Published in final edited form as:

Rev Rhum Ed Fr. 2010 July 1; 77(4): 319–322. doi:10.1016/j.rhum.2010.03.015.

Bio-ingénierie du cartilage*

Odile Gabay^{1,*}, Christelle Sanchez², and Juan M Taboas³

¹ Service d'Orthopédie et de Biologie du Cartilage, Groupe de Génétique Moléculaire du Cartilage, NIAMS, Institut National de la Santé, Bethesda, MD

² Unité de Recherche sur l'Os et le Cartilage, Université de Liège, Liège, Belgique

³ Centre d'Ingénierie Cellulaire et Moléculaire, Université de Pittsburgh, Faculté de Médecine, Service de Chirurgie Orthopédique, Pittsburgh, PA

Keywords

cartilage; bio-ingénierie; échafaudages; cellules souches mésenchymateuses; chondrocytes

La devise clinique « une fois détruit, le cartilage articulaire n'est jamais réparé » n'a pas réellement changé depuis sa première évocation par Hunter en 1743 (1). La capacité de réparation du cartilage articulaire est en effet limitée. Ce tissu présente un faible rapport cellule/matrice et ne contient pas de cellules souches, sans doute en raison de l'absence de vaisseaux apportant de telles cellules du sang ou de la moelle osseuse.

Des stratégies plus efficaces de réparation du cartilage après des traumatismes ou au cours de pathologies doivent être élaborées, et d'autres solutions cliniques doivent venir compléter les thérapies traditionnelles. Des échafaudages, des facteurs biologiques et des thérapies cellulaires peuvent permettre d'obtenir une fonction mécanique suffisante tout en maintenant les caractéristiques phénotypiques des tissus.

La nature du cartilage et l'emplacement de la zone à réparer déterminent le type de stratégie thérapeutique à employer. Nous discutons dans cette revue les approches innovantes d'ingénierie tissulaire de régénération du cartilage développées ces dernières années.

L'ingénierie du cartilage repose généralement sur l'utilisation d'une combinaison de facteurs chondrogènes: échafaudages, cellules, molécules de signalisation et bioréacteurs en font partie. Dans certains cas, les échafaudages peuvent participer à la restauration de la fonction mécanique. Des cellules présentant un phénotype de chondrocytes adultes sont nécessaires pour la synthèse et la structuration de la matrice extra-cellulaire.

En outre, des facteurs chimiques sont couramment utilisés pour favoriser la différenciation cellulaire, améliorer l'activité cellulaire et recruter sur le site de la lésion des cellules participant

*Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de Joint Bone Spine.

Auteur correspondant: gabayo@mail.nih.gov, Téléphone: 301 443 5406, Fax: 301 480 2958.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

à la réparation. Des bioréacteurs sont utilisés pour optimiser les conditions de culture (nutriments, stimulation mécanique) et pour favoriser la croissance tissulaire (figure 1).

Les différents échafaudages utilisés pour la régénération du cartilage

En bio-ingénierie du cartilage, l'échafaud sert de véhicule pour l'apport de cellules et de facteurs de croissance sur le site de la lésion. Il agit comme un substrat définissant l'espace de régénération et de croissance tissulaires et, dans certains cas, comme substitut temporaire des fonctions mécaniques. La conception des échafaudages nécessite de réaliser des systèmes favorisant la différenciation des cellules souches chondrocytaires, le maintien du phénotype des chondrocytes, de l'assemblage et de la croissance du cartilage.

T2/Matériels

Différents matériaux favorisant la chondrogenèse ont été utilisés. Les matières naturelles sont souvent sélectionnées pour leur biocompatibilité présumée ou pour leurs capacités de mimétisme biologique. Il s'agit notamment de collagènes, de fibrine, et de polysaccharides (agarose, alginate, chitosane et hyaluronan) (2). Cependant, certains matériaux naturels sous forme purifiée peuvent exercer des effets indésirables (3). Les matériaux synthétiques permettent de mieux contrôler la composition et la cohérence des structures, avec une diminution du risque de contamination par des agents pathogènes. Il s'agit notamment des poly (α -hydroxy esters) (par exemple polyacide, polyglycolide), du polycaprolactone (PCL), du poly(éthylène glycol) (PEG), et de copolymères tels que le poly(lactide-co-glycolide), le poly(PEG-co-terephthalate) et le poly(PEG-co-fumarate) (2,4).

Echafaudages

De nombreux types d'échafaudage (matrices) ont été construits à base de cellules souches hématopoïétiques. *Hydrogels et maillages*: les hydrogels miment la nature hydratée du cartilage, et certains matériaux présentent une composante hydrophile importante (groupes moléculaires chargés) (5). Ils confèrent de faibles frottements de contact et des propriétés visco-élastiques proches de celles du cartilage, mais avec une rigidité beaucoup plus faible. Comme les éponges, ils permettent de garder un phénotype chondrocytaire intact de façon plus efficace que les échafaudages à deux dimensions.

Des hydrogels ont été fabriqués à partir d'agarose, d'alginate, de gélatine, de collagène (type I et III), de fibrine, de chitosane-co-(chondroïtin-6-sulfate), de peptide de type élastine (6), et de PEG (poly (éthylène -oxyde)). *Assemblages & éponges*: en général, ces échafaudages sont très poreux (> 90%). Les maillages non-tissés ont été parmi les premiers matériaux utilisés dans l'ingénierie du cartilage (7). Ces échafaudages seuls n'offrent pas de fonction mécanique suffisante, mais peuvent servir de véhicules pour des cellules et pour différents facteurs. Parmi les différents types d'échafaudages, on peut citer les éponges d'alginate, les éponges de PLA, les fibres de PGA, les nanofibres de PCL et les fibres de carbone (8). Les nanofibres sont prometteuses car elles permettent une chondrogenèse renforcée par rapport aux fibres plus larges de composition semblable (9).

Récemment, un échafaudage de fils anisotropes tissés en PGA mimant les propriétés élastiques mécaniques du cartilage natif et assurant une chondrogenèse a été élaboré. *Composites*: le défaut principal de l'ingénierie du cartilage est de ne pouvoir permettre ni une capacité d'intégration suffisante dans les tissus ni des propriétés mécaniques adéquates (propriétés mécaniques tissulaires sous-optimale). *Matériaux composites*: des échafaudages biphasiques en polymère et en céramique ont été conçus pour renforcer l'intégration du cartilage de l'os sous-chondral en utilisant un substrat ostéoconductif solide (10,11).

Des polymères et des polymères composites ont été utilisés pour adapter la réponse biologique à l'administration de cellules et de médicaments (par exemple collagène + gels chondroïtine-6-sulfate (12)). La génération d'échafaudages de réseaux de polymères mêlés à des polymères multiphasiques possédant une rigidité renforcée et un pouvoir de lubrification des surfaces est une stratégie prometteuse (13). *Composites de structures*: l'incorporation d'hydrogel dans les mailles et les éponges a été utilisée pour améliorer les propriétés mécaniques des hydrogels (éponge PLA + gel d'alginate (14)).

L'échafaudage idéal pourrait présenter des caractéristiques communes aux différents types d'échafaudages décrits précédemment, telles qu'un comportement viscoélastique, un mimétisme mécanique, et une capacité accrue de maintien des phénotypes cellulaires. Dans des modèles récents, des échafaudages à base de collagène (par exemple, MACI) et de hyaluronane ont été les plus utilisés en clinique pour régénérer le cartilage. Le MACI est le support le plus fréquemment utilisé pour les chondrocytes autologues et les cellules souches (voir tableau).

Ces solutions ne sont pas plus efficaces cliniquement que la réparation par mosaïc-plastie ou par microfracture (15). Il reste des obstacles importants dans l'ingénierie du cartilage. Les défis sont de produire des tissus de composition naturelle (le rapport glycosaminoglycanes/collagène est généralement plus élevé dans le cartilage d'ingénierie), d'obtenir une bonne organisation des tissus (par exemple de reproduire l'anisotropie structurale de la matrice), une bonne intégration du matériau dans le tissu environnant le cartilage, et de maintenir le phénotype tissulaire.

Thérapies de l'arthrite

Même avec un cartilage présentant une bonne composition matricielle, une bonne intégration, et des propriétés mécaniques efficaces, deux problèmes importants subsistent. D'abord, quel sera l'effet de la chirurgie sur le cartilage modifié? L'implantation chirurgicale peut potentiellement endommager le tissu (comme par mosaïc-plastie) et peut modifier le milieu biologique environnant. Ensuite, quelles seront les conséquences de l'inflammation et de l'altération des propriétés biomécaniques sur le cartilage réparé?

Afin de s'assurer que le cartilage modifié résiste aux facteurs inflammatoires, plusieurs groupes tentent de modifier les chondrocytes ou leur environnement. Les interventions visant à freiner la progression de la maladie, comme les médicaments, les thérapies peptidiques ou les transferts de gènes ont apporté des résultats prometteurs. Des anti-cataboliques (IL-1Ra et TIMP-1), des pro-anaboliques (Sox9/FGF-2) et des facteurs combinés (par exemple l'IL - 1ra + IGF-1) ont par exemple été utilisés. Cependant, ces approches ne tiennent pas compte des modifications fondamentales de la biomécanique articulaire survenant au cours des pathologies touchant les articulations. D'autres approches ciblant les voies de différenciation des chondrocytes et les voies de l'apoptose pourraient prolonger la vie des tissus modifiés (16) et sont en cours de développement.

Les différents types cellulaires utilisés pour la régénération du cartilage

L'implantation de chondrocytes autologues reste la référence en matière de réparation du cartilage articulaire (voir tableau). Toutefois, leur nombre limité a conduit à mettre au point des stratégies utilisant des cellules souches.

Chondrocytes autologues—les chondrocytes isolés à partir du cartilage hyalin de patient sont les cellules logiquement les plus adaptées (17). Ils sont généralement isolés dans des régions de cartilage articulaire de proximité à faible charge, mais pourraient aussi être isolés

à partir du cartilage nasal (18). Toutefois le cartilage articulaire mature est isolé en faible quantité, et il est nécessaire de multiplier ces cellules plus de dix fois avant de les utiliser.

Une culture de cellules humaines d'anneau fibreux a récemment permis de produire une matrice extracellulaire de cartilage (19). L'implantation de chondrocytes autologues (au sein de la membrane de collagène II) permet d'éviter certaines complications cliniques associées, et les phénomènes de rejet immunitaire (20).

Cellules souches: Dérivés osseux

La source de référence des cellules souches adultes sont les cellules souches mésenchymateuses (CSM) dérivées de la moelle osseuse (21). Elles sont capables de produire du cartilage hyalin. Récemment, une approche d'auto-assemblage du cartilage a été utilisée pour produire du cartilage hyalin à partir de CSM (22).

Dérivés de tissus adipeux—Les cellules souches mésenchymateuses adultes (CSMA) dérivées des tissus adipeux ont été étudiées pour la première fois en 2001. Cette source de cellules est de plus en plus utilisée pour la mise au point de thérapies cellulaires et pour l'ingénierie tissulaire, principalement en raison de la facilité de prélèvement du tissu adipeux et pour le rendement cellulaire élevé de cette technique (23).

Dérivés musculaires—Prélevées au départ comme cellules satellites à partir du tissu musculaire (Huard Etal) les cellules progénitrices mésenchymateuses adultes (CPMA) ont été récemment identifiées dans les tissus traumatisés excisés par chirurgie orthopédique des extrémités. Ces CPMA présentent un phénotype similaire à celui des CSMA dérivées de la moelle osseuse et pourraient être utilisées en ingénierie tissulaire (24). Les limitations de cette stratégie seraient néanmoins semblables à celles qui utilisent des CSMA.

Dérivés des fibroblastes du derme—Pour contourner les difficultés de prélèvement et de culture des différents types de cellules souches adultes, des sources plus facilement accessibles telles que les fibroblastes provenant de biopsies cutanées ont été envisagées. Ces cellules permettent une ingénierie du cartilage en trois dimensions lorsqu'elles sont cultivées dans des milieux de composition chimique définie (25).

Dérivés de la synoviale—Les cellules souches mésenchymateuses dérivées de la synoviale (CSMS) ont été identifiées et isolées avec succès en 2001. En plus de leur caractère multipotent, les CSMS ont des capacités de prolifération et de chondrogenèse plus élevées que d'autres CSMA (26). Toutefois, les données in vitro suggèrent que la présence de macrophages contaminant affecte la qualité de ces cellules (27).

Les cellules stromales mésenchymateuses dérivées de cordon ombilical humain pourraient également être utilisées. Comparées au CSM dérivées de la moelle osseuse, elles constituent une source plus adaptée de fibrocartilage que de cartilage hyalin (28).

Cellules souches embryonnaire (ES)—Les cellules souches embryonnaires peuvent à présent être utilisées aux Etats-Unis, selon les directives des dernières années. Plusieurs étapes sont nécessaires avant l'utilisation de cellules ES dans l'ingénierie du cartilage. Dans la hiérarchie des cellules souches, les cellules souches totipotentes sont produites à partir de la fusion d'un ovule et d'un spermatozoïde. Elles peuvent se différencier en cellules embryonnaires et extra-embryonnaires. Elles peuvent se différencier en cellules mésodermiques, ectodermiques et endodermiques. Les cellules mésodermiques conduisent à la lignée mésenchymateuse multipotente qui peut se différencier en cellules souches hématopoïétiques ou en CSM.

La chondrogenèse in vitro requiert deux composantes principales:

Environnement en trois dimensions (3D): les micro-culots décrits par Pittenger et al sont les plus fréquemment utilisés. En plus de la culture sur échafaudages 3D, des techniques sans échafaudage ont été utilisées (29) et parmi les autres méthodes en 3 dimensions, on peut citer les méthodes de culture de haute densité (30).

Facteurs chondrogènes: les CSM constituent un substitut privilégié pour les chondrocytes; la différenciation en chondrocytes nécessite néanmoins la présence de facteurs biologiques associés. Diverses cytokines et facteurs de croissance sont donc ajoutés aux milieux de culture chimiquement définis, notamment différentes isoformes du TGF- β (la superfamille la plus connue), des BMP, de l'activine, de la protéine ostéogénique-1, du FGF-2, de l'IGF-1, de la prolactine, de l'IL1 - β , du Cyr-61 et de l'hormone de croissance. Pour prolonger la culture in vitro de plusieurs semaines, certains facteurs chimiques peuvent également être utilisés, comme le 1,25 DHVit D et l'acide ascorbique.

Malgré les nombreux progrès réalisés dans la manipulation de cellules et dans la fabrication des échafaudages de génie tissulaire du cartilage, la définition, et plus encore la création, d'un tissu régénéré de qualité reste difficile à obtenir. Des approches biologiques, basées sur l'identification systématique des composantes biochimiques et biomécaniques des tissus, la définition de critères adéquats pour les échafaudages et les matériaux, et l'identification de modèles animaux et de cohortes de patients avec des maladies bien définies sont à privilégier (31). Le but ultime de l'ingénierie du cartilage sera son application chirurgicale chez l'homme. Un modèle cliniquement applicable de régénération du cartilage devrait ne pas induire d'effet toxiques et secondaires, être efficace, et aussi simple et peu coûteux que possible.

References

1. Ochi M, Uchio Y, Tobita M, Kuriwaka M. Current concepts in tissue engineering technique for repair of cartilage defect. *Artif Organs* 2001 Mar;25(3):172–9. [PubMed: 11284883]
2. Frenkel SR, Di Cesare PE. Scaffolds for articular cartilage repair. *Ann Biomed Eng* 2004 Jan;32(1):26–34. [PubMed: 14964719]
3. Knudson W, Casey B, Nishida Y, Eger W, Kuettner KE, Knudson CB. Hyaluronan oligosaccharides perturb cartilage matrix homeostasis and induce chondrocytic chondrolysis. *Arthritis Rheum* 2000 May;43(5):1165–74. [PubMed: 10817571]
4. Temenoff JS, Athanasiou KA, LeBaron RG, Mikos AG. Effect of poly(ethylene glycol) molecular weight on tensile and swelling properties of oligo(poly(ethylene glycol) fumarate) hydrogels for cartilage tissue engineering. *J Biomed Mater Res* 2002 Mar 5;59(3):429–37. [PubMed: 11774300]
5. Vinatier C, Guicheux J, Daculsi G, Layrolle P, Weiss P. Cartilage and bone tissue engineering using hydrogels. *Biomed Mater Eng* 2006;16(4 Suppl):S107–13. [PubMed: 16823101]
6. Betre H, Ong SR, Guilak F, Chilkoti A, Fermor B, Setton LA. Chondrocytic differentiation of human adipose-derived adult stem cells in elastin-like polypeptide. *Biomaterials* 2006;27(1):91–9. [PubMed: 16023192]
7. Freed LE, Marquis JC, Nohria A, Emmanuel J, Mikos AG, Langer R. Neocartilage formation in vitro and in vivo using cells cultured on synthetic biodegradable polymers. *J Biomed Mater Res* 1993 Jan;27(1):11–23. [PubMed: 8380593]
8. Kus WM, Gorecki A, Strzelczyk P, Swiader P. Carbon fiber scaffolds in the surgical treatment of cartilage lesions. *Ann Transplant* 1999;4(3–4):101–2. [PubMed: 10853793]
9. Li WJ, Jiang YJ, Tuan RS. Chondrocyte phenotype in engineered fibrous matrix is regulated by fiber size. *Tissue Eng* 2006 Jul;12(7):1775–85. [PubMed: 16889508]
10. Taboas JM, Maddox RD, Krebsbach PH, Hollister SJ. Indirect solid free form fabrication of local and global porous, biomimetic and composite 3D polymer-ceramic scaffolds. *Biomaterials* 2003 Jan;24(1):181–94. [PubMed: 12417192]

11. Schaefer D, Martin I, Jundt G, Seidel J, Heberer M, Grodzinsky A, et al. Tissue-engineered composites for the repair of large osteochondral defects. *Arthritis Rheum* 2002 Sep;46(9):2524–34. [PubMed: 12355501]
12. Samuel RE, Lee CR, Ghivizzani SC, Evans CH, Yannas IV, Olsen BR, et al. Delivery of plasmid DNA to articular chondrocytes via novel collagen-glycosaminoglycan matrices. *Hum Gene Ther* 2002 May 1;13(7):791–802. [PubMed: 11975846]
13. Kris Kostanski L, Huang R, Filipe CD, Ghosh R. Interpenetrating polymer networks as a route to tunable multi-responsive biomaterials: development of novel concepts. *J Biomater Sci Polym Ed* 2009;20(3):271–97. [PubMed: 19192356]
14. Caterson EJ, Li WJ, Nesti LJ, Albert T, Danielson K, Tuan RS. Polymer/alginate amalgam for cartilage-tissue engineering. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Jun;961:134–8. [PubMed: 12081882]
15. Clar C, Cummins E, McIntyre L, Thomas S, Lamb J, Bain L, et al. Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005 Dec;9(47):iii–iv. ix–x, 1–82. [PubMed: 16336842]
16. Taboas, JM.; O'Connor, S.; Tuan, RS. Constitutive Bcl-2 Over-expression Triggers an Anabolic Response in Chondrocytes, with Partial Abatement of IL-1 β Catabolic Effects. 35th Annual Northeast Bioengineering Conference; Boston, MA. 2009.
17. Vinatier C, Mrugala D, Jorgensen C, Guicheux J, Noel D. Cartilage engineering: a crucial combination of cells, biomaterials and biofactors. *Trends Biotechnol* 2009 May;27(5):307–14. [PubMed: 19329205]
18. Kafienah W, Jakob M, Demarteau O, Frazer A, Barker MD, Martin I, et al. Three-dimensional tissue engineering of hyaline cartilage: comparison of adult nasal and articular chondrocytes. *Tissue Eng* 2002 Oct;8(5):817–26. [PubMed: 12459060]
19. Gruber HE, Hoelscher G, Ingram JA, Hanley EN Jr. Culture of human anulus fibrosus cells on polyamide nanofibers: extracellular matrix production. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009 Jan 1;34(1):4–9. [PubMed: 19127155]
20. Steinwachs M. New technique for cell-seeded collagen-matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Arthroscopy* 2009 Feb;25(2):208–11. [PubMed: 19171282]
21. Djouad F, Mrugala D, Noel D, Jorgensen C. Engineered mesenchymal stem cells for cartilage repair. *Regen Med* 2006 Jul;1(4):529–37. [PubMed: 17465847]
22. Elder SH, Cooley A, Borazjani A, Sowell B, To H, Tran S. Production of Hyaline-Like Cartilage by Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in a Self-Assembly Model. *Tissue Eng Part A* 2009;15(10):3025–36. [PubMed: 19335060]
23. Rada T, Reis RL, Gomes ME. Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Their Application in Bone and Cartilage Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2009 Jan 28;
24. Jackson WM, Aragon AB, Djouad F, Song Y, Koehler SM, Nesti LJ, et al. Mesenchymal progenitor cells derived from traumatized human muscle. *J Tissue Eng Regen Med* 2009 Feb;3(2):129–38. [PubMed: 19170141]
25. Sommar P, Pettersson S, Ness C, Johnson H, Kratz G, Junker JP. Engineering three-dimensional cartilage- and bone-like tissues using human dermal fibroblasts and macroporous gelatine microcarriers. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009 Mar 28;
26. Fan J, Varshney RR, Ren L, Cai D, Wang DA. Synovium-derived mesenchymal stem cells: a new cell source for musculoskeletal regeneration. *Tissue Eng Part B Rev* 2009 Mar;15(1):75–86. [PubMed: 19196118]
27. Pei M, He F, Boyce BM, Kish VL. Repair of full-thickness femoral condyle cartilage defects using allogeneic synovial cell-engineered tissue constructs. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 Jun;17(6):714–22. [PubMed: 19128988]
28. Wang L, Tran I, Seshareddy K, Weiss ML, Detamore MS. A comparison of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part A* 2009 Aug;15(8):2259–66. [PubMed: 19260778]
29. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999 Apr 2;284(5411):143–7. [PubMed: 10102814]

30. Shakibaei M, De Souza P. Differentiation of mesenchymal limb bud cells to chondrocytes in alginate beads. *Cell Biol Int* 1997 Feb;21(2):75–86. [PubMed: 9080655]
31. Woodfield TB, Bezemer JM, Pieper JS, van Blitterswijk CA, Riesle J. Scaffolds for tissue engineering of cartilage. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2002;12(3):209–36. [PubMed: 12449344]

Figure 1.

Tableau

Tableau des Therapies Commercialisés

Type	Produit	Année	Entreprise	Pays
<i>Implantation de Chondrocytes autologues</i>				
	Carticel®	1995	Genzyme	US
	Chondrotransplant®		co.don AG	GR
	Arthromatrix®	2000	Orthogen AG	GR
	ARTROcell® (Chondrosphere®)	2004	Ormed GmbH & Co (co.don AG)	GR
	ChondroTec™	1997	CellTec	GR
<i>Dérivés cellulaires</i>				
	BioSeed-C®	2001	BioTissue Technologies	GR
<i>Biomatériaux+ Construction de Cartilage</i>				
	HYALOGRAFT® C		Fidia Adv Biomat	IT
	NOVOCART®	2000	TETEC® AG	GR
	CaReS®	2001	ARS Artho AG®	GR
	MACI®	1999	Verigen	GR
<i>Cellules souches ± Biomatériaux</i>				
	ChondroCelect-P®	2008	TiGenix	BE
	Chondrogen		Osiris Therapeutics	US

La transplantation de chondrocytes autologues sans biomatériau est la thérapie cellulaire de régénération du cartilage la plus fréquente. À ce jour, toutes les thérapies par cellules souches utilisent des biomatériaux en plus.