de croissance transformant β 1

TIMP : Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases

UHMWPE : Polyéthylène à ultra-haut poids moléculaire

Liste des figures et tableaux

Figures :

Figure 1 : Os mandibulaire et processus condyalaire	12
Figure 2 : Variations régionales et dimensions approximatives du disque articulaire humain	13
Figure 3 : Coupe sagittale de l'ATM.....	14
Figure 4 : Organisation histologique de l'ATM murine.....	16
Figure 5 : Schéma de la composition des cinq compartiments de l'ATM à régénérer.	20
Figure 6 : Expression de différentes macromolécules conjonctives détectées par immunofluorescence au sein de l'ATM murine.....	21
Figure 7 : Remplacement articulaire total de l'ATM.....	27
Figure 8 : Observations d'implants nano-fibreux pro-régénératifs biomimétiques au microscope électronique à balayage (MEB)	36
Figure 9 : Anatomie approximative du disque articulaire chez cinq espèces différentes	40

Tableaux :

Tableau 1 : Dysfonctionnements articulaires de la classification des DAM selon le RDC/TDM	24
Tableau 2 : Récapitulatif des potentielles indications au traitement des DAM du <i>condyle mandibulaire</i> par ingénierie tissulaire	29
Tableau 3 : Récapitulatif des potentielles indications au traitement des DAM du <i>disque articulaire</i> par ingénierie tissulaire	29

I. État de l'art

1 Caractéristiques anatomiques des ATM

1.1 Définition

Les articulations temporo-mandibulaires sont des articulations paires et symétriques. Décrites comme diarthroses bi-condylaires, elles relient la mandibule (os impair) à la base du crâne, par l'intermédiaire de deux surfaces articulaires non congruentes. Elles sont les seules articulations mobiles du massif facial. Elles comprennent deux surfaces articulaires osseuses distinctes. Au niveau de l'os temporal, une surface articulaire fixe et concave, appelée la fosse mandibulaire, mise en relation avec une partie mobile et convexe mandibulaire, le processus condyalaire. Le fonctionnement stable de l'articulation est permis grâce à la présence d'un disque articulaire biconcave, la séparant en un compartiment supérieur, disco-temporal, et un compartiment inférieur, condylo-discal. Les deux articulations droite et gauche sont les seules du corps humain à fonctionner obligatoirement de façon couplée ; elles sont dépendantes l'une de l'autre. Ces articulations, les arcades dentaires et le système musculaire correspondant font partie de l'appareil manducateur et permettent les fonctions de préhension, de mastication, de déglutition et de phonation.

1.2 Structures squelettiques

1.2.1 Fosse temporale

La surface articulaire de l'os temporal appartient à la partie squameuse du temporal et se divise en deux parties. En avant, se situe le tubercule articulaire de l'os temporal, aussi appelé éminence articulaire. Il est formé par le processus transverse de l'os zygomatique, de forme cylindrique, convexe d'avant en arrière et concave transversalement. Il est entièrement recouvert de fibrocartilage.

Plus en arrière, se trouve la fosse glénoïde ou fosse mandibulaire. Elle fait partie de la portion horizontale de l'échelle de l'os temporal. Elle est creusée par une dépression elliptique, et concave vers le bas. Cette fosse est limitée en arrière par le méat acoustique externe, en avant par le tubercule articulaire, en dehors par la racine longitudinale du zygoma et en dedans par l'épine de l'os sphénoïde. La fosse mandibulaire est scindée en deux zones par la fissure pétro-tympano-squameuse, jadis appelée scissure de Glaser (1, 2). La zone la plus antérieure appartient à la partie squameuse du temporal et est recouverte d'un tissu articulaire fibreux, la portion postérieure tympanale, est, quant à elle, non articulaire (3, 4, 5).

1.2.2 *Condyle mandibulaire*

La tête du condyle ou processus condyalaire représente une éminence de forme ovoïde d'environ 2 cm par 1 cm, et répond au disque articulaire. Elle possède un pôle latéral et un pôle médial, séparés par une crête mousse. Le pôle antérieur de ce processus est recouvert de cartilage ; il est convexe vers le haut et l'avant, et fait face à l'éminence de l'os temporal. Le versant postérieur est plus vertical et constitue le prolongement du col du condyle. Dénué cartilage, il ne participe pas à la fonction. Le processus condyalaire surplombe le col et est orienté médialement par rapport à celui-ci, formant alors une échancrure sous-jacente, appelée fossette ptérygoïdienne (figure 1). C'est au niveau de cette fossette que s'insère le chef inférieur du muscle ptérygoïdien latéral (3, 4, 5).

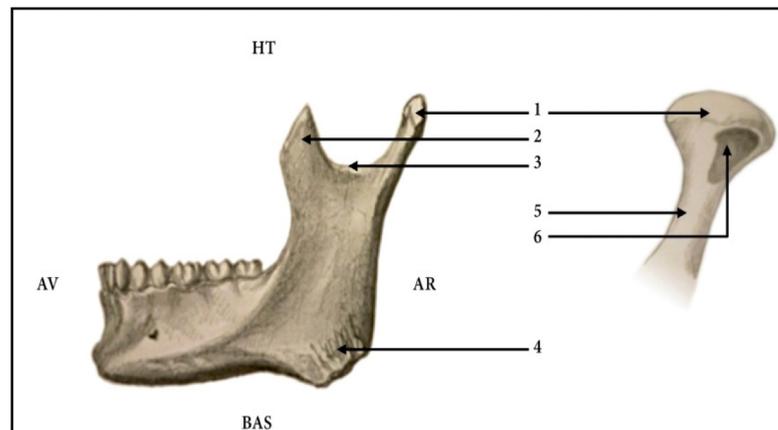


Figure 1 : Os mandibulaire et processus condyalaire

1. Processus condyalaire ; 2. Processus coronoïde ; 3. Incisure mandibulaire ; 4. Crêtes d'insertion du masséter et angle goniale ; 5. Col du processus condyalaire ; 6. Fossette ptérygoïdienne. (3)

1.2.3 *Disque articulaire*

Le disque articulaire est biconcave, de forme elliptique en vue supérieure. Il est plus long dans le sens médiolatéral (environ 19 mm) que dans le sens antéro-postérieur (environ 13 mm) et suit la forme du condyle mandibulaire. Trois zones y sont décrites : la zone antérieure, la zone intermédiaire et la zone postérieure. Dans le plan sagittal, les zones postérieure et antérieure sont plus épaisses que la zone intermédiaire. Celle-ci est la zone la plus mince (figure 2). Dans sa portion la plus fine, la zone intermédiaire avoisine le millimètre d'épaisseur, alors que la zone postérieure peut atteindre autour de 4 millimètres.

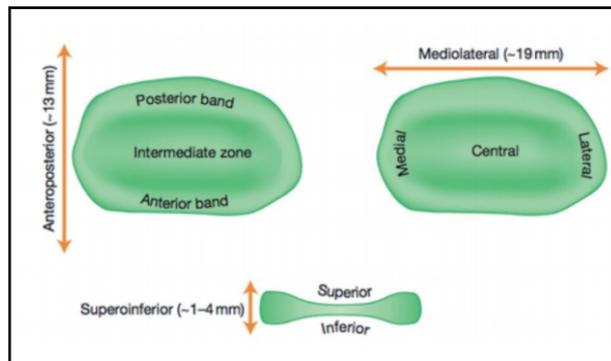


Figure 2 : Variations régionales et dimensions approximatives du disque articulaire humain (6)

Parmi ses rapports anatomiques, le disque est relié à la fosse glénoïde et au condyle par un ensemble de tissus fibreux et richement vascularisés, qui forment la capsule articulaire. En avant, les attaches du disque forment une zone tendineuse appelée lame prédiscale. Cette lame comprend une partie médiale, majoritaire, formée par les insertions du muscle ptérygoïdien latéral, et d'une partie latérale moins conséquente, représentée par des insertions des muscles temporal et masséter. En arrière du disque, se trouve la zone bilaminaire. Divisée en deux lames fibreuses, cette zone présente d'une part une lame supérieure qui relie le disque à la partie postéro-supérieure de la fosse mandibulaire de l'os temporal, et d'autre part, une lame inférieure qui le relie à la partie basse de la tête condyloïde.

L'espace formé entre les deux lames de la zone bilaminaire est appelée zone rétrodiscale, région vascularisée et innervée. Cet espace est fragile et est bien souvent le siège de perforations. Une membrane synoviale borde les surfaces articulaires, et tapisse la capsule.

Le liquide synovial baigne les espaces disco-temporal et condylo-discal (figure 3). Ce liquide lubrifie les surfaces, facilite les mouvements articulaires et permet de véhiculer les substrats métaboliques nécessaires aux tissus non vascularisés.

L'étage supérieur a en moyenne un volume de 1,2 millilitres et la partie condylo-discal, ne dispose que d'un volume de 0,9 millilitre (6,7).

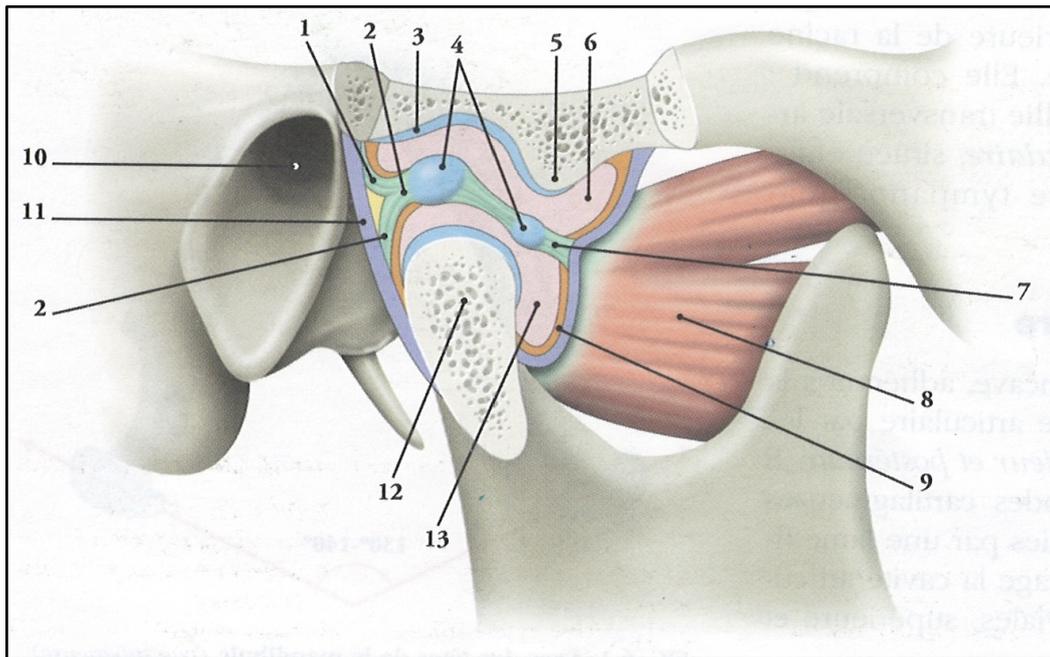


Figure 3 : Coupe sagittale de l'ATM

1. **Lame supérieure de la zone bilaminaire** ; 2. **Lame inférieure de la zone bilaminaire** ; 3. **Fosse mandibulaire** ; 4. **Parties antérieure et postérieure du disque articulaire** ; 5. **Tubercule articulaire du temporal** ; 6. **Cavité synoviale supérieure** ; 7. **Lame prédiscale** ; 8. **Muscle ptérygoïdien latéral** ; 9. **Capsule articulaire** ; 10. **Méat acoustique externe** ; 11. **Membrane fibreuse de la capsule** ; 12. **Tête condyloire** ; 13. **Cavité synoviale inférieure**. En jaune, apparaît la zone rétrodiscale. (Inspiré de Kamina P.) (8)

1.3 Insertions ligamentaires

Les ligaments se divisent en ligaments intrinsèques et extrinsèques.

D'une part, les ligaments intrinsèques sont de trois types : les ligaments discaux collatéraux, le ligament latéral et le ligament médial. Les ligaments discaux collatéraux sont peu extensibles. Le ligament latéral est puissant et recouvre la capsule articulaire en limitant le mouvement de la mandibule en latéralité, rétropulsion et abaissement. Il s'étend du tubercule zygomatique antérieur, jusqu'à la partie latérale du processus condyloire. De son côté, le ligament médial est moins résistant, faible et triangulaire. Il s'étend de la partie médiale de la cavité glénoïde, en passant par l'épine du sphénoïde et aboutit sur la partie médiale du processus condyloire.

D'autre part, les ligaments extrinsèques sont constitués du ligament stylo-mandibulaire, du ligament sphéno-mandibulaire, du ligament ou raphé ptérygo-mandibulaire, et du ligament

tympano-mandibulaire. Ils sont également appelés ligaments accessoires et interviennent peu dans la régulation des mouvements mandibulaires.

1.4 Muscles

Le système musculaire de la région temporo-mandibulaire est complexe, et comprend essentiellement 4 muscles, pairs et symétriques, le masséter, le temporal, le ptérygoïdien latéral, et le ptérygoïdien médial. Les muscles masséter et temporal se situent dans le plan superficiel. Les muscles ptérygoïdiens se situent, pour leur part, dans des plans plus profonds.

Le muscle masséter est un élévateur de la mandibule. Il est parallélique et s'étend de l'arcade zygomatique jusqu'à l'extrémité inférieure du ramus mandibulaire. Il est le plus puissant muscle du corps humain en rapport avec sa masse, d'où son importance dans les dysfonctionnements articulaires. Le muscle temporal est non seulement un élévateur mais encore un rétro-pulseur de la mandibule. Il est large, plat et radié, et occupe, en éventail, l'espace de la fosse temporale.

Le muscle ptérygoïdien médial est un élévateur, un propulseur et un diducteur de la mandibule. C'est un quadrilatère puissant qui s'étend de la lame médiale du processus ptérygoïde jusqu'à la face interne de l'angle goniale.

Le muscle ptérygoïdien latéral est un propulseur de la mandibule lorsqu'il se contracte de concert avec son controlatéral. Seul, il est diducteur. C'est un muscle court et épais, formé de deux chefs distincts, tendus entre la lame latérale du processus ptérygoïde d'un côté, et la lame prédiscale et le col du condyle d'un autre côté.

Il est également important de noter, plus à distance, l'existence des muscles abaisseurs de la mandibule. Selon leur position par rapport à l'os hyoïde, ces huit muscles se classent en deux groupes : les muscles sus-hyoïdiens et les muscles sous-hyoïdiens.

1.5 Innervation et vascularisation

L'innervation sensitive des ATM est sous la dépendance du nerf auriculo-temporal, une branche du nerf mandibulaire (V₃). L'innervation motrice des quatre muscles de la région temporo-mandibulaire est également assurée par le nerf mandibulaire. Ses rameaux permettront d'innover le muscle ptérygoïdien latéral et le muscle masséter (nerf massétérique), et le muscle temporal (nerfs temporaux profonds antérieur, moyen et postérieur). Le nerf mandibulaire donne également naissance à un tronc commun innervant des muscles ptérygoïdien médial, tenseur du voile du palais et tenseur du tympan. Les rapports étroits entre l'ATM et l'oreille,

ainsi que leurs domaines d'innervation permettent d'expliquer que lors d'un dysfonctionnement des ATM, une otalgie peut parfois être relevée.

La vascularisation des ATM est assurée par des artères collatérales des artères temporales superficielle et profonde, ainsi que par l'artère tympanique. Toutefois, le disque articulaire présente un caractère avasculaire; il n'y a d'apport vasculaire qu'à sa périphérie, dans la zone rétro-discale (figure 4).

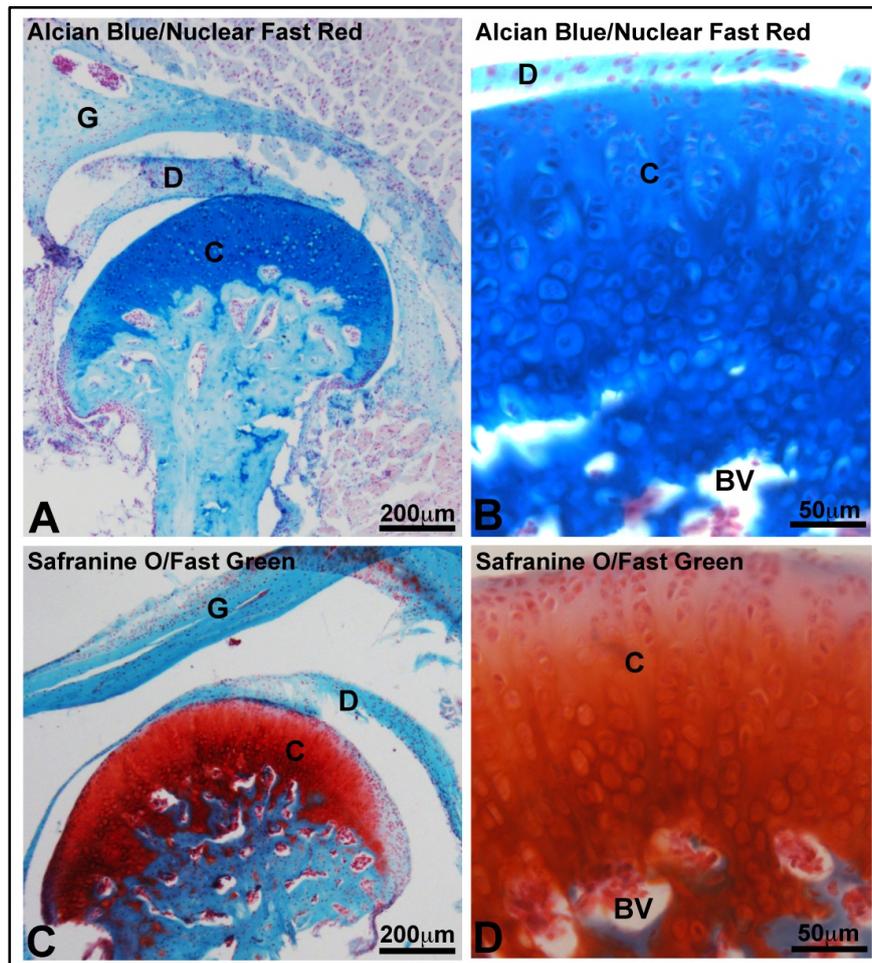


Figure 4 : Organisation histologique de l'ATM murine

L'ATM est une articulation entre la fosse glénoïde de l'os temporal (G) et du condyle mandibulaire (C). Le disque articulaire amortissant les contraintes mécaniques articulaires est fibrocartilagineux (D). Le condyle des ATM est constitué d'un cartilage articulaire spécifique et d'un os sous-jacent contenant des vaisseaux sanguins dans les espaces médullaires (BV). La coloration bleu alcian/fast red nucléaire révèle des mucopolysaccharides colorés en bleu (A, B) et la coloration Safranine O/Fast Green révèle les protéoglycanes cartilagineux en orange/rouge (C, D) qui soulignent l'interface ostéochondrale. Les zones vascularisées ne sont présentes qu'en périphérie de l'articulation ou au sein de la moelle osseuse ; le disque articulaire demeure avasculaire (A) (9).

2 Caractéristiques fonctionnelles des ATM

2.1 Cinématique articulaire

2.1.1 Positions de référence

2.1.1.1 Repos

Au repos, le disque est « moulé » sur le processus condyloïde et répond à la cavité glénoïde et au tubercule articulaire. Tous les muscles sont inactifs hormis leurs tonus. Il n'y a pas de contact dento-dentaire, et un équilibre musculaire est observé. Un espace libre inter-occlusal, appelé « espace libre d'inocclusion », persiste, de 1 à 3 millimètres. Cliniquement, cette position s'étudie en se référant soit à l'occlusion dentaire, soit à la position condyloïde.

2.1.1.2 Occlusion d'intercuspidie maximale

L'occlusion d'intercuspidie maximale (OIM) est définie par les contacts dento-dentaires occlusaux les plus nombreux, avec une répartition équilibrée des forces appliquées. Elle est en constant remaniement lors des dentitions mais également du fait des phénomènes d'usure, de pathologies ou de soins dentaires.

2.1.1.3 Relation centrée

Le collège national d'occlusodontie définit la relation centrée comme étant « la position condylienne de référence la plus haute, réalisant une coaptation bilatérale condylo-disco-temporale, simultanée et transversalement stabilisée, suggérée et obtenue par contrôle non forcé, répétitive dans un temps donné et pour une posture corporelle donnée et enregistrable à partir d'un mouvement de rotation mandibulaire sans contact dentaire » (10).

Il en ressort qu'il s'agit de la position la plus haute des condyles, et que cette position est considérée reproductible par le guidage du praticien.

2.1.2 Mouvements

2.1.2.1 Mouvements élémentaires

Les ATM permettent deux sortes de mouvements élémentaires : un mouvement de rotation ou un mouvement de translation. Pendant le mouvement de rotation, le condyle articulaire va tourner contre la face inférieure du disque articulaire. Il se produit dans le compartiment inférieur, condylo-discal. Durant le mouvement de translation, le condyle articulaire accompagné du disque articulaire va glisser contre la fosse glénoïde jusqu'à l'éminence articulaire. Il est effectué dans le compartiment supérieur, disco-temporal (11).

2.1.2.2 *Mouvements fondamentaux*

2.1.2.2.1 *Ouverture*

Facilité par la pesanteur, le mouvement d'ouverture buccale va être réalisé par l'action des muscles abaisseurs de la mandibule, et deux phases articulaires s'y distinguent.

Au sein du compartiment disco-temporal, se produit un mouvement de rotation pure du processus condyalaire autour de son axe transversal, sur une vingtaine de millimètres, limité par le ligament collatéral latéral. Dans une seconde phase, le processus condyalaire poursuit sa rotation tout en réalisant un mouvement de translation. La tête condyalaire glisse sur environ 12mm, en avant et vers le bas, se projetant en face du tubercule articulaire de l'os temporal. Cette translation se déroule dans le compartiment inférieur, disco-mandibulaire. Le trajet d'ouverture est physiologiquement rectiligne et sans déflexion.

2.1.2.2.2 *Fermeture*

Lors de la fermeture, se produisent les mouvements inverses à ceux décrits précédemment. La fermeture est assurée par l'action des muscles élévateurs de la mandibule.

2.1.2.2.3 *Propulsion et rétropulsion*

Le mouvement de propulsion conduit la mandibule vers l'avant, et nécessite un minimum d'ouverture buccale, afin de désengrener le complexe dento-dentaire. Il est permis par la contraction simultanée des muscles ptérygoïdiens latéraux. Le complexe condylo-discal va procéder à un mouvement de translation jusqu'à se projeter légèrement en avant du processus articulaire du temporal.

De manière similaire à la propulsion, le mouvement de rétropulsion nécessite un désengrènement des dents cuspidées et une ouverture orale minimale. Ce mouvement est possible notamment grâce l'action du faisceau postérieur du muscle temporal, mais il est limité car les processus condylo-discals butent rapidement en arrière contre la paroi antérieure du méat acoustique externe.

2.1.2.2.4 *Diduction et latéralité*

La diduction correspond à un mouvement pendant lequel la mandibule se retrouve projetée transversalement à droite ou à gauche. Il nécessite un minimum d'ouverture buccale. Du côté travaillant, il se produit une rotation du condyle mandibulaire, permis par la contraction des fibres postérieures du temporal et du muscle digastrique. Du côté non travaillant, une translation du condyle vers le bas et l'avant et le dedans est réalisée par l'action des muscles ptérygoïdiens latéral et médial, mais aussi des fibres antérieures du muscle temporal homolatéraux. Cette translation est effectuée dans une direction formant avec le plan sagittal un angle appelé, angle de Bennett (5, 12, 13).

2.2 Propriétés mécaniques

2.2.1 Tension

Par sa structure histologique et la répartition inhomogène des macromolécules et des fluides, l'articulation temporo-mandibulaire présente des propriétés viscoélastiques très variables selon ses régions. La résistance à la tension, au niveau du disque est plus importante au centre et dans le sens antéro-postérieur, que dans le sens médio-latéral. De même, dans le sens médio-latéral, différentes études ont prouvé qu'il était plus résistant dans les zones antérieures et postérieures que dans la zone intermédiaire. Cette résistance à la tension est liée à l'orientation des fibres de collagène, ainsi qu'aux fibrilles d'élastine. En conséquence, le disque se trouve être plus rigide et résistant dans le sens des fibres de collagène (14, 15).

2.2.2 Compression

Les études portant sur la compression sont controversées, mais elles promeuvent toutefois l'idée d'une résistance à la compression plus élevée au niveau du centre du disque articulaire. Elle a été évaluée jusqu'à 180 à 220 kg/cm². L'articulation temporo-mandibulaire présente une capacité d'adaptation dépendante de ses caractéristiques biochimiques et mécaniques ; cette capacité est propre à chaque individu (16). L'articulation temporo-mandibulaire se révèle être complexe, unique tant dans sa composition histologique que dans son fonctionnement. Si, dans une certaine mesure, elle possède une capacité d'adaptation, elle peut, dans certaines situations, voir cette capacité être dépassée, et laisser apparaître des dysfonctionnements au sein des composants musculo-articulaires de l'appareil manducateur.

3 Caractéristiques histologiques des ATM

3.1 Condyle mandibulaire

Il existe un débat permanent sur l'origine embryonnaire de la surface articulaire mandibulaire : blastemale pour les uns, périostée pour les autres. Chez l'homme, l'épaisseur du fibrocartilage de la tête du condyle mandibulaire peut atteindre au maximum 0,48 mm et est sujette aux variations dues à l'âge et aux conditions fonctionnelles. La plupart des articulations synoviales présentent des surfaces articulaires recouvertes de cartilage hyalin.

A contrario, les surfaces articulaires de l'ATM sont recouvertes d'une couche de tissu fibreux. Cette zone fibreuse contient du collagène de type I en abondance, tandis que le collagène de type II est peu présent. Sous cette zone fibreuse superficielle, est décrite une couche de

fibrocartilage qui peut être subdivisée schématiquement en zones proliférative et hypertrophique. La zone proliférative, tel un réservoir cellulaire, est riche en collagène de type I.

Dans les zones fibreuses et prolifératives, l'orientation des fibres de collagène s'est révélée anisotrope avec initiation de l'alignement antéro-postérieur des fibres. Un protéoglycane à base de chondroïtine sulfate ressemblant à du versican prédomine dans ces deux zones. La zone hypertrophique est riche en chondrocytes, en agrégane et en collagène de type II. Les types de collagène I et X sont également détectés. Le fibrocartilage condyalaire de l'ATM contient moins de glycosaminoglycanes (GAGs) que le cartilage articulaire hyalin (9) (Annexe 1) (figures 5 et 6).

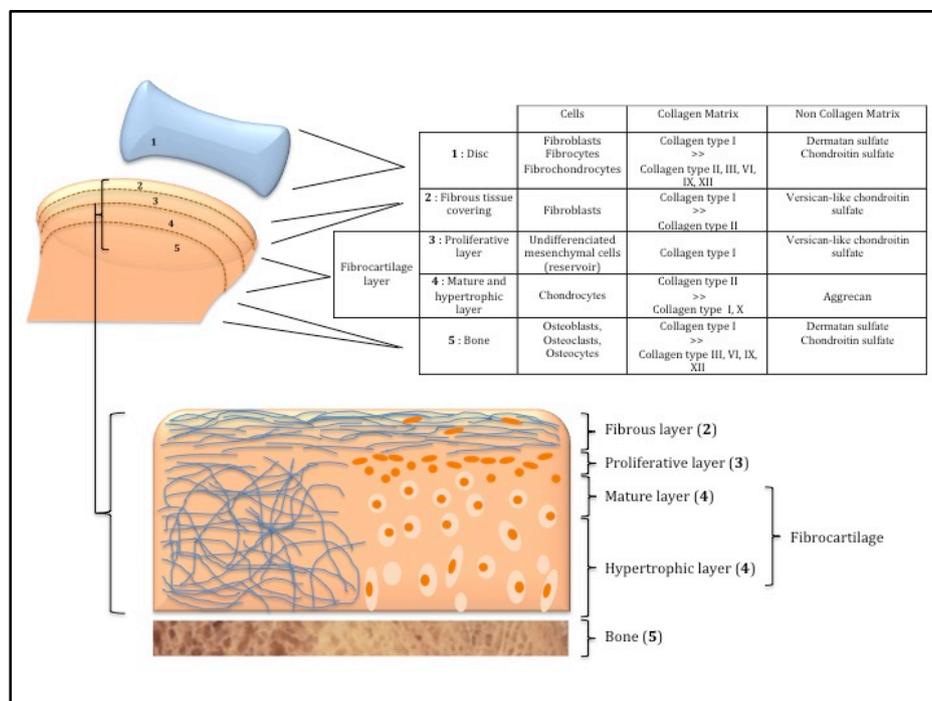


Figure 5 : Schéma de la composition des cinq compartiments de l'ATM à régénérer

La clé de la régénération de l'ATM réside dans un gradient moléculaire ostéochondral de fonctionnalisation, capable d'orchestrer la formation tridimensionnelle des différents tissus de l'articulation (9).

3.2 Disque articulaire

Uni au condyle et à l'os temporal par un tissu conjonctif fibreux, le disque articulaire mesure 14 millimètres antéro-postérieurs et 23 millimètres médio-latéralement chez l'homme. Sa périphérie est plus épaisse que le centre; en conséquence, sa forme est biconcave. Les populations de cellules présentes dans le disque articulaire diffèrent de celles du cartilage hyalin et sont hétérogènes : fibroblastes, fibrocytes et fibrochondrocytes. La périphérie et les attaches du disque sont bien vascularisées mais son cœur central est avasculaire.

Le collagène de type I prédomine mais d'autres collagènes sont présents : types II, III, VI, IX et XII. Les collagènes dans le disque sont principalement anisotropes. L'orientation des fibres est antéro-postérieure au centre et plus circonférentielle dans la région périphérique. Les propriétés mécaniques de traction du disque humain dans les directions antéropostérieure et médiolatérale reflètent cette anisotropie de la disposition des fibres de collagène. La particularité de ces fibres de collagène est de servir la structure et cette disposition peut améliorer les propriétés mécaniques du disque, en particulier sous tension.

Comparé au cartilage articulaire hyalin, le disque articulaire contient moins de glycosaminoglycanes (GAGs) : la fraction de GAGs varie de 1 à 10% en poids sec. Parmi eux, le dermatane sulfate et le chondroïtine sulfate sont les GAGs les plus abondants (9) (figures 5 et 6).

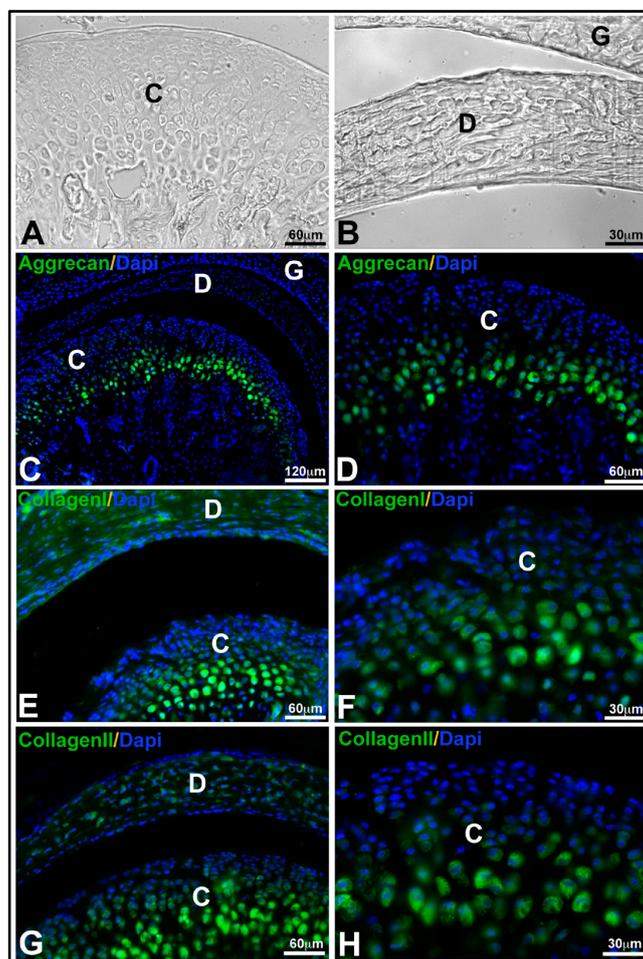


Figure 6 : Expression de différentes macromolécules conjonctives détectées par immunofluorescence au sein de l'ATM murine

L'ATM observée au microscope à contraste de phase (A,B), Aggrecans exprimés par les chondrocytes dans la couche hypertrophique du condyle mandibulaire (C,D), collagène de type I dans le disque et dans la couche de fibrocartilage du condyle mandibulaire (E,F) et collagène de type II dans la couche de fibrocartilage du condyle mandibulaire (G,H). Les noyaux ont été colorés par du 4',6-diamidino-2-phénylindole (DAPI). Condyle (C) ; disque (D); fosse glénoïde (G) (9).

4 Dysfonctionnements de l'appareil manducateur

4.1 Définition

Les pathologies intéressant l'appareil manducateur, et notamment ses articulations, ont fait l'objet de différentes terminologies. En 1970, Rozenzweig introduit le concept de SADAM (syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur) puis, en 1994, celui d'ADAM (algie et/ou dysfonctionnement de l'appareil manducateur).

Si les deux acronymes sont encore largement utilisés dans le milieu médical, c'est la locution de « dysfonctionnement de l'appareil manducateur » (DAM) qui a été retenue en français depuis 2001(15,17).

Cette dernière permet de tenir compte des anomalies anatomiques et fonctionnelles apparaissant au sein même de l'articulation temporo-mandibulaire mais également de ses différents éléments associés (18, 19, 20).

4.1.1 Prévalence

Différentes études épidémiologiques ont permis de montrer que plus de 50 % de la population présentent au moins un signe ou symptôme de DAM. Mais seulement 3 % de la population consultent pour traiter des tels dysfonctionnements articulaires.

Le premier motif de consultation est la douleur. La demande et le besoin de traitement apparaît faible par rapport à la prévalence des signes et symptômes de DAM. Parmi les douleurs musculo-squelettiques, les DAM en représentent la deuxième cause après les douleurs lombaires. La population touchée par les DAM est majoritairement féminine, jeunes entre 20 et 40 ans, et présente une tendance anxieuse.

4.1.2 Signes et symptômes

Les patients atteints de dysfonctions de l'appareil manducateur peuvent souffrir de signes et symptômes nombreux et variés. En 2004, Orthlieb les regroupe sous l'acronyme BAD, pour : Bruit, Algie, Dyskinésie (14).

Les bruits se caractérisent par des craquements, des crépitements, ou encore des claquements articulaires lors des mouvements mandibulaires. La dyskinésie se traduit par une déviation ou un ressaut de la mandibule lors des mouvements de fermeture ou d'ouverture buccale.

De plus, parmi ces signes et symptômes, peut être présente une limitation d'ouverture buccale d'origine musculaire ou articulaire. A cela, peuvent s'associer des douleurs, ainsi qu'une raideur au niveau de la nuque, et des maux de tête plus ou moins importants.

4.1.3 Classification des DAM

Afin de faciliter tant le diagnostic que la recherche clinique, de nombreuses classifications des DAM ont pu être proposées, en fonction des structures intéressées et du niveau de connaissances sur la pathologie.

Ces dernières années, deux classifications semblent être admises et obtenir tout l'intérêt du monde scientifique. Ce sont celles proposées par le Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Joint Disorders Validation Project (RDC/TMD) et l'American Association of Orofacial Pain (AAOP).

En 2013, l'«International Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Dysfunction Consortium Network» propose une nouvelle classification basée sur les deux citées précédemment. Elle correspond à la classification associée au «Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders» (DC /TMD) (tableau 1) (21).

Le but était de proposer une classification unique, reprenant les DAM les plus répandus mais également les moins courants. Un second objectif visait à obtenir un consensus de la communauté scientifique mais également de définir un système de diagnostic associé (22).

Articulation douloureuse
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Arthralgie ➤ Arthrite
Troubles articulaires
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Troubles du complexe condylo-discal : <ul style="list-style-type: none"> - Luxation réductible - Luxation irréductible ➤ Hypomobilité (autres que troubles au niveau du disque) : <ul style="list-style-type: none"> - Adhésions/Adhérence - Ankyloses fibreuse ou osseuse ➤ Hypermobilité : <ul style="list-style-type: none"> - Subluxations - Luxations
Pathologies articulaires
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pathologies articulaires dégénératives : <ul style="list-style-type: none"> - Ostéoarthrose - Ostéoarthrite ➤ Arthrite systémique (rhumatoïde) ➤ Lyse condyloaire / résorption condyloaire idiopathique ➤ Ostéochondrite dissecante ➤ Ostéonécrose ➤ Néoplasie : bénin/malin ➤ Chondroarthrose Synoviale
Fractures
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fracture fermée du condyle ➤ Fracture fermée sous condyloaire ➤ Fracture ouverte du condyle ➤ Fracture ouverte sous condyloaire
Troubles congénitaux ou de développement
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aplasie ➤ Hypoplasie ➤ Hyperplasie

Tableau 1 : Dysfonctionnements articulaires de la classification des DAM selon le RDC/TDM (22)

5 Traitements des dysfonctionnements de l'ATM

5.1 Traitements conventionnels

Une fois les principaux facteurs des troubles de l'ATM identifiés et éliminés, le traitement peut varier selon la gravité du dysfonctionnement : procédures non invasives, mini-invasives et

invasives. Cependant, une récupération permanente est rarement obtenue et, par conséquent, des traitements de suivi sont nécessaires.

5.1.1 Traitements non invasifs

L'orthodontie occlusale, la pharmacothérapie, les thérapies physiques et l'acupuncture sont les traitements non invasifs les plus courants. Bien que les orthodonties occlusales soient largement utilisées, leur efficacité reste controversée. Les médicaments non invasifs regroupent des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, des myorelaxants, des anxiolytiques et des opioïdes. De même, il n'y a pas de consensus concernant l'efficacité à long terme de tels médicaments oraux ou topiques (9).

5.1.2 Traitements mini-invasifs

Les traitements mini-invasifs peuvent cibler les muscles masticatoires extrinsèques ou l'ATM elle-même. Les muscles masticateurs (masséter, temporal et ptérygoïdien latéral) ont fait l'objet d'injection de toxine botulique de type A (Botox) pendant trente ans. Les résultats d'une revue de la littérature menée en utilisant le registre « Cochrane Controlled Trials » entre 1980 et 2012 suggèrent qu'il existe des preuves de niveau 1 soutenant l'efficacité du Botox dans le traitement des troubles de l'ATM.

Outre les traitements non-invasifs, les traitements les moins invasifs de l'ATM comprennent des injections intra-articulaires, l'arthrocentèse et l'arthroscopie. Les injections intra-articulaires de corticostéroïdes dans l'un ou les deux compartiments articulaires améliorent les symptômes de troubles de l'ATM. L'arthrocentèse est un lavage de l'espace supérieur de l'ATM par une solution saline. La pression générée par l'irrigation peut supprimer les adhérences. Certains auteurs ont proposé l'irrigation morphinique après arthrocentèse et l'efficacité à court et à long terme de ce traitement minimalement invasif est bien documentée.

La miniaturisation des endoscopes a permis l'arthroscopie de l'ATM. Elle fournit une visualisation et une manipulation adéquates de tissus pathologiques intra-articulaires. Les instruments de petit diamètre permettent aujourd'hui leur élimination directe avec un taux de réussite élevé (9).

5.1.3 Traitements invasifs

Le traitement invasif constitue la seule option pour les patients souffrant d'ankylose, de néoplasie, de dislocation et de troubles du développement. Elle consiste en une chirurgie

articulaire ouverte ; à savoir une arthrotomie qui vise à restaurer les tissus articulaires ou à remplacer complètement l'ATM par du matériel autogène ou alloplastique.

En ce qui concerne le traitement invasif du disque articulaire, son repositionnement chirurgical et l'ablation des tissus affectés présentent une efficacité à court terme. L'ablation chirurgicale de l'ensemble du disque articulaire délabré (dissectomie) est la plupart du temps prescrite. Bien que la dissectomie ait une efficacité significative à long terme, elle n'empêche pas l'ostéoarthrose.

Un remodelage inadéquat du condyle mandibulaire peut entraîner la destruction de sa surface articulaire ou la formation d'ostéophytes. De surcroît, il a également été démontré *in vivo* qu'un disque fonctionnel est crucial pour la régénération du condyle mandibulaire (9).

5.2 Remplacement articulaire

Dans les cas d'échecs multiples aux traitements cités précédemment, le dernier stade consiste au remplacement articulaire. Celui-ci peut être partiel, ou encore total, dans le cas où le condyle et la fosse articulaire sont tous deux remplacés. Dans certains cas, le remplacement articulaire demeure de fait la seule option (figure 7).

Il s'agit des ankyloses, des atteintes dégénératives sévères, des stades avancés de polyarthrite rhumatoïde, des antécédents d'échecs chirurgicaux, de l'absence de condyle, de tumeurs évoluant dans la région articulaire ou encore de traumatismes conduisant à la perte d'une partie des ATM.

5.2.1 Stratégies implantaires

Pour le remplacement total de l'articulation chirurgicale, les premières expériences de remplacement utilisant des implants alloplastiques ont montré une tendance à l'échec prématuré. Des réactions immunitaires subséquentes ont été déclenchées, entraînant des dommages articulaires catastrophiques. Ainsi, les stratégies de régénération de l'ATM ont été longtemps considérées avec prudence. À l'heure actuelle, la stratégie consensuelle semble recommander la reconstruction de l'articulation temporo-mandibulaire en utilisant des tissus autologues pour les jeunes patients, et le remplacement de l'articulation temporo-mandibulaire en utilisant des prothèses métalliques pour les adultes.

Pour des défauts condyliques importants, il peut être proposé une greffe costochondrale. Elle présente un avantage en termes d'immunogénicité, mais augmente le nombre de sites opératoires et l'intensité des douleurs post-opératoires. Par ailleurs, c'est une solution qui semble plus adaptée dans le cas de traumatismes que face à d'autres DAM (23).

La complexité des DAM, influe sur la difficulté de leur prise en charge. Si les propositions thérapeutiques disponibles actuellement permettent, dans une certaine mesure, de pallier aux cas cliniques les plus avancés, certains problèmes demeurent. En effet, si les techniques de greffes autogènes posent la question du nombre de sites opératoires et de la disponibilité de tissu sain, les greffes allogènes peuvent être à l'origine de réponses inflammatoires et de dégradations aléatoires.

Les nombreuses options proposées pour le remplacement du disque n'ont pas donné de résultats cliniques satisfaisants : implants synthétiques en téflon-proplast ou en silicone, cautérisation cartilagineuse, greffe dermique autologue, greffe cutanée de pleine épaisseur ou lambeau temporal pédiculé. A titre d'exemple, les implants discaux testés cliniquement n'ont pas fourni d'avantage significatif par rapport à la discectomie, à l'exception de la réduction du claquement (9).

5.2.2 Implants alloplastiques

Les stratégies alloplastiques classiques peuvent entraîner une altération des surfaces articulaires par érosion ou formation osseuse hétérotopique. Des prothèses tridimensionnelles sur mesure en deux parties ont été proposées. Elles comprennent un implant en polyéthylène à ultra-haut poids moléculaire (UHMWPE) pour le remplacement de la surface articulaire temporale (fosse mandibulaire). Ces prothèses semblent être actuellement la solution la plus satisfaisante pour le remplacement total de l'ATM (9).

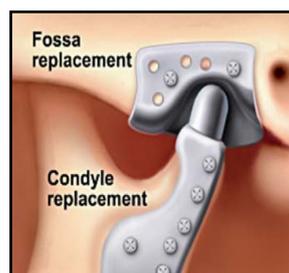


Figure 7 : Remplacement articulaire total de l'ATM (25)

De nos jours, il existe sur le marché, quatre types d'implants articulaires reconnus par la FDA (Food and Drug Administration) : 2 Christensen/TMJ Implants (Totaux ou partiels), Techmedica/ TMJ Concepts implant et Walter Lorenz/ Biomet Implant.

En général, les greffes alloplastiques présentent une durée de vie moyenne de 10-15ans, après quoi une seconde chirurgie est souvent nécessaire. L'indication de cette ré-intervention est souvent due à la présence de débris inflammatoires, d'une dégradation trop rapide ou d'une perte de l'implant. Le port de ces implants impose en général un suivi à long terme et des interventions sont à prévoir tout au long de la vie du patient (24).

Les limites des thérapeutiques actuelles pour le remplacement de l'ATM ont conduit à un intérêt accru pour les stratégies de régénération combinant des cellules, des "scaffolds" implantables et des molécules bioactives. Les progrès récents de la médecine régénératrice pour l'orthopédie peuvent contribuer à relever le défi de cette régénération complexe et spécifique.

5.3 Indications de régénération de l'ATM

A ce jour, il n'a pas été établi de réelles indications ou contre-indications aux traitements des pathologies de l'articulation temporo-mandibulaire par ingénierie tissulaire.

Pour pallier ce manque de littérature concernant le sujet, Salash et coll. ont rédigé en 2016 une étude recensant les potentielles indications et contre-indications de l'utilisation de l'ingénierie tissulaire dans le traitement et le remplacement des défauts au niveau de l'ATM (26). Ainsi, les auteurs ont pu proposer des indications potentielles pour la régénération par ingénierie tissulaire au niveau du condyle mais aussi à celui du disque (tableaux 2 et 3).

Cette étude a également mis en évidence un certain nombre de contre-indications potentielles, pouvant compromettre le bon pronostic d'un traitement de l'ATM par ingénierie tissulaire. Ce sont : les parafonctions non traitées, les infections persistantes, les maladies auto-immunes, l'ankylose, la présence d'un site inflammatoire, un nombre élevé d'antécédents chirurgicaux du site.

Indications	Conditions associées	Indications potentielles
<ul style="list-style-type: none"> •Traumatisme •Pathologie de l'ATM de développement ou acquise chez des patient dont le squelette est immature •Hyperplasie et hypertrophie condyalaire •Hypersensibilité au métal 	<ul style="list-style-type: none"> •Mauvaise cicatrisation d'un traumatisme primaire •Microsomie hémifaciale •Syndrome de Treacher-Collins •Tumeurs ou néoplasmes 	<ul style="list-style-type: none"> •Défauts locaux •Ankylose suite à un traumatisme •Ostéoarthrose •Antécédent d'un échec d'une greffe implantaire

Tableau 2 : Récapitulatif des potentielles indications au traitement des DAM du *condyle mandibulaire* par ingénierie tissulaire (26)

Indications	Conditions associées	Indications potentielles
<ul style="list-style-type: none"> •Traumatisme •Stade III et IV de Wilkes •En complément d'un condyle restauré par bioingénierie 	<ul style="list-style-type: none"> •Résorption condyalaire idiopathique •Arthrose 	<ul style="list-style-type: none"> •Perforations discales

Tableau 3 : Récapitulatif des potentielles indications au traitement des DAM du *disque articulaire* par ingénierie tissulaire (26)

5.4 Défi de régénération de l'ATM

Répondre aux exigences anatomiques, structurelles et fonctionnelles de la régénération de l'ATM se révèle très ambitieux. Des stratégies et des biomatériaux innovants sont absolument essentiels car l'ATM peut être considérée comme l'une des structures les plus difficiles à régénérer. Cette articulation est une zone anatomique si étroite et si dense que l'accès chirurgical est difficile. Sa vascularisation et, par conséquent, sa capacité de guérison très restreintes ne facilitent pas les stratégies régénératives.

Les propriétés mécaniques et structurelles (tridimensionnelles) de l'implant du condyle mandibulaire doivent correspondre à celui du condyle anatomique pour des applications cliniques humaines. De plus, les implants régénérant les condyles mandibulaires doivent avoir un potentiel de remodelage rapide et adéquat, permettant aux patients de retrouver leurs fonctions orales.

Sur le plan histologique, le cartilage de l'ATM diffère beaucoup des autres cartilages articulaires hyalins. Ainsi, régénérer ce cartilage articulaire unique avec sa structure complexe et son organisation représente un défi en soi. La régénération de l'ATM implique d'être capable de concevoir un implant condyalaire mandibulaire avec son cartilage unique et son os sous-jacent dans une seule construction ostéochondrale.

L'un des défis de la régénération de l'ATM vise à favoriser une synthèse matricielle et une maturation tissulaire des cellules chondrogéniques et ostéogéniques dans un "scaffold" appropriés contenant des molécules actives capables d'orchestrer séparément ostéogenèse et chondrogenèse.

Le succès de la stratégie régénérative des ATM est mesuré non seulement par le rétablissement de la fonction, mais également par la prévention à long terme des adhérences, ossifiées ou fibreuses, qui représentent les principales complications des implantations. Ainsi, les molécules actives pro-régénératives au sein des implants pro-régénératifs de l'ATM doivent pouvoir empêcher toute ossification et toute adhésion inadéquate (9).

6 Médecine régénérative de l'ATM

6.1 Stratégies cellulaires

6.1.1 *Ensemencement*

Deux méthodes sont possibles dans l'ingénierie du cartilage et des os : {1} l'ingénierie tissulaire *in situ*, qui consiste en l'incorporation d'une matrice de "scaffold" acellulaire attirant des cellules locales (orientation de cellule) guidant le processus de régénération; {2} l'ensemencement *ex vivo* de cellules sur le "scaffold", qui fournit suffisamment de cellules compétentes pour orchestrer le mécanisme de régénération. La deuxième stratégie semble meilleure pour la régénération des ATM en raison de ses capacités d'autoréparation limitées et de la régénération rapide attendue. Quelle que soit l'origine de la cellule, les ultrasons pulsés de faible intensité

sur le condyle mandibulaire améliorent sa régénération. De la même manière, la culture dans des flacons rotatifs augmente la production matricielle de cellules de disque articulaire par rapport aux conditions statiques (9).

6.1.2 Cellules autologues

Les cellules autogènes sont une source de cellules idéale pour la régénération des tissus. Ensemencés sur des "scaffolds" de PGA, les fibrochondrocytes du condyle mandibulaire présentaient des capacités de régénération plus faibles que les chondrocytes de l'articulation de la cheville. Ils ont notamment produit moins de GAGs et de collagènes. De la même manière, comparées aux chondrocytes costaux, les cellules discales des ATM ont des qualités biochimiques inférieures et produisent donc moins de GAGs et de collagènes. Ces capacités limitées des fibrochondrocytes de l'ATM et le fait qu'il serait très difficile d'avoir suffisamment de cellules compétentes provenant de l'ATM malade, ont conduit à trouver une autre source de cellules compétentes.

Pour régénérer le cartilage condyloaire des ATM, des chondrocytes costaux primaires ou des cellules cartilagineuses hyalines de tous les cartilages du corps peuvent être utilisés. Les cellules souches de la capsule synoviale entourant l'articulation peuvent être extraites pour générer un nouveau cartilage, mais leurs propriétés sont réduites par rapport aux autres cellules souches. Des cellules souches de type mésenchymateux dérivées du cordon ombilical humain (HUCM) sont également proposées pour la régénération des ATM. Comparés aux fibrochondrocytes du condyle mandibulaire, elles ont favorisé la formation de collagènes de types I et II, de GAGs et la colonisation cellulaire dans les "scaffolds" de PGA (9).

6.1.3 Cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BMSCs)

Les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BMSCs) fournissent un taux élevé de croissance et de division cellulaire. Leur avantage réside dans le volume important de cellules disponibles et dans les nombreuses possibilités de différenciation. A ce titre, elles peuvent favoriser la régénération osseuse et cartilagineuse de l'ATM. En revanche, elles présentent l'inconvénient de tendre à l'ossification endochondrale.

Les cellules souches adipeuses (ADSCs) pourraient constituer une source potentielle de cellules pour l'ingénierie des ATM. Ce sont des cellules souches mésenchymateuses multipotentes qui présentent une différenciation en plusieurs lignées. Ces cellules souches peuvent être facilement

obtenues quelle que soit la quantité requise. Le site d'implantation des ATM ayant une faible vascularisation, la capacité des ADSC à subir un environnement pauvre en oxygène est très intéressante. Elles peuvent reproduire l'environnement matriciel extracellulaire du site d'implantation, avec les différents types de collagènes (9).

6.1.4 Cellules souches d'origine dentaire

Différentes cellules souches dérivées de dents sont également des cellules potentiellement compétentes pour la régénération des ATM.

Les cellules souches du ligament parodontal (PDLSC) et les cellules souches de la papille apicale (SCAP), similaires aux cellules souches mésenchymateuses (MSC), peuvent se différencier en chondrocytes et ostéoblastes. Les cellules progénitrices des follicules dentaires (DFPC), qui sont des cellules souches de follicules dentaires impliquées dans les phases précoces de formation des dents, peuvent également se différencier en chondrocytes et en ostéoblastes.

Les cellules souches mésenchymateuses de la pulpe dentaire (DPSC) sont connues pour se différencier en différents types, telles que les ostéoblastes et les cellules chondrogéniques. Elles sont particulièrement adaptées à la régénération des tissus minéralisés. Leur multipotence, leur taux de prolifération et leur disponibilité semblent meilleurs que ceux des BMSC.

La capacité de différenciation ostéogénique des DPSC est bien documentée. Ces dernières et les éponges de collagène ont montré d'excellents résultats au sein des défauts mandibulaires humains. Par ailleurs, dans un modèle de défauts osseux alvéolaires chez le lapin, une expression élevée de BMP-2 par les DPSC ainsi qu'une formation importante d'os a été démontrée. Or, cette expression élevée de BMP-2 est la clé de la différenciation des DPSC. La simple immobilisation des DPSC dans les "scaffolds" active leur différenciation ostéogénique (9).

6.1.5 Fibroblastes dermiques

Pour la régénération du fibrocartilage discal, les fibroblastes dermiques sont prometteurs. Facilement disponibles, ces cellules autologues ensemencées en quantité et traitées avec IGF-1 présentaient un potentiel chondrogénique élevé. Pour la régénération du disque, la densité d'ensemencement doit être soigneusement contrôlée afin de ne pas diminuer les propriétés biomécaniques. L'augmentation du nombre de cellules jusqu'à $1,2 \times 10^8$ cellules/ml de volume

de "scaffold" a amélioré le dépôt fibrocartilagineux mais modifié les propriétés mécaniques. La densité de semis la plus basse qui favorise les propriétés fonctionnelles proches des conditions *in vivo*, doit être identifiée pour chaque source de cellules afin de régénérer le disque articulaire (9).

6.1.6 Stratégie optimale

Les cellules souches capables de subir une différenciation à la fois chondrogénique et ostéogénique sont cruciales pour la régénération de l'ATM. La meilleure stratégie devrait être d'utiliser un type de cellules souches unique capable de soutenir une régénération ostéochondrale biphasique d'un "scaffold" unique; une telle régénération devrait être orchestrée par des molécules actives pro-chondrogéniques et pro-ostéogéniques.

6.2 Stratégies des "scaffolds"

6.2.1 Pour la régénération du cartilage

6.2.1.1 Acide hyaluronique

Abondant dans les matrices cartilagineuses, l'acide hyaluronique (HA) est un polysaccharide qui constitue un microenvironnement chondrogénique idéal, parfait pour la régénération du cartilage. Les hydrogels d'HA favorisent la différenciation des cellules souches en chondrocytes et leur synthèse de matrice cartilagineuse, et soutiennent un niveau d'expression de la protéine chondrogénique nécessaire à la régénération du cartilage. L'incorporation d'autres molécules améliore les propriétés mécaniques des "scaffolds" en HA pour favoriser la régénération du tissu cartilagineux (9).

6.2.1.2 Agarose

L'agarose est un polysaccharide extrait d'algues, utilisé comme agar pour la culture cellulaire. Son avantage réside dans sa rigidité adaptable qui permet une modification aisée des caractéristiques mécaniques du "scaffold". Les "scaffolds" en agarose favorisent la différenciation de différentes cellules souches, telles que les MSC et les ADSC, en chondrocytes (9).

6.2.1.3 Alcool polyvinylique

L'alcool polyvinylique (PVA) est un polymère hydrophile qui convient également très bien à la régénération du cartilage en raison de sa forte teneur en eau et de ses propriétés élastiques. Sa capacité à favoriser la réparation du cartilage articulaire est bien documentée. Les modifications des paramètres dans la synthèse d'hydrogel de PVA permettent une résistance à la traction et

un module d'élasticité appropriés pour soutenir la régénération du cartilage. Les "scaffolds" en PVA conservent suffisamment longtemps leurs propriétés chondrogéniques et mécaniques *in vivo*. En effet, le taux de dégradation du PVA est suffisamment bas pour donner le temps au cartilage de se régénérer (9).

6.2.1.4 Acide poly-l-lactique-coglycolique

L'acide poly-l-lactique-coglycolique (PLGA) est un polymère synthétique approuvé par la FDA pour les applications cliniques et qui présente un grand intérêt pour la régénération du cartilage. La polyvalence de sa structure permet également une modulation des propriétés mécaniques du "scaffold". Ce dernier favorise la colonisation et la différenciation des MSC *in vivo*. Le PLGA interagit positivement avec les chondrocytes et les autres cellules résidentes du disque articulaire pour se régénérer. Néanmoins, il n'interagit pas bien avec les collagènes natifs du disque articulaire. L'incorporation d'autres polymères dans les "scaffolds" de PLGA améliore leur capacité de chondrogenèse et réduit le processus de dégénérescence (9).

6.2.2 Pour la régénération du fibrocartilage

Pour la régénération spécifique du disque articulaire, divers "scaffolds" ont démontré leur efficacité *in vitro* et *in vivo*. Un "scaffold" aporeux de poly(glycérol sébacate) (PGS), un élastomère, a été utilisé pour la régénération du disque articulaire. Les "scaffolds" PGS se sont révélés favorables à la culture de fibrochondrocytes de chèvre et donc à la régénération du disque articulaire (9).

L'acide poly-glycolique (PGA) est un polyester biodégradable. Un disque d'ingénierie a été proposé, fabriqué à partir de cellules incluses dans un "scaffold" en mailles PGA. Les "scaffolds" de PGA ont montré leur capacité à supporter la culture de cellules souches issues de cordon ombilical humain, leur différenciation et leur expansion chondrogéniques.

L'acide poly-l-lactique (PLLA) est intéressant pour son faible taux de dégradation. Les "scaffolds" de PLLA ensemencés avec des cellules d'ATM porcines et traités avec du TGF β -1 améliorent les propriétés mécaniques et présentaient des dépôts de collagène et de GAGs plus élevés que les "scaffolds" de PGA (9).

Un "scaffold" mixte constitué de monofilaments de polytétrafluoroéthylène, de monofilaments de PLA, de monofilaments de polyamide et d'os naturel s'est avéré supporter la culture et l'expansion de cellules discales porcines et humaines. Une matrice régénérative acellulaire, constituée d'une matrice extracellulaire dérivée de porc, a été étudiée pour la reconstruction

d'un disque d'ATM. L'implantation de ce "scaffold" après six mois, a montré des résultats intéressants (9).

6.2.3 Pour la régénération ostéochondrale

6.2.3.1 Collagènes

Les collagènes sont des polymères naturels très utiles pour la régénération ostéochondrale et pour la reconstruction totale du disque de l'ATM. Les collagènes peuvent être utilisés sous forme de gel; ce qui leur permet d'être injectés dans l'espace étroit de l'ATM. La rigidité de ce matériau doit être suffisamment faible pour permettre une injection intra-articulaire et suffisamment importante pour permettre l'adhésion et la prolifération des cellules. A cette fin, les "scaffolds" composites incorporant des collagènes optimisent les propriétés mécaniques des implants régénératifs ostéochondraux.

Un "scaffold" de collagène associé à des GAGs a augmenté la différenciation chondrogénique des cellules souches mésenchymateuses chez le rat. Des "scaffolds" de collagène comprenant de l'hydroxyapatite et du plasma riche en plaquettes, ont favorisé la régénération de condyles entiers de l'ATM chez les enfants et les adolescents souffrant d'ankylose de cette articulation. D'autres investigations cliniques sont toutefois nécessaires pour en démontrer l'efficacité à long terme (9).

6.2.3.2 Gélatine

Issue de la lyse du collagène, la gélatine convient également à la régénération ostéochondrale. En effet, l'environnement extracellulaire en gélatine est favorable à l'adhésion et à la colonisation des chondrocytes. Les "scaffolds" en gélatine contenant du chitosane ont ainsi montré leur capacité à supporter la différenciation chondrogénique *in vitro* et *in vivo*.

6.2.3.3 Fibrine

La fibrine présente un grand intérêt pour la régénération ostéochondrale. La plupart des études portent sur des "scaffolds" de fibrine pour la culture et la différenciation de cellules souches. Les "scaffolds" à base de fibrine fonctionnalisés avec des molécules actives adéquates permettent la différenciation des cellules souches mésenchymateuses pour la régénération du cartilage ou de l'os (9).

6.2.3.4 Nanofibres de polymères

Les nanofibres constituent des matrices extracellulaires biomimétiques pro-régénératrices très intéressantes pour la régénération tissulaire. La technique d' "electrospinning" permet d'obtenir différentes matrices en polymères synthétiques et naturels dont le diamètre des nanofibres est

proche de la taille des nanofibres de collagène (50–500 nm). Le réseau de nanofibres "electrospinnées" ainsi que les micropores formés (de moins de 100 μm de diamètre) imitent la structure de la matrice de tissu conjonctif. Le poly (ϵ -caprolactone) (PCL) est un polymère synthétique biodégradable, approuvé par la FDA pour des applications cliniques et les matrices électrolytiques de PCL montrent des résultats favorables pour la régénération ostéochondrale (figure 8) (9).

6.2.3.5 Intérêts

Ces "scaffolds", capables de supporter à la fois la régénération du cartilage et de l'os, sont cruciaux pour la régénération articulaire. Ils donnent l'occasion d'élaborer une construction ostéochondrale dans le même "scaffold", c'est-à-dire un "scaffold" unique mais néanmoins biphasique en raison de sa fonctionnalisation.

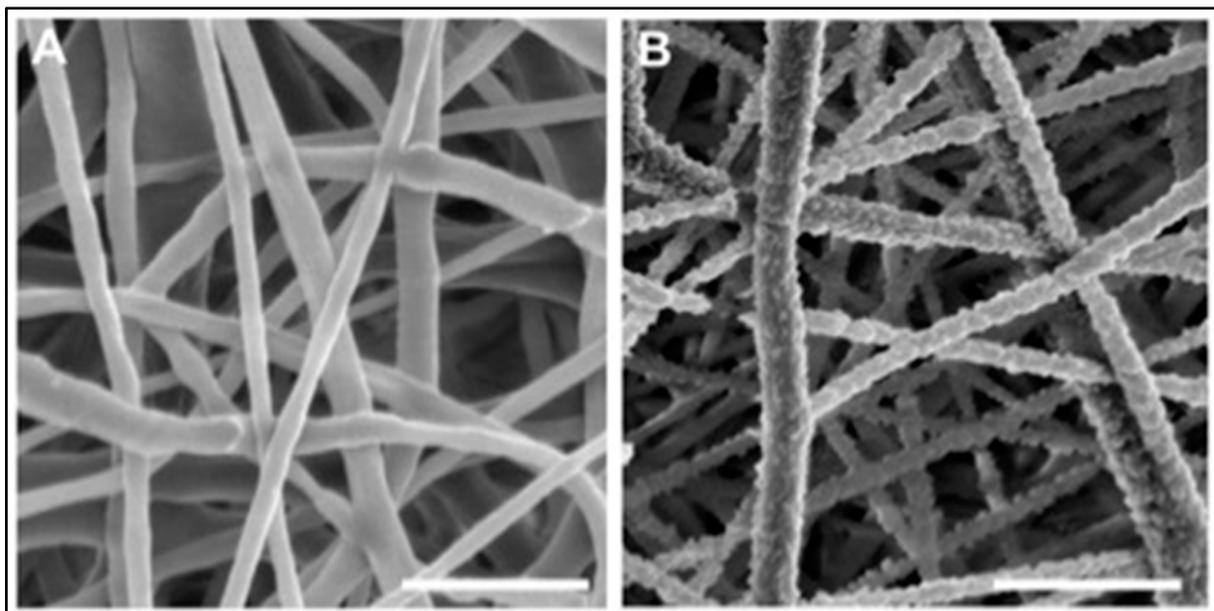


Figure 8 : Observations d'implants nano-fibreux pro-régénératifs biomimétiques au microscope électronique à balayage (MEB)

Implant de poly(ϵ -caprolactone) avec un réseau de nanofibres "electrospinnées", mimant le modèle d'une matrice de tissu conjonctif (A); implant de poly(ϵ -caprolactone) fonctionnalisé avec des réservoirs de facteur de croissance (BMP-2) sur la surface des nanofibres (B). Barre d'échelle : 3 μm . (9)

6.3 Stratégies de fonctionnalisation

6.3.1 Molécules bioactives d'intérêt

Les facteurs de croissance aident la régénération des tissus à différents niveaux. Ils peuvent favoriser la différenciation et la prolifération des cellules. Ils peuvent soutenir la synthèse de la matrice extracellulaire et sa minéralisation. Ils peuvent également moduler biologiquement la régénération afin de s'auto-limiter et d'empêcher l'ossification et l'adhérence fibreuse.

Les trois facteurs de croissance clés pour la régénération des ATM sont le facteur de croissance des fibroblastes basique (bFGF), le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) et le facteur de croissance transformant $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Ils sont capables de maintenir un tissu imitant un disque en culture et d'induire la différenciation des BMSC en fibroblastes, en synthétisant une matrice discale de collagène de type I et de glycosaminoglycanes (GAGs) (9).

6.3.1.1 IGF-1

L'effet d'IGF-1 sur la stimulation de la chondrogenèse est bien documenté *in vitro* et *in vivo*. En particulier, il augmente les teneurs en GAG et en collagène du cartilage artificiel. Les fibrochondrocytes du condyle mandibulaire sont moins sensibles à l'IGF-1 que les chondrocytes hyalins (9).

6.3.1.2 TGF- $\beta 1$

Le TGF- $\beta 1$ présente certains effets positifs sur la prolifération cellulaire et sur la production de matrice extracellulaire dans des implants de disque d'ATM. Il induit une augmentation significative de la fraction totale de collagène et de dépôts de matrice dans le cartilage artificiel. TGF- $\beta 1$ et IGF-1 favorisent la prolifération cellulaire et la sécrétion de collagène de type I et de GAGs *in vitro* sur un condyle mandibulaire modifié. TGF- $\beta 1$ a augmenté la synthèse du collagène, le module de Young et la rigidité en compression dans des co-cultures de chondrocytes et de fibrochondrocytes articulaires (9).

6.3.1.3 bFGF

L'effet stimulant du bFGF sur la prolifération cellulaire et la production de collagène est bien connu. La synthèse de GAGs est également considérablement stimulée par le bFGF. Ce dernier et l'IGF-1 favorisent de manière synergique la prolifération des cellules discales par rapport à la synthèse de la matrice discale articulaire. En culture bidimensionnelle, un apport de 10ng/ml de bFGF a augmenté la prolifération de fibrochondrocytes du condyle mandibulaire davantage qu'un apport de 10ng/ml de TGF- $\beta 1$ et d'IGF-1 (9).

6.3.1.4 PDGF

Le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) augmente de manière significative le taux de prolifération des cellules dérivées du disque de l'ATM, la synthèse du collagène et de l'acide hyaluronique dans un disque articulaire modifié. Il régule à la hausse les niveaux d'ARN des collagènes de type I et II, des métalloprotéinases matricielles (MMP) et de leurs inhibiteurs tissulaires spécifiques (TIMP). Le PDGF augmente également de manière significative la synthèse des GAGs (9).

6.3.1.5 Chondroïtinases

La chondroïtinase ABC est une enzyme intervenant dans la lyse des GAGs. Il a été montré que lorsque cette enzyme était ajoutée en milieu de culture, cela permettait d'augmenter les propriétés mécaniques de tension du tissu formé. Néanmoins, l'utilisation de cette molécule n'en est qu'à ses débuts en matière d'ingénierie tissulaire (27).

La surexpression de certains facteurs de croissance intéressants pour la régénération tissulaire, a été mise en évidence dans les tumeurs malignes. Le débat sur leur capacité oncogénique persiste encore dans leur emploi clinique pour la régénération tissulaire de la région buccale et maxillo-faciale. Enfin, le système d'administration du médicament de la molécule active prend une dimension primordiale.

6.3.2 *Systèmes d'administration de molécules actives*

Diverses technologies permettant d'incorporer des facteurs de croissance dans des "scaffolds" sont possibles. La libération des facteurs de croissance doit correspondre au taux de guérison et de régénération. La distribution de molécules actives incorporées dans le "scaffold" est optimale. L'immersion de celui-ci dans une solution de facteurs de croissance permet une libération rapide en distribution aléatoire. La liaison covalente des facteurs de croissance au "scaffold" améliore, quant à elle, le contrôle de la libération des molécules.

La fonctionnalisation peut également être réalisée par thérapie génique. Le transfert de gènes peut également être effectué par transduction, virale ou non. Pour la régénération tissulaire, la méthode la plus appropriée pour le transfert de gènes utilise des rétrovirus, des adénovirus ou des virus adéno-associés. Ces fonctionnalisations sont optimisées grâce aux nanotechnologies. Les nanotechnologies pourraient relever le défi de la régénération de l'ATM. Construire des systèmes d'administration de médicaments à l'échelle nanométrique augmente la qualité du ciblage et le contrôle de la distribution des molécules actives. Cela permet de réduire leur

quantité, donc leurs effets secondaires et leur coût. La concentration de différentes molécules actives permise par les nanotechnologies est également très avantageuse pour l'orchestration de différentes étapes de la régénération des ATM et pour l'action synergique de facteurs de croissance.

La nanofonctionnalisation de "scaffolds" nanofibreux est possible par différentes techniques : traitement au plasma ou traitement chimique par voie humide, polymérisation par greffe de surface et "electrospinning" coaxial. La technique coaxiale consiste à incorporer des molécules actives dans la solution de polymère à "electrospinner" et à les encapsuler dans les nanofibres pour une action retardée. L' "electrospinning" peut être associé à l'électropulvérisation afin de fonctionnaliser les nanofibres lors de leur production.

La stratégie de fonctionnalisation des nanofibres par les nanoréservoirs de BMP-2 ou de BMP-7 est très efficace pour la régénération osseuse. Cette stratégie permet également la différenciation des MSC et accélère la régénération tissulaire *in vivo*. De plus, la co-fonctionnalisation permise par les nanoréservoirs sur les nanofibres peut favoriser la régénération mais également la normalisation de l'inflammation au site d'implantation (figure 8B) (9).

Les méthodes d'administration intra-articulaire de médicaments appliquées à l'ATM semblent très intéressantes pour les stratégies de régénération. Les avantages des méthodes actuelles d'injection intra-articulaire sont controversés. Certains rapports alarmants décrivant des complications post-injection ont découragé leur utilisation pour l'ATM. Le risque de complications est corrélé au nombre d'injections et peut être réduit en augmentant la demi-vie du médicament et en favorisant la libération lente des médicaments intra-articulaires. Les hydrogels, les microparticules de polymères et les liposomes sont des systèmes appropriés d'administration de molécules actives. Ils amoindrissent la dégradation rapide et la clairance de ces molécules injectées et évitent ainsi les injections fréquentes et les concentrations élevées. L'administration intra-articulaire de médicaments peut être adaptée pour modifier l'environnement de l'articulation avant l'implantation ou pour administrer des molécules pro-régénératives de manière contrôlée. Elle évite la libération systémique de médicaments, les effets ectopiques et autres complications. Les microparticules de PLGA se sont révélées biocompatibles et adaptées à la délivrance intra-articulaire dans l'ATM chez le rat et peuvent donc soutenir des stratégies de régénération. La libération contrôlée d'ARNsi anti-

inflammatoires à partir de microparticules biodégradables de PLGA a été proposée pour une administration intra-articulaire dans l'ATM (9).

6.4 Modèles animaux

Almarza et coll. déplorent en 2017 le manque d'études *in vivo* portant sur la sûreté et l'efficacité de la médecine régénérative au niveau de l'ATM; les auteurs incriminent l'absence d'un modèle animal établi (28). Le plus souvent, les recherches portant sur l'ATM et sur ses mécanismes physiopathologiques ont été menées sur des animaux de petites tailles, comme les rongeurs : les lapins, les rats, les souris. Néanmoins pour étudier et suivre les traitements de médecine régénérative au niveau de l'ATM des modèles animaux plus grands ont dû être utilisés (figure 9).

Le modèle porcin est le plus couramment cité. En effet, celui-ci présente une anatomie articulaire de l'ATM, un régime alimentaire et une physiologie comparables à ceux de l'Homme. Toutefois, son ATM demeure difficile d'accès d'un point de vue chirurgical car l'arcade zygomatique de cette espèce est très développée et fait obstacle à l'expérimentateur. Le cochon nain présente un plus grand intérêt; en effet, son arcade zygomatique est moins développée, mais sa disponibilité est moindre. Cette espèce est beaucoup plus rare que le cochon « fermier » conventionnel.

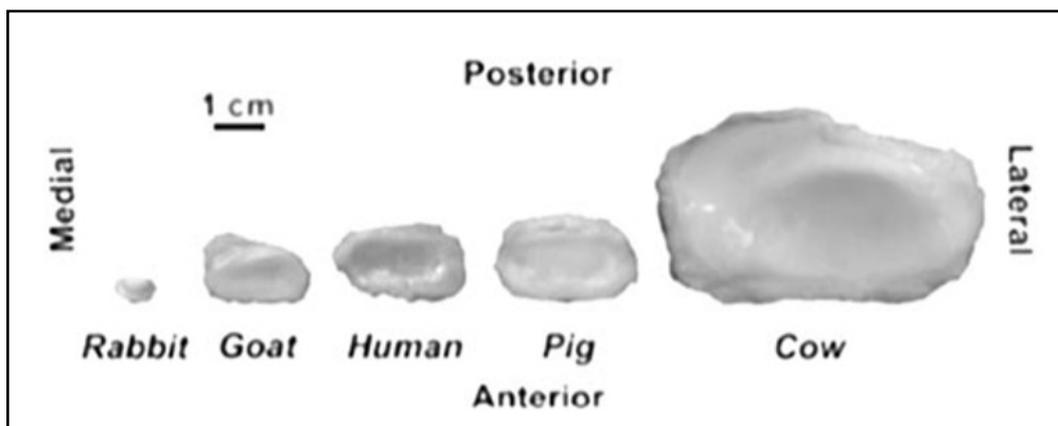


Figure 9 : Anatomie approximative du disque articulaire chez cinq espèces différentes (28)

La chèvre et le mouton, aux anatomies plutôt similaires, présentent des ATM facilement accessibles chirurgicalement. Cependant, ces deux espèces ont un régime herbivore; ce qui va de pair avec un fonctionnement de l'articulation majoritairement en translation latérale.

Le chien peut également représenter un modèle alternatif, mais ce dernier présente un disque articulaire plus fin que l'être humain et ne fonctionne qu'en rotation au vu de son régime carnassier (28, 29,30).

Si l'essentiel des expériences ont été menées sur des rongeurs, le cochon nain demeure le modèle animal optimal, à la réserve près de sa disponibilité. Ce dernier présente une anatomie, un régime alimentaire et un fonctionnement similaire à ceux de l'être humain et il est relativement facilement exploitable en matière de recherche. La chèvre et le mouton constituent des alternatives acceptables. A défaut, le chien peut s'y substituer en dernier recours.

6.5 Défi de la régénération ostéo-chondrale

La régénération des os et du cartilage se produit dans des conditions de compétition très différentes. Construire un implant ostéochondral biphasique est donc un défi. Les approches idéales pour la régénération des ATM sont un "scaffold" unique fonctionnalisé par un gradient moléculaire ostéochondral et une population unique de cellules souches associée à des techniques d'ingénierie tissulaire rapides et synchronisées. Comprendre les interactions moléculaires entre les cellules de l'interface ostéochondrale est crucial pour la conception d'implants ostéochondraux innovants.

Dans de grands défauts ostéochondraux de condyles de chèvre, les implants composites de PLGAensemencés avec des BMSC modifiées par la protéine apparentée à la protéine 1 (NRP1), ont permis de régénérer les tissus osseux et cartilagineux après implantation. Le fibrocartilage a été régénéré six semaines après implantation et le cartilage articulaire natif de l'os sous-chondral après 24 semaines (9).

Des résultats prometteurs en matière de régénération du tissu condyle mandibulaire ont été obtenus après implantation sous-cutanée chez des souris athymiques avec des "scaffolds" de PGA et de PLAensemencés d'ostéoblastes de veau et de chondrocytes. L'analyse après 12 semaines d'implantation a mis en évidence la forme condylienne de l'os néoformé et la formation de cartilage hyalin à la surface articulaire.

Des gels de collagène hyperhydratés ensemencés avec des MSC pré-conditionnées dans deux milieux différents ont été proposés avec un milieu ostéogène et un milieu chondrogénique à chaque extrémité. Après sept jours de culture *in vitro*, des zones distinctes ressemblant à de l'os et à du cartilage ont été observées, et correspondaient à une structure primordiale ostéochondrale (9).

La même stratégie basée sur des gradients moléculaires au sein des "scaffolds", a été proposée avec les microsphères de PLGA : les implants ont été fonctionnalisés avec du TGF- β 1 à l'extrémité cartilagineuse et de la BMP-2 à l'extrémité osseuse. Un tissu ostéochondral a été néoformé après six semaines d'implantation dans des défauts du condyle mandibulaire de lapins. Un implant à compartiment hybride a été proposé avec un hydrogel alginate/HA stimulant le cartilage et, avec une membrane de collagène nanofibreuse activant les os à l'autre extrémité. Ce "scaffold" biphasique a favorisé la différenciation ostéogénique et chondrogénique *in vitro* d'une même population de cellules souches (MSC). Un gradient de minéralisation du cartilage et une «colle» naturelle à l'interface ostéochondrale ont ainsi été obtenus *in vitro* (9).

II. Objectifs de la thèse

Réussir la régénération anatomique, structurale et fonctionnelle de l'ATM est un véritable challenge. Cette zone anatomique très étroite et dense avec un accès chirurgical limité, est très peu vascularisée et présente donc des capacités de cicatrisation réduites limitant le pronostic de régénération.

De même, les implants condyliques mandibulaires doivent avoir des propriétés mécaniques et structurales (tridimensionnelles) qui permettent les applications cliniques chez l'Homme. Le remodelage suivant leur implantation doit être rapide et approprié pour permettre le rétablissement rapide des fonctions orales.

Un autre enjeu de cette régénération complexe est de prévenir sur le long-terme les ossifications et les adhésions fibreuses qui sont des complications principales rencontrées après les interventions de remplacement du condyle mandibulaire.

Enfin, la régénération du condyle mandibulaire nécessite de régénérer son cartilage et son os sous-jacent. Il faut pouvoir promouvoir la synthèse matricielle et la maturation tissulaire des cellules chondrogéniques séparément de celles des cellules osseuses dans des "scaffolds" contenant des molécules actives qui orchestrent séparément l'ostéogenèse et la chondrogenèse.

Les nombreux défis de cette régénération complexe de l'ATM pourraient être relevés grâce aux nanotechnologies. En effet, la structuration de biomatériaux à l'échelle nanométrique permet d'augmenter la qualité de ciblage et du contrôle de la cinétique de distribution des molécules actives, de diminuer leur quantité et donc leurs effets secondaires et leur coût.

Elles permettent également une concentration de différentes molécules actives sur une petite unité de surface. De même, les « scaffolds » faits de nanofibres constituent des matrices extracellulaires biomimétiques pro-régénératives d'intérêt.

Ce projet de thèse se situe dans le domaine de la nanomédecine régénérative ostéo-articulaire. Il vise au développement de stratégies d'implants nanostructurés, permettant de régénérer le cartilage et l'os du condyle mandibulaire.

Le premier objectif a été de développer des implants innovants pro-régénératifs du cartilage capables d'optimiser la différenciation chondrogénique de cellules souches mésenchymateuses humaines. Notre stratégie pour cette optimisation de la différenciation chondrogénique a été de combiner des nanoréservoirs de facteurs de croissance (TGF- β 3) et une nouvelle matrice de collagène de type II qui n'est pas d'origine mammifère mais dérivée de la méduse.

Le deuxième objectif a été de développer des implants nanofibreux et microporeux innovants capables d'optimiser la régénération osseuse quelle que soit la qualité du site osseux d'implantation. Notre stratégie pour cette optimisation de la régénération osseuse a été de bi-fonctionnaliser une matrice biomimétique nanofibreuse et microporeuse par des nanoréservoirs contenant à la fois un facteur de croissance ostéoconducteur (BMP-2) et une molécule anti-inflammatoire (Ibuprofène).

III. Résultats et discussion

PARTIE 1

Implants de collagène de type II fonctionnalisés avec des nano-réservoirs de TGF- β 3 pour la régénération cartilagineuse: Etude *in vitro* sur des CSM humaines

Van Bellinghen X.*; Pugliano M.*; Schwinté P.; Benkirane-Jessel N. and Keller L. Combined Jellyfish Collagen Type II, Human Stem Cells and TGF- β 3 as a Therapeutic Implant for Cartilage Repair. *Journal of Stem Cell Research and Therapy*. 2017, 7(4): 382-390

** Ces auteurs ont contribué de façon égale à ce travail.*

Implants de collagène de type II fonctionnalisés avec des nano-réservoirs de TGF- β 3 pour la régénération cartilagineuse : Étude *in vitro* sur des MSC humaines

Le cartilage du condyle mandibulaire possède une matrice extracellulaire composée de collagène de type II. Une matrice de collagène de type II est nécessaire à la différenciation chondrogénique des cellules souches. Du collagène de type II est utilisé en chirurgie orthopédique pour les lésions du cartilage, mais il s'agit le plus souvent d'un collagène d'origine mammifère (source bovine ou porcine), dont l'utilisation présente différentes limites et des risques inflammatoires et infectieux (les agents pathogènes non conventionnels). Une nouvelle source de collagène de type II non mammifère, dérivée de la méduse *Rhizostoma pulmo*, vient cependant d'émerger et pourrait pallier ces limites.

Une étude *in vitro* a été menée pour développer un implant nanostructuré pro-régénératif du cartilage sur des cellules souches mésenchymateuses humaines (hMSC). Les nanoréservoirs de TGF- β 3 au sein de cette nouvelle matrice de collagène de type II de méduse ont montrés leur capacité chondrogénique. Ils ont permis une colonisation et une différenciation cellulaire ainsi qu'une maturation matricielle favorable à la régénération cartilagineuse.

Dans un premier temps, une membrane de collagène a été formée par lyophilisation et réticulation du collagène II issu de la solution Jellagen®, puis rendue bioactive par formation de nanoréservoirs de TGF- β 3 à sa surface. Des cellules souches mésenchymateuses (MSC) humaines ont alors étéensemencées sur les modèles d'implants fonctionnalisés ou non par le TGF- β 3, puis cultivées en milieu de différenciation chondrogénique durant 21 jours. La mesure de l'activité métabolique des cellules, réalisée tout au long de la période de culture, a montré que le modèle d'implant collagénique actif est biocompatible avec les MSC humaines.

De plus, l'analyse de l'effet de la fonctionnalisation par le TGF- β 3, sur la différenciation chondrogénique des MSC humaines, par immunofluorescence indirecte et RT-qPCR après 14 et 21 jours de culture, a montré que le modèle d'implant collagénique actif supporte la différenciation chondrogénique des cellules, sans induire d'hypertrophie cartilagineuse. Des

colorations histologiques effectuées après ces mêmes temps de culture ont également permis d'observer une accélération de la sécrétion des glycosaminoglycanes sur le modèle d'implant collagénique actif, par rapport à l'implant non fonctionnalisé, mais aussi l'absence de minéralisation.

PARTIE 2

Membranes nanofibreuses bi-actives pour accélérer la régénération osseuse : Etude *in vivo* sur un modèle murin de lésion osseuse maxillaire

**Van Bellinghen X.*; Strub M.*; Fioretti F.; Bornert F.; Benkirane-Jessel N.; Idoux-Gillet Y
Kuchler-Bopp S.; Clauss F. Maxillary bone regeneration based on nanoreservoirs
functionalized ϵ -polycaprolactone biomembranes in a mouse model of jaw bone lesion.
BioMed Res Int 2018, article ID 7380389**

** Ces auteurs ont contribué de façon égale à ce travail.*

Membranes nanofibreuses bi-actives pour accélérer la régénération osseuse : Etude *in vivo* sur un modèle murin de lésion osseuse maxillaire

Une étude *in vivo* a été menée pour développer un implant nanostructuré pro-régénératif anti-inflammatoire osseux. Des matrices biomimétiques nanofibreuses et microporeuses de polycaprolactone (PCL) ont été fonctionnalisées par des nanoréservoirs de BMP-2 et d'ibuprofène. Elles ont été implantées sur des modèles murins de lésions osseuses maxillaires. L'accélération de la régénération induite par ces implants nanofonctionnalisés a été mise en évidence sur des souris témoins et sur des souris mutantes Tabby (modèle de dysplasie ectodermique).

Dans un premier temps, des membranes nanofibreuses de PCL obtenues par électrospinning ont été fonctionnalisées par des nanoréservoirs de BMP-2 et d'ibuprofène puis analysées *in vitro*. La biocompatibilité et le phénotype d'ostéoblastes humains (Hob) ont été évalués sur ces membranes fonctionnalisées respectivement par le test de viabilité "Alamar Blue" et immunofluorescence pour la mise en évidence de l'ostéopontine et de la bone sialoprotéine II (BSPII).

Dans un second temps, ces membranes nanofibreuses de PCL bi-fonctionnalisées ont été implantées chez la souris au niveau de lésions osseuses maxillaires pendant 30 jours. Des analyses histologiques et micro-CT ont permis d'évaluer l'effet pro-régénératif de nos membranes fonctionnalisées ou non.

Cette étude a permis de montrer une néoformation osseuse qui augmente entre 21 et 30 jours chez les souris témoins et Tabby mais est plus importante chez les témoins. Cette différence est certainement due à la mutation Tabby qui présente des anomalies au niveau osseux.

IV. Conclusion générale et perspectives

Dans la première partie de cette thèse, portant sur la régénération du cartilage mandibulaire, il a été construit et validé *in vitro* un implant innovant actif de collagène de type II, issu de méduses, doté de nanoréservoirs de TGF- β 3. Nous avons montré l'efficacité de cette nouvelle source non mammifère pour la régénération du cartilage. Il a été montré sa capacité à induire l'accélération de la régénération du tissu cartilagineux, sans pour autant induire de minéralisation. Cette nouvelle matrice de collagène de type II fonctionnalisée par des nanoréservoirs par de TGF- β 3 est propice à la différenciation des cellules souches mésenchymateuses humaines.

Ceci est très favorable à la régénération du cartilage du condyle mandibulaire. En effet, cette régénération nécessite des cellules souches mésenchymateuses car il a été montré que les chondrocytes de l'ATM sont difficiles à obtenir en nombre suffisant et à être maintenus différenciés en culture. De plus, ils sont peu compétents pour soutenir cette régénération (31). Cette possibilité d'implanter cette matrice de collagène de type II dotée de nanoréservoirs de TGF- β 3 et cellularisée par des cellules souches mésenchymateuses semble très stratégique pour reconstruire au plus vite la tunique cartilagineuse des ATM.

Dans la deuxième partie de cette thèse, portant sur la régénération de l'os, il a été construit et validé *in vivo* un implant bi-actif ostéo-inducteur et anti-inflammatoire. Sur des lésions de l'os alvéolaire de souris, une accélération de la régénération osseuse *in vivo* a été mise en évidence grâce à nos implants nanofibreux microporeux fonctionnalisés par BMP-2/Ibuprofène. Cette possibilité de double fonctionnalisation offerte par les réservoirs de molécules actives construites à l'échelle nanométrique présente de nombreux avantages pour la régénération osseuse de l'ATM. En effet, les condylectomies mandibulaires font le plus souvent suite à des pathologies inflammatoires chroniques. Cette réduction de l'inflammation induite par la partie osseuse de notre implant pourrait se révéler favorable à sa mise en place chirurgicale sur ces sites inflammatoires et donc promouvoir un rétablissement plus rapide des différentes fonctions orales du patient.

Les implants innovants proposés optimisent la régénération du cartilage et de l'os du condyle mandibulaire en termes d'accélération de la différenciation chondrogénique et d'ostéoconduction.

Pour leur permettre de régénérer le condyle mandibulaire avec ses particularités fonctionnelles, il faudrait construire ces implants selon sa structure tridimensionnelle (3D).

Ainsi, des implants tridimensionnels en PLGA biodégradable (32) et polyéthylène glycol (PEG) (33) de condyles mandibulaires ont été proposés. De même, les stratégies alloplastiques sont en constante amélioration pour obtenir des prothèses tridimensionnelles personnalisées. Des prothèses personnalisées d'ATM fabriquées par impression tridimensionnelle ont été conçues et implantées chez des patients. Comparées aux dispositifs standards, ces prothèses présentent de meilleurs résultats biomécaniques et cliniques. Cette technique d'impression tridimensionnelle améliore également la phase chirurgicale. En effet, le positionnement d'un implant est plus facile grâce à sa forme parfaitement intégrable et à la possibilité de disposer d'un guide chirurgical tridimensionnel lui aussi optimal (34, 35, 36, 37, 38).

Récemment, un implant de polyamide tridimensionnel personnalisé a été rapidement conçu et fabriqué par ordinateur en remplacement du condyle mandibulaire et son implantation chez un patient a montré des résultats cliniques positifs (39). Ces avancées cliniques cruciales des prothèses de condyle mandibulaire profitent aux stratégies régénératives et permettent d'envisager une conception tridimensionnelle personnalisée des implants pro-régénératifs.

Ainsi, nos matrices nanofibreuses et microporeuses pro-régénératives osseuses pourraient être "electrospinnées" après conception tridimensionnelle par ordinateur comme l'ont fait Chen et al. pour leurs implants osseux (40). La bio-impression tridimensionnelle est aussi très intéressante pour cette construction tridimensionnelle des implants condyliques. Il a été montré que la bio-impression tridimensionnelle peut reproduire la structure et la forme de tissus à l'identique de celles trouvées *in vivo* (41).

Le grand intérêt de cette structuration tridimensionnelle des implants par "electrospinning" ou bio-impression tridimensionnelle réside dans le fait que l'ensemencement des cellules et/ou l'incorporation des facteurs de croissance peut également se faire de façon tridimensionnelle (42,43). Ainsi, dans nos implants de condyles mandibulaires les cellules chondrogéniques et les cellules osseuses pourraient être dans des compartiments bien séparés spatialement tout comme leurs réservoirs de facteurs de croissance correspondant. Ces deux techniques pourraient permettre une fonctionnalisation tridimensionnelle. Une telle stratégie par des gradients de fonctionnalisation de microparticules de CTGF et de TGF- β 3 a permis de générer des implants de disques de l'ATM fonctionnels (44, 45).

Ainsi, les nanotechnologies comme celles des nanoréservoirs et des matrices nanofibreuses ainsi que des gradients spatio-temporels de fonctionnalisation orchestrant la formation

tridimensionnelle des tissus de l'ATM pourraient permettre de relever demain le défi de cette régénération complexe.

VI. Références

1. Bouchet A., Cuilleret J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle
Tome 1 : Le système nerveux central, la face, la tête et les organes des sens.
Simep, 2ème Ed., Paris, 1991, 598 pp., 27cm.
2. Rouvière H, Delmas A Anatomie humaine Descriptive, topographique et
fonctionnelle, Tome 1 Tête et cou Masson, 15ème Ed., Paris, 2002, 688pp.,
25cm
3. Bonnefoy C, Chikhani L, Dichamp J. Anatomie descriptive et fonctionnelle de
l'articulation temporo-mandibulaire. Actualités Odonto-Stomatologiques.
2013 Oct;(265):4–18.
4. Vacher C. Anatomie clinique de l'articulation temporo-mandibulaire.
Actualités Odonto-Stomatologiques. 2009 Jun;(246):129–33.
5. Kamina P., Renard M. Tête osseuse : articulation temporo-mandibulaire et
dents. 2nd ed. Maloine; 1996. 174 pp., 26cm
6. Willard V.P., Zhang L., Athanasiou K.A. Tissue Engineering of the
Temporomandibular Joint. Tissue Engineering Musculoskeletal, Cranial and
Maxillofacial. Elsevier; 2011. 221–35.
7. Gola R., Chosegros C., Orthlieb J.D. Appareil discal de l'articulation temporo-
mandibulaire. Revue de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale. Masson :
1992, 93, 236-245.
8. Kamina P. Précis d'anatomie clinique Tome II Maloine, Paris, 2002, 403pp.
9. Van Bellinghen X., Idoux-Gillet Y., Pugliano M., Strub M., Bornert F., Claus
F., Schwinté P., Keller L., Benkirane-Jessel L., Kuchler-Bopp S., Lutz J.C.,
Fioretti F. Temporomandibular Joint Regenerative Medicine International
Journal of Molecular Sciences 2018, 19(2), 446
10. Orthlieb JD, Manière-Ezvan A, Brocard D, Schittly J. Occlusodontie pratique.
CDP; coll. JPIO; Paris, 2006. 213 pp., 25cm.
11. Duminil G., Laplanche O., Carlier J.F., Ré J.P. L'occlusion tout simplement.
Espace ID; Paris; 2015; 223pp.
12. Orthlieb et al. Cadre diagnostiques des dysfonctionnements de l'appareil
manducateur (DAM). Inf Dent. 2004;86(19):1196–203.

13. Singh M, Detamore MS. Biomechanical properties of the mandibular condylar cartilage and their relevance to the TMJ disc. *Journal of Biomechanics*. 2009 Mar;42(4):405–17.
14. Orthlieb JD, Darmouni L, Pedinielli A, Jouvin Darmouni J. Fonctions occlusales: aspects physiologiques de l'occlusion dentaire humaine. *EMC - Médecine buccale* 2013;0(0):1-11.
15. Chassagne JF, Chassagne S, Deblock L, Gillet P, Kahn J, Bussienne J, et al. Pathologie non traumatique de l'articulation temporomandibulaire. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Stomatologie*. 2003.
16. Lumpkins SB, McFetridge PS. Regional variations in the viscoelastic compressive properties of the temporomandibular joint disc and implications toward tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2009 Sep 1;90A(3):784–91.
17. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American family physician*. 2015;91(6).
18. Laplanche O, Ehrmann E, Pedetour P, Duminil G. TMD clinical diagnostic classification (Temporo Mandibular Disorders). *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics*. 2012;15(2):20.
19. Ohrbach R, Dworkin SF. The evolution of TMD diagnosis: past, present, future. *Journal of dental research*. 2016;95(10):1093–1101.
20. Klasser GD, Goulet J-P, De Laat A, Manfredini D. Classification of Orofacial Pain. In: Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ, editors. *Contemporary Oral Medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2018 Jul 3]. p. 1–23.
21. Peck CC, Goulet J-P, Lobbezoo F, Schiffman EL, Alstergren P, Anderson GC, et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2014 Jan;41(1):2–23.
22. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet J-P, et al. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *Journal of oral & facial pain and headache*. 2014;28(1):6.
23. Murphy MK, MacBarb RF, Wong ME, Athanasiou KA. Temporomandibular joint disorders: A review of etiology, clinical management, and tissue

- engineering strategies. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(6):e393.
24. Yuan K, Lee T, Huang J. Temporomandibular joint reconstruction: from alloplastic prosthesis to bioengineering tissue. *J Med Biol Eng*. 2010;30(2):65–72.
 25. Ingawalé S, Goswami T. Temporomandibular Joint: Disorders, Treatments, and Biomechanics. *Annals of Biomedical Engineering*. 2009 May;37(5):976–96.
 26. Salash JR, Hossameldin RH, Almarza AJ, Chou JC, McCain JP, Mercuri LG, et al. Potential Indications for Tissue Engineering in Temporomandibular Joint Surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016 Apr;74(4):705–11.
 27. MacBarb RF, Makris EA, Hu JC, Athanasiou KA. A chondroitinase-ABC and TGF- β 1 treatment regimen for enhancing the mechanical properties of tissue-engineered fibrocartilage. *Acta Biomaterialia*. 2013 Jan;9(1):4626–34.
 28. Almarza AJ, Brown BN, Arzi B, Angelo DF, Chung W, Badylak SF, et al. Preclinical Animal Models for Temporomandibular Joint Tissue Engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2018 Jun;24(3):171–8.
 29. Suzuki A, Iwata J. Mouse genetic models for temporomandibular joint development and disorders. *Oral Diseases*. 2016 Jan;22(1):33–8.
 30. Almarza AJ, Hagandora CK, Henderson SE. Animal Models of Temporomandibular Joint Disorders: Implications for Tissue Engineering Approaches. *Annals of Biomedical Engineering*. 2011 Oct;39(10):2479–90.
 31. Bailey, M.M.; Wang, L.; Bode, C.J.; Mitchell, K.E.; Detamore, M.S. A comparison of human umbilical cord matrix stem cells and temporomandibular joint condylar chondrocytes for tissue engineering temporomandibular joint condylar cartilage. *Tissue Eng*. 2007, 13, 2003–2010,.
 32. Abukawa, H.; Terai, H.; Hannouche, D.; Vacanti, J.P.; Kaban, L.B.; Troulis, M.J. Formation of a mandibular condyle in vitro by tissue engineering. *J. Oral Maxillofac. Surg*. 2003, 61, 94–100.
 33. Alhadlaq, A.; Elisseeff, J.H.; Hong, L.; Williams, C.G.; Caplan, A.I.; Sharma, B.; Kopher, R.A.; Tomkoria, S.; Lennon, D.P.; Lopez, A.; et al. Adult stem cell driven genesis of human-shaped articular condyle. *Ann. Biomed. Eng*. 2004, 32, 911–923.
 34. Ackland, D.C.; Robinson, D.; Redhead, M.; Lee, P.V.S.; Moskaljuk, A.; Dimitroulis, G. A personalized 3D-printed prosthetic joint replacement for the

- human temporomandibular joint: From implant design to implantation. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2017, 69, 404–411.
35. Wang, Y.; Zhang, Y.; Zhang, Z.; Li, X.; Pan, J.; Li, J. reconstruction of mandibular contour using individualized high-density porous polyethylene (Medpor®) implants under the guidance of virtual surgical planning and 3D-printed surgical templates. *Aesthet. Plast. Surg.* 2017.
36. Ryu, J.; Cho, J.; Kim, H.M. Bilateral temporomandibular joint replacement using computer-assisted surgical simulation and three-dimensional printing. *J. Craniofac. Surg.* 2016, 27, e450–e452.
37. Green, J.M.; Lawson, S.T.; Liacouras, P.C.; Wise, E.M.; Gentile, M.A.; Grant, G.T. Custom anatomical 3D spacer for temporomandibular joint resection and reconstruction. *Craniofac. Trauma Reconstr.* 2016, 9, 82–87.
38. Levine, J.P.; Patel, A.; Saadeh, P.B.; Hirsch, D.L. Computer-aided design and manufacturing in craniomaxillofacial surgery: The new state of the art. *J. Craniofac. Surg.* 2012, 23, 288–293.
39. Li, J.; Hsu, Y.; Luo, E.; Khadka, A.; Hu, J. Computer-aided design and manufacturing and rapid prototyped nanoscale hydroxyapatite/polyamide (n-HA/PA) construction for condylar defect caused by mandibular angle ostectomy. *Aesthet. Plast. Surg.* 2011, 35, 636–640.
40. Chen, V.J.; Smith, L.A.; Ma, P.X. Bone regeneration on computer-designed nano-fibrous scaffolds. *Biomaterials* 2006, 27, 3973–3979.
41. Jessop, Z.M.; Javed, M.; Otto, I.A.; Combella, E.J.; Morgan, S.; Breugem, C.C.; Archer, C.W.; Khan, I.M.; Lineaweaver, W.C.; Kon, M.; et al. Combining regenerative medicine strategies to provide durable reconstructive options: Auricular cartilage tissue engineering. *Stem Cell Res Ther.* 2016, 7, 19.
42. Townsend-Nicholson, A.; Jayasinghe, S.N. Cell electrospinning: A unique biotechnique for encapsulating living organisms for generating active biological microthreads/scaffolds. *Biomacromolecules* 2006, 7, 3364–3369.
43. Jayasinghe, S.N. Cell electrospinning: A novel tool for functionalizing fibres, scaffolds and membranes with living cells and other advanced materials for regenerative biology and medicine. *Analyst* 2013, 138, 2215–2223.
44. MacBarb, R.F.; Paschos, N.K.; Abeug, R.; Makris, E.A.; Hu, J.C.; Athanasiou, K.A. Passive strain-induced matrix synthesis and organization in shape-specific, cartilaginous neotissues. *Tissue Eng. Part A* 2014, 20, 3290–3302.

45. Legemate, K.; Tarafder, S.; Jun, Y.; Lee, C.H. Engineering human TMJ discs with protein-releasing 3D-printed scaffolds. *J. Dent. Res.* 2016, 95, 800–807.

V. Annexe

Article : Temporomandibular Joint Regenerative Medicine

Van Bellinghen X.; Idoux-Gillet Y.; Pugliano M.; Strub M.; Bornert F.; Clauss F.; Schwinté P.; Keller L.; Benkirane-Jessel L.; Kuchler-Bopp S.; Lutz J.C.; Fioretti F. **Temporomandibular Joint Regenerative Medicine** *International Journal of Molecular Sciences* **2018**, 19(2), 446

Résumé

L'articulation temporo-mandibulaire (ATM) est une articulation formée entre l'os temporal et le condyle mandibulaire, et est fréquemment atteinte. Ces affections sont souvent si douloureuses lors d'activités orales fondamentales que les patients ont une qualité de vie diminuée. Les limites de la thérapeutique pour les atteintes des ATM, ont conduit à accroître l'intérêt pour les stratégies régénératives combinant les cellules souches, les "scaffolds" implantables et les molécules bioactives. Réussir dans la régénération fonctionnelle et structurelle de l'ATM constitue un véritable défi. Des stratégies innovantes et des biomatériaux sont absolument essentiels car l'ATM peut être considérée comme l'un des ensembles tissulaires les plus difficiles à régénérer, au vu de sa capacité de guérison limitée, de ses propriétés histologiques et structurelles uniques et de la nécessité de prévenir à long terme ses adhérences ossifiées ou fibreuses.

Une première étude *in vitro* a été menée pour développer un implant nanostructuré pro-régénératif du cartilage portant des cellules souches mésenchymateuses humaines. Les nanoréservoirs de TGF β 3 au sein d'une matrice de collagène de type II de méduse ont montrés leur capacité chondrogénique. Ils ont permis une colonisation, puis une différenciation et une maturation matricielle favorable à la régénération cartilagineuse. Ces résultats sont encourageants vu la difficulté de mise en culture des chondrocytes et la nécessité d'une restauration rapide de la couche cartilagineuse des surfaces articulaires.

Une deuxième étude *in vivo* a été menée pour développer un implant nanostructuré pro-régénératif anti-inflammatoire osseux. Des matrices biomimétiques nanofibreuses et microporeuses de polycaprolactone (PCL) ont été fonctionnalisées par des nanoréservoirs de BMP-2 et d'ibuprofène. Elles ont été implantées sur des modèles murins de lésions osseuses maxillaires. L'accélération de la régénération induite par ces implants nanofonctionnalisés a été mise en évidence sur des souris sauvages et sur des souris mutantes Tabby. Le bénéfice ainsi établi de fonctionnalisation des implants par la BMP-2 et l'ibuprofène revêt un intérêt particulier face aux fréquentes pathologies inflammatoires chroniques de l'ATM.

Ces résultats prometteurs devront faire suite à des approches d'orchestration tridimensionnelle des différents tissus de l'ATM.

Mots clés : nanoréservoirs - nanofibres - ATM - Médecine régénérative - os - cartilage

Abstract

The temporomandibular joint (TMJ) is an articulation formed between the temporal bone and the mandibular condyle which is commonly affected. These affections are often so painful during fundamental oral activities that patients have lower quality of life. Limitations of therapeutics for severe TMJ diseases have led to increased interest in regenerative strategies combining stem cells, implantable scaffolds and well-targeting bioactive molecules. To succeed in functional and structural regeneration of TMJ is very challenging. Innovative strategies and biomaterials are absolutely crucial because TMJ can be considered as one of the most difficult tissues to regenerate due to its limited healing capacity, its unique histological and structural properties and the necessity for long-term prevention of its ossified or fibrous adhesions.

A first *in vitro* study was conducted to develop a pro-regenerative nanostructured cartilage implant bearing human mesenchymal stem cells. The nanoreservoirs of TGF β 3 within a jellyfish type II collagen matrix showed their chondrogenic capacity. They allowed colonization, then differentiation and matrix maturation favorable to cartilaginous regeneration. These results are encouraging given the difficulty of culturing chondrocytes and the need for rapid restoration of the cartilaginous layer of articular surfaces. A second *in vivo* study was conducted to develop a nanostructured pro-regenerative anti-inflammatory bone implant. Nanofibrous and microporous biomimetic matrices of polycaprolactone (PCL) were functionalized by nanoreservoirs of BMP-2 and ibuprofen. They have been implanted in mouse models of maxillary bone lesions. The acceleration of regeneration induced by these nanofunctionalized implants has been demonstrated in wild-type mice and Tabby mutant mice. The benefit thus established of functionalization of implants by BMP-2 and ibuprofen is of particular interest in the frequent chronic inflammatory pathologies of TMJ.

These promising results follow three-dimensional orchestration approaches for different TMJ tissues.

Keywords : nanoreservoirs - nanofibers - TMJ - Regenerative medicine - bone – cartilage