

THESE
POUR LE
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Benoît BODIC

Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2019

**Les cellules souches mésenchymateuses pour le
traitement de l'arthrose :
Entre ingénierie tissulaire et thérapie cellulaire**

**Président : Pr Johann CLOUET, Pharmacien, PU-PH– Faculté de
Pharmacie Nantes**

**Membres du jury : Dr Claire VINATIER, MCU – Faculté d'Odontologie Nantes
Dr Farida DJOUAD, CR INSERM, U1183 Montpellier**

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur Johann CLOUET pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse d'exercice.

Merci aussi à Madame Farida DJOUAD pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie également Madame Claire VINATIER, pour avoir accepté de prendre la direction de cette thèse ainsi que pour le temps qu'elle a pu accorder à la correction de ce travail.

Je tiens également à remercier Monsieur Jérôme GUICHEUX et Mesdames Farida DJOUAD et Claire VINATIER pour la confiance qu'ils ont placée en moi en acceptant de diriger et d'encadrer ma thèse de sciences au sein des laboratoires RMeS, à Nantes, et IRMB, à Montpellier. Je leur exprime tout ma gratitude.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes qui m'ont entouré pendant ces nombreuses années d'étude, que ce soit à la faculté de pharmacie de Nantes, à la faculté de pharmacie de Montpellier où j'ai réalisé mon Master 2, au sein des officines où j'ai pu réaliser mes stages et approfondir ma connaissance des médicaments, ainsi qu'au sein des laboratoires où j'ai découvert le plaisir de la recherche.

Un grand merci à tous ceux qui m'ont soutenu au cours de la rédaction de cette thèse d'exercice. A mes collègues du bureau 111, à celles et ceux qui restent tard et qui ont toujours un mot sympathique au moment de nous pousser vers la sortie, aux nantais qui ont compris ma prise de recul.

Finalement, un grand merci à ma famille sur laquelle je sais pouvoir toujours compter.

Table des Matières

Introduction	16
L'arthrose	20
1. Définition	21
2. Epidémiologie	22
2.1. Prévalence et incidence.....	22
2.2. Comorbidités.....	23
2.3. Evaluation médico-économique	23
3. Etiologie	24
3.1. Facteurs de risques non modifiables.....	25
3.1.1. Age.....	25
3.1.2. Sexe.....	26
3.1.3. Facteurs génétiques.....	26
3.1.4. Facteurs anatomiques.....	27
3.1.4.1. Déformations anatomiques	27
3.1.4.2. Antécédent traumatique	27
3.1.4.3. Arthrose préexistante	27
3.2. Facteurs de risques modifiables.....	28
3.2.1. Facteurs métaboliques.....	28
3.2.1.1. Le syndrome métabolique.....	28
3.2.1.2. Surpoids/obésité.....	29
3.2.1.3. Hypertension.....	30
3.2.1.4. Glycémie.....	30
3.2.2. Activité physique	31
3.2.2.1. Activité physique modérée	31
3.2.2.2. Activité sportive intense	31

3.2.2.3. Posture/Activité professionnelle	31
4. Physiopathologie	32
4.1. L'Articulation	32
4.2. Le cartilage articulaire	34
4.2.1. Organisation histologique	35
4.2.2. Les chondrocytes	37
4.2.3. Manifestations pathologiques	38
4.2.3.1. Les stades de l'arthrose	38
4.3. Les Ménisques	40
4.4. L'os sous-chondral.....	42
4.4.1. Manifestations pathologiques	43
4.4.1.1. Le remodelage osseux.....	43
4.4.1.2. Microlésion de la moelle osseuse	44
4.4.1.3. Kystes synoviaux	44
4.5. Le synovium	45
4.5.1. La capsule articulaire	45
4.5.2. La membrane synoviale	46
4.5.3. Le liquide synovial.....	49
4.6. Ostéophytes.....	50
4.7. Structures de soutien de l'articulation : muscles, tendons et ligaments.....	51
4.7.1. Tendons et ligaments	52
5. Thérapeutique.....	53
5.1. Prise en charge non interventionnelle	53
5.2. Traitements médicamenteux	53
5.3. Traitements chirurgicaux	56
5.3.1. Lavage articulaire	56
5.3.2. Micro-fracture	56

5.3.3. Mosaïcplastie	57
5.3.4. Ostéotomie	57
5.3.5. Arthroplastie	58
5.4. Nouvelles approches thérapeutiques.....	59
5.4.1. Prise en charge de la douleur	60
5.4.1.1. Canaux ioniques.....	60
5.4.1.2. NGF	61
5.4.1.3. Récepteurs aux opioïdes	61
5.4.2. Inhibition des phénomènes dégénératifs.....	62
5.4.2.1. Inhibitions des processus cataboliques	62
La voie Wnt/ β -caténine	62
Les ADAMTS	62
Le remodelage osseux	63
5.4.2.2. Induction des processus anaboliques	63
Fibroblast Growth Factors	63
TPX-100	64
5.4.3. Traitements anti-inflammatoires.....	64
5.4.4. Thérapies cellulaires	65
5.4.4.1. Thérapies cellulaires autologues ambulatoires	65
Plasma riche en plaquettes.....	65
Concentré de moelle osseuse.....	65
Fraction stromale vasculaire	65
5.4.4.2. Implantation de chondrocytes autologues.....	66
5.4.4.3. Cellules souches mésenchymateuses	66
Les cellules souches mésenchymateuses.....	67
1. Caractérisation des cellules souches mésenchymateuses.....	69
1.1. Adhérence au plastique de culture cellulaire	70

1.2.	Marqueurs membranaires spécifiques	70
1.3.	Capacités de différenciations	71
1.3.1.	Différenciation ostéogénique	71
1.3.2.	Différenciation chondrogénique	72
1.3.3.	Différenciation adipogénique	72
2.	Propriétés d'intérêt thérapeutique	72
2.1.	Interaction avec le système immunitaire	73
2.1.1.	Polarisation	73
2.1.1.1.	Pro-inflammatoire	74
2.1.1.2.	Anti-inflammatoire	75
2.1.2.	Echappement immun	75
2.2.	Rôle de maintien de l'homéostasie	76
2.2.1.	Rôle de protection	76
2.2.1.1.	Propriétés anti-fibrotiques.....	76
2.2.1.2.	Propriétés anti-apoptiques.....	76
2.2.1.3.	Propriétés anti-senescence	77
2.2.2.	Rôle de support à la croissance du tissu	77
2.2.2.1.	Angiogenèse.....	77
2.2.2.2.	Support à la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices	78
3.	Sources de cellules souches mésenchymateuses	78
3.1.	Tissu d'origine	78
3.1.1.	MSC isolées de tissus adultes	78
3.1.1.1.	Moelle osseuse.....	78
3.1.1.2.	Tissu adipeux	79
3.1.1.3.	Concentré de moelle osseuse (BMAC) et Fraction stromale vasculaire (SVF)	79
3.1.1.4.	Sang périphérique	80

3.1.1.5. Derme.....	80
3.1.2. MSC isolées des annexes embryonnaires	80
3.1.2.1. Cordon ombilical	80
3.1.2.2. Placenta.....	80
3.1.3. MSC non utilisables en thérapeutiques.....	81
3.2. Greffe autologue ou cellules allogéniques.....	81
Les cellules souches mésenchymateuses comme « ingrédient » d'ingénierie tissulaire dans l'arthrose	82
1. Rationnel	83
2. Preuve de concept.....	84
2.1. In vitro.....	84
2.1.1. Le premier pilier : les cellules.....	85
BM-MSc	85
AT-MSc	86
UC-MSc.....	86
Placental-MSc.....	86
Synovial-MSc	87
FP-MSc	87
PBPC	87
2.1.2. Le second pilier : la matrice.....	88
Biomatériaux d'origine naturelle.....	89
Biomatériaux protéiques.....	89
Biomatériaux saccharidiques.....	89
Biomatériaux d'origine synthétiques.....	91
Biomatériaux composites	91
2.1.3. Le troisième pilier : les facteurs.....	92
Induction et maintien du phénotype chondrocytaire	92

La superfamille des Transforming Growth Factor- β	92
La famille des Fibroblast Growth Factor.....	93
La famille des Insuline-like Growth Factor.....	94
La famille Wnt.....	94
La famille Hedgehog	95
Les miRNA.....	95
Association des facteurs à la matrice.....	95
2.1.4. Le système de culture	97
2D vs 3D.....	97
L'hypoxie	98
Sollicitation mécanique	98
2.2. Pré-clinique.....	99
2.2.1. Les modèles utilisés	99
2.2.2. Les MSC utilisées	100
2.2.3. Les matrices utilisées	100
2.2.4. Les facteurs utilisés.....	101
2.2.5. Les critères d'évaluation.....	101
2.3. Clinique.....	101
3. Limites.....	102
3.1. Limites relatives aux propriétés chondrogéniques des MSC.....	102
3.2. Limites liées aux conditions de culture.....	103
3.3. Limites liées à la matrice utilisée.....	103
3.4. Limites liées aux facteurs	104
3.5. Limites liées à la pathologie et aux modèles utilisés	105
Les cellules souches comme médicaments de thérapie cellulaire dans l'arthrose	106
1. Rationnel	107
2. Preuve de concept.....	108

2.1. In vitro.....	108
2.1.1. Mécanismes d'interaction	109
2.1.1.1. Interactions juxtacrines	109
2.1.1.2. Interactions paracrines	109
Facteurs solubles	110
Vésicules extracellulaires	111
2.1.2. Interactions cellulaires	111
2.1.2.1. Les chondrocytes	112
2.1.2.2. Les synoviocytes.....	112
2.1.2.1. Les cellules de l'immunité.....	112
Les macrophages	113
Les lymphocytes T	113
2.2. Pré-clinique	114
2.2.1. Les modèles utilisés	114
2.2.2. Sécurité d'utilisation	114
2.2.3. Dosage, routes d'administration et biodistribution.....	115
2.2.4. Efficacité thérapeutique	116
2.3. Clinique.....	116
3. Limites.....	119
3.1. Limites liées aux mécanismes non encore élucidés.....	119
3.2. Limites liées au processus de production des MSC.....	119
3.3. Limites liées à la mortalité des MSC suite à leur administration	119
3.4. Limites liées aux protocoles expérimentaux des études précliniques et cliniques	120
Discussion et Conclusion	122
Bibliographie	128

Table des Illustrations

Figure 1 : Statistiques concernant le mot-clé « Osteoarthritis » dans la base de donnée Medline.....	17
Figure 2 :Variation de l'incidence de l'arthrose en fonction de l'âge, du sexe et de la localisation de l'arthrose.....	22
Figure 3 : Répartition des charges imputable à l'arthrose.....	24
Figure 4 : Représentation schématique des principaux facteurs de risque de l'arthrose.....	25
Figure 5 : Représentation schématique de la relation entre obésité et arthrose. .	29
Figure 6 :Représentation schématique d'une diarthrose et des différents éléments participant à l'articulation.	32
Figure 7 : Composition de la MEC du cartilage articulaire.....	34
Figure 8: Coupe histologique du cartilage.....	36
Figure 9: Schéma représentant l'organisation des fibres de collagène au sein du cartilage.....	36
Figure 10 : Représentation schématique des différents stades clinique de l'arthrose (ICRS).....	38
Figure 11 : Représentations schématiques des ménisques.....	40
Figure 12 : Organisation spatiale de l'os sous-chondral.....	42
Figure 13 : Structure de la capsule articulaire.....	45
Figure 14 : Coupe histologique de la membrane synoviale.....	46
Figure 15 : Illustration histologique des différents types de subintima.....	47
Figure 16 : Représentation schématique de l'appareil capsulo-ligamentaire de l'articulation du genou droit.....	51
Figure 17 : Schéma illustratif du principe de l'arthroplastie.....	58
Figure 18 : Représentation schématiques des stratégies de recherches pour le traitement de l'arthrose.....	59
Figure 19 : Représentation schématique de la multipotence des MSC.....	68
Figure 20 : Représentation schématique des critères minimum permettant de définir les MSC.....	69
Figure 21 : Stratégie de prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose	124

Liste des abréviations

ACI : Implantation de Chondrocyte Autologues

MACI : Implantation de Chondrocyte Autologues associés à une Matrice

ADAMTS : A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

ALP : Phosphatase alcaline

ARN : Acide Ribonucléique

miRNA : micro ARN

BMAC : Concentré de moelle osseuse

BMI : Indice de masse corporelle (Body mass index)

BMP : Bone Morphogenique Protein

CCL : Chémokine au motif Cystéine-Cystéine

CXCL : Chémokine au motif Cystéine-X-Cystéine

CD : Cluster de Différenciation

COX : Cyclo-oxygénases

DAMP : Damage-Associated Molecular Patterns

EV : Vesicules Extracellulaires

EVSI : Espérance de Vie Sans Incapacité

FGF : Fibroblast Growth Factor

bFGF : basic FGF

FGFR : FGF Receptor

FID : Fédération Internationale du Diabète

GAG : Glycoaminoglycanes

HA : Acide Hyaluronique

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

HGF : Hepatic Growth Factor

HH : Hedgehog

DHH : Desert Hedgehog

IHH : Indian Hedgehog

SHH : Sonic Hedgehog

HIF : Hypoxia-Inducible Factor

HRE : Hypoxia Response Element

HLA : Human Leucocyte Antigen

HO-1 : Hème Oxygénase-1

HR : Hazard Ratio

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule -1

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

ICOAP : Intermittent and Constant OA Pain score

ICRS : International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society

IDO : Indoléamine 2,3-Dioxygénase

IGF : Insuline like Growth Factor

IGFR : Récepteur à l'IGF

IGFBP : IGF Binding Protein

IL : Interleukines

IL-1Ra : Antagoniste au Récepteur à l'Interleukine-1

INF- γ : Interferron- γ

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRSN : Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

ISCT : International Society for Cellular Therapy

ITS : Insuline – Transferrine – Sélénium

KL : Kellgren Lawrence score

KOOS : Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score

LDL : Low Density Lipoprotein

LIF : Leukemia inhibitory Factor

LT : Lymphocytes T

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1

M-CSF : Monocyte-Colony Stimulating Factor

MEC : Matrice Extra-Cellulaire

MHC : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

MIP : Macrophage Inflammatory Protein

MMP : Matrix Metalloproteinases

MSC : Cellules souches mésenchymateuses (ou Medicinal Signalling Cell)

AT-MSC : MSC isolées du tissu adipeux sous-cutané

BM-MSC : MSC isolées de la moelle osseuse

FP-MSC : MSC isolées du tissu adipeux infra-patellaire

UC-MSC : MSC isolées du cordon ombilical

UCB-MSC : MSC isolées du sang de cordon ombilical

WJ-MSC : MSC isolées de la gelée de Wharton

MV : Microvesicules

NGF : Nerve Growth Factor

NK : Cellules Natural Killer

NO : Oxyde Nitrique

OARSI : Osteoarthritis Research Society International

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd ratio

PBPC : Peripheral Blood derived Progenitor Cells

PEG : Polyéthylène Glycol

PGA : Polymères d'acide polyglycoliques

PGE2 : Prostaglandine E2

PGF : Placental growth factor

PLA : Polymères d'acide polylactique

PLGA : Copolymère d'acide polylactique et d'acides polyglycoliques

PPAR γ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ

PRP : Plasma Riche en Plaquettes

PTH : Parathyroïd Hormone

RANKL : Receptor activator of Nuclear factor kappa-B Ligand

RANTES : Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted

SCF : Stem Cell Factor

SDF-1 : Stromal cell-Derived Factor 1

SMR : Ratio Standardisé de Mortalité

SR : Sex ratio

SVF : Fraction Stromale Vasculaire

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

TIMP : Tissue Inhibitor of Metalloproteinases

TLR : Toll Like Receptor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

TnT : Tunneling nano Tubes

Treg : Lymphocytes T régulateurs

TSG-6 : TNF-Stimulated Gene-6

VAS : Visual Analog Scale

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1

VEGF :Vascular Endothelial Growth Factor

VLA-4 : Very Late Antigen 4

WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities OA Index

Introduction

L'arthrose est la plus commune des pathologies rhumatismales. Il s'agit d'une pathologie dégénérative touchant l'ensemble des tissus composants l'articulation et pouvant mener ultimement à une destruction de ladite articulation. Cliniquement, cette maladie se traduit par des douleurs handicapantes et une perte progressive de la fonctionnalité articulaire. L'un des principaux facteurs de risque de cette maladie dégénérative est le vieillissement. Or dans un contexte de population vieillissante, la prévalence de cette pathologie, déjà importante, devrait continuer à augmenter. Ce qui fait de la prise en charge de l'arthrose un véritable enjeu de santé publique.

Longtemps considérée comme un aléa associé au vieillissement (1), on peut voir que le nombre de publications scientifiques traitant de l'arthrose augmente de manière exponentielle depuis les années 1990 (figure 1) (2).

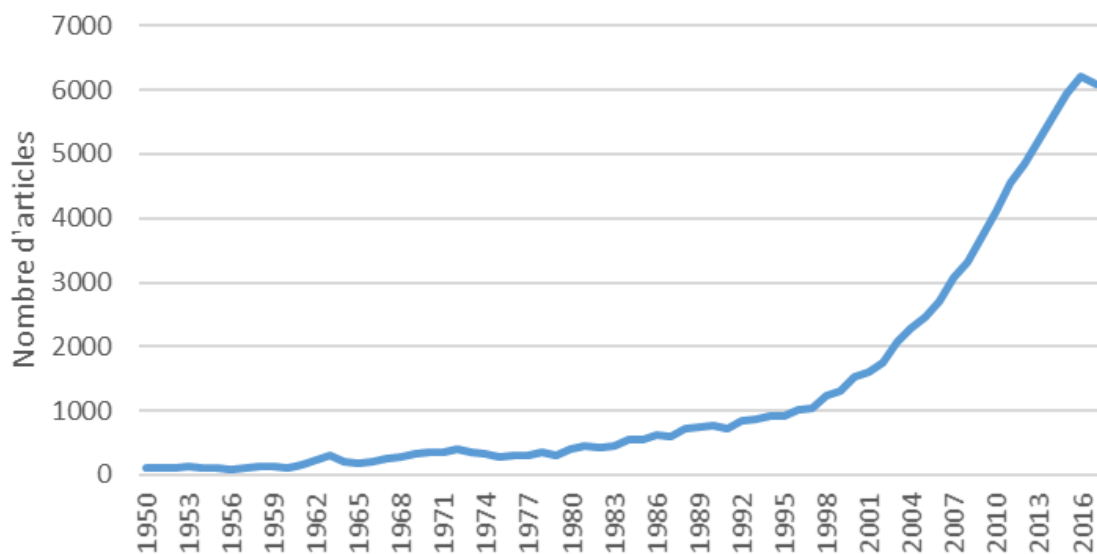


Figure 1 : Statistiques concernant le mot-clé « Osteoarthritis » dans la base de donnée Medline. Nombre d'article associés au mot-clé « Osteoarthritis » publiés par an entre 1950 et 2016 (2).

Malgré l'accent mis par les autorités de santé sur l'étude de cette pathologie et la recherche de nouveaux traitements, il n'existe actuellement aucune thérapeutique satisfaisante pour la prévention, le traitement ou la restauration des lésions induite par la maladie. Au cours des deux dernière décennies diverses solutions thérapeutiques innovantes ont été explorées. Cependant le caractère complexe de la maladie rend difficile l'étude des multiples mécanismes impliqués et par conséquent les traitements proposés restent imparfaits. Parmi les approches pertinentes, l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses revêt un caractère prometteur.

Les cellules souches mésenchymateuses, ou MSC, ont tout d'abord été étudiées en raison de leur capacité de différenciation. En effet ces cellules, dites souches, sont capables *in vitro* et *in vivo* de se transformer en cellules osseuses, cartilagineuses et adipeuses. Au cours de l'arthrose, on observe une érosion du cartilage. Cette érosion du cartilage, résultant des mécanismes physiopathologiques associés à l'arthrose, est à la fois le signe de la progression de la maladie et un des facteurs participant à l'entretien des conditions favorables à cette progression. En raison de leur propriété de différenciation dans la voie chondrogénique, les MSC ont été envisagées comme l'un des 3 piliers de l'ingénierie tissulaire (cellules, matrices, facteurs), dans des stratégies de réparation/régénération de cartilage. En comblant les défauts cartilagineux à l'aide de tissus semblables au cartilage produit *in vitro* à partir de ces MSC, il est ainsi envisagé de stopper la mécanique de déstabilisation de l'articulation et donc la progression de l'arthrose.

L'étude de ces MSC a permis de comprendre leur provenance, leurs interactions avec les autres populations cellulaires les environnant, ainsi que leurs rôles physiologiques. A l'issue de cette étude plusieurs propriétés d'intérêt thérapeutique leur ont été découvertes (capacités trophiques, capacités de recrutement et d'éducation du système immunitaire, capacité de protection des cellules environnantes, ...), induisant par la même l'idée que les MSC ne seraient pas uniquement des cellules souches et pourraient être appelées « Medicinal Signaling Cells » (3). En parallèle, l'étude de l'arthrose a permis de mettre en évidence le rôle du déséquilibre entre anabolisme et catabolisme, de l'inflammation ou plus récemment de la senescence dans les mécanismes physiopathologiques de la maladie. Ainsi l'idée que ces MSC pourraient, à travers leurs activités de sécrétion, interagir avec les différents acteurs de la maladie, a permis l'émergence d'une seconde approche thérapeutique : l'utilisation des MSC comme médicament de thérapie cellulaire.

Aujourd'hui, de nombreuses données cliniques et précliniques (*in vitro* et *in vivo*) sont disponibles et soutiennent ces deux approches thérapeutiques, qui sont d'ailleurs toujours en cours d'étude et de développement. Cependant, ces données indiquent également que ces approches possèdent des limites et la confusion, naissant de l'absence de comparaison de ces deux approches thérapeutiques dans la littérature, rend difficile l'identification de leviers pouvant permettre l'arrivée sur le marché de produits issus de ces MSC.

Ce travail de thèse effectue dans une première partie une revue des connaissances concernant l'épidémiologie et la physiopathologie de l'arthrose, les recommandations de prise en charge actuelle, ainsi que les approches thérapeutiques en cours de développement. Dans une seconde partie, ce travail recense les connaissances actuelles concernant les cellules souches mésenchymateuses, les sources d'obtention, les moyens de caractérisation et leurs propriétés d'intérêt. Pour terminer, en troisième et quatrième partie, ce travail inventorie les données précliniques (*in vitro* et *in vivo*) et cliniques supportant l'utilisation des cellules souches d'une part dans les approches d'ingénierie tissulaire et d'autre part en tant que médicament de thérapie cellulaire. Il replace chaque approche dans l'arsenal thérapeutique anti-arthrosique, soulève les limites actuelles de chaque approche et les solutions envisagées dans la littérature permettant de dépasser ces limites.

L'arthrose

1. Définition

L'arthrose est définie par l'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) comme :

« A disorder involving movable joints characterized by cell stress and extracellular matrix degradation, initiated by micro- and macro-injury that activates maladaptive repair responses including pro-inflammatory pathways of innate immunity. The disease manifests first as a molecular derangement (abnormal joint tissue metabolism) followed by anatomic, and/ or physiologic derangements (characterized by cartilage degradation, bone remodeling, osteophyte formation, joint inflammation and loss of normal joint function) that can culminate in illness. » (4)

« Un trouble impliquant des articulations mobiles, caractérisé par un stress cellulaire et une dégradation de la matrice extracellulaire, initiée par des micro et macro-lésions qui active des réponses de réparation inadaptées, incluant les voies pro-inflammatoires de l'immunité innée. La maladie se manifeste d'abord par un dérangement moléculaire (métabolisme anormal des tissus articulaires) suivi de dérangements anatomiques et / ou physiologiques (caractérisés par une dégradation du cartilage, un remodelage osseux, la formation d'ostéophytes, une inflammation des articulations et une perte de la fonction articulaire normale) pouvant aboutir à une maladie. » (4)

L'arthrose n'est ainsi pas considérée comme une maladie unique, mais comme un ensemble d'affections dégénératives articulaires (5). L'ensemble des tissus composant l'articulation peut s'en trouver affecter. Et les origines de ces micro et macro-lésions, évoqués dans la définition, peuvent trouver leurs sources dans divers phénomènes mécaniques et biologiques (génétiques, métaboliques, traumatiques ou dus au développement).

L'ensemble des troubles présentés culmine en une présentation pathologique arborant des caractères biologiques et cliniques communs (5). C'est sur cette présentation pathologique que se base le plus souvent le diagnostic de la maladie, résultat d'une progression avancée de la maladie dû au caractère asymptomatique de son initiation (6).

La maladie arthrosique, se traduisant de manière symptomatique par des douleurs et une perte de fonction articulaire, revêt alors un caractère handicapant pour le patient.

2. Epidémiologie

2.1. Prévalence et incidence

L'arthrose est la plus fréquente des pathologies rhumatismales, touchant près de 20% de la population dans les pays industrialisés (17% en France, selon la Société Française de Rhumatologie) (7). Avec le vieillissement de la population l'arthrose pourrait atteindre 29,5% de la population en 2030 (8). La prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge et varie selon les articulations touchées. Elle était estimée à 43,3% de la population de plus de 50 ans (tous sexes confondus) pour la main, 23,9% pour le genoux et 10,9% pour la hanche en 2011. (9).

Les données concernant l'incidence de la pathologie sont, quant à elle, peu nombreuses et difficiles à interpréter, notamment en raison d'une variabilité importante des données en fonction de l'âge des patients et des critères diagnostics utilisés. En effet, en fonction de la méthodologie utilisée (auto-rapportée – KOOS, radiographique – Kellgren-Lawrence, ou symptomatique – score ICRS, Outerbridge ou par IRM) la détection de l'arthrose sera plus ou moins précoce (9). Cependant, une étude réalisée en Espagne montre que, comme pour la prévalence, l'incidence de l'arthrose varie avec l'âge et selon les articulation (figure 2) (10).

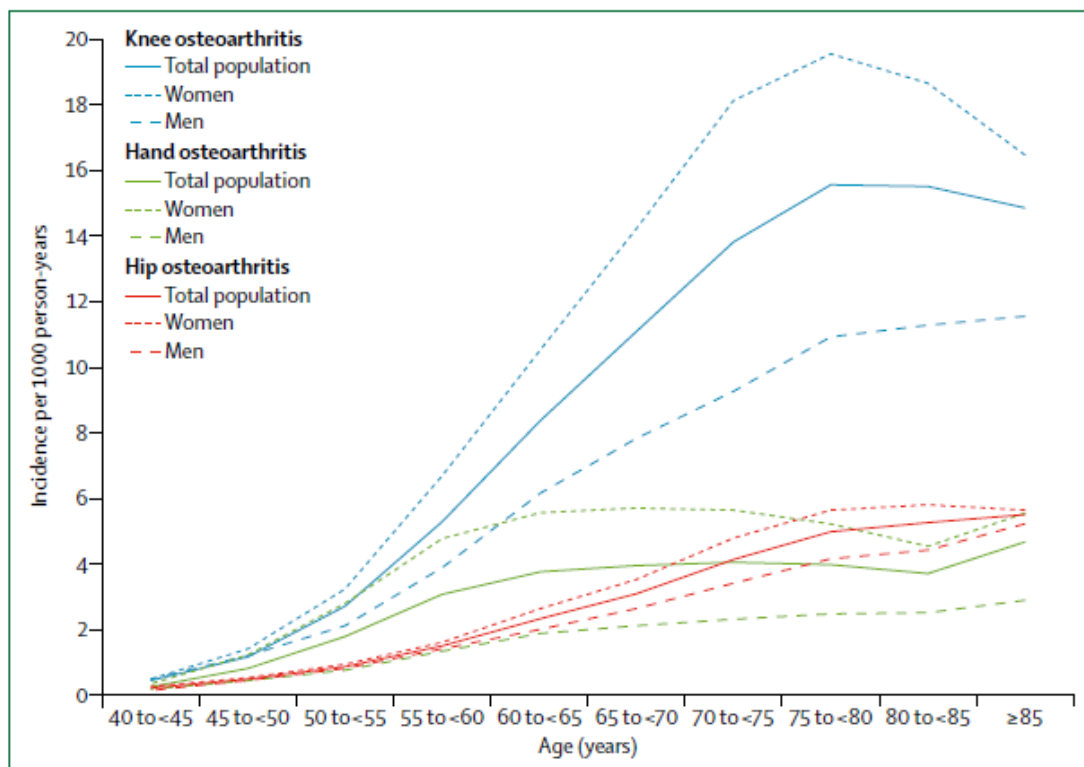


Figure 2 : Variation de l'incidence de l'arthrose en fonction de l'âge, du sexe et de la localisation de l'arthrose : gonarthrose (bleu), arthrose digitale (vert), coxarthrose (rouge) (tirée de Hunter et Bierma-Zeinstra Lancet (2019)(8)).

2.2. Comorbidités

L'arthrose a également été associée à un risque accru de survenue de comorbidités (prévalence chez les patients arthrosiques : 67% (95%CI: 57%-74%), comparé aux patients non arthrosiques : 56% (95%CI: 44%-68%)) (11). Les comorbidités les plus associées à l'arthrose sont les infarctus (Prevalence Ratio (PR) 2.61; 95%CI: 2.13-3.21), les ulcères gastro-intestinaux (PR 2.36; 95%CI: 1.71-3.27) et les syndromes métaboliques (PR 1.94; 95%CI 1.21-3.12) (11).

Une étude britannique a également mis en évidence une augmentation de la mortalité, en association avec un diagnostic symptomatique ou radiographique de gonarthrose et/ou de coxarthrose, toute cause confondue (ratio standardisé de mortalité (SMR) : 1,55 ; 95%CI : 1,41-1,70) (12). Cette augmentation du risque de mortalité est particulièrement élevée lorsque l'arthrose est associée aux pathologies cardiovasculaires (SMR : 1,71) et aux démences (SMR : 1,99) (12).

Finalement, l'étude « Global Burden of Disease Study », réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2016, a définie l'arthrose comme la 12^{ème} cause de réduction de l'espérance de vie sans incapacité (EVSI) au niveau mondial. En 1990, cette maladie n'était placée qu'à la 17^{ème} place (13).

2.3. Evaluation médico-économique

De par son caractère douloureux et handicapant entraînant une nécessité de soin, l'arthrose représente un coût important pour les patients mais aussi pour la société. Si certains coûts, notamment ceux relatifs au bien-être des patients, sont difficile à chiffrer (figure 3), d'autres tels que les frais de prise en charge médicale ou de manque à gagner d'un point de vue économique peuvent être approximés.

Ainsi le coût directement imputable à la prise en charge de l'arthrose, a été estimée à 1,6 milliards d'euros par an en France en 2002, soit 1,7% des dépenses de l'Assurance Maladie, et à 22,6 milliards de dollars aux Etats-Unis en 2004 (14,15). Ce coût direct, dont la répartition est présentée en figure 2, représente entre 1 et 2,5% de la consommation domestique dans les pays développés (16). En parallèle, la part indirectement imputable à l'arthrose est-elle estimée aux environs de 10 milliards de dollars par an aux Etats Unis (2010) (17).

L'ensemble de ces données épidémiologiques montre l'ampleur du problème de santé publique que représente l'arthrose. Il existe donc un besoin lié au développement de la prise en charge de cette maladie.

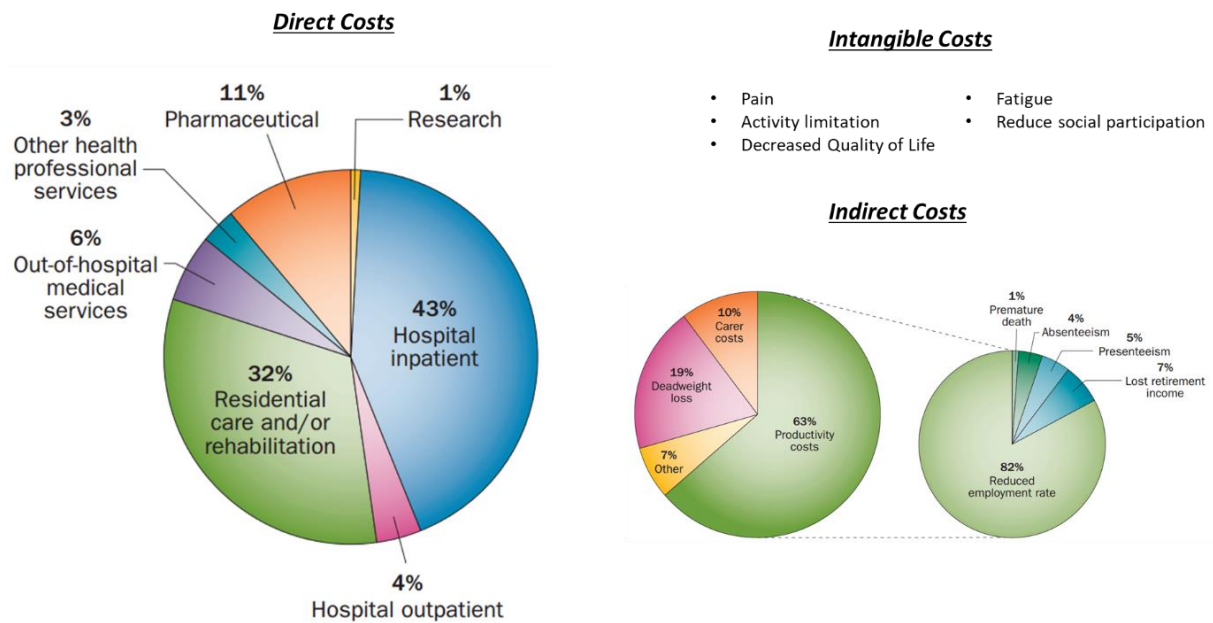


Figure 3 : Répartition des charges imputable à l'arthrose (modifié d'après Hunter et al. Nat Rev Rheumatol (2014) (18)).

3. Etiologie

L'arthrose n'est pas une maladie unique, mais un ensemble d'affections dégénératives touchant l'articulation dont l'ensemble des tissus peut se trouver affecter.

Les lésions observées lors de la progression de la maladie peuvent trouver leurs sources dans divers phénomènes mécaniques et biologiques (vieillesse, génétique, anatomie, métabolisme, traumatismes). Les facteurs de risques et les présentations de la maladie sont donc multiples. Malgré l'augmentation des études concernant l'arthrose, il existe toujours un manque d'information au regard des causes associées à l'initiation et à la progression de la maladie.

Cependant, diverses études épidémiologiques ont tout de même permis de mettre en évidence certains facteurs de risques impliqués dans le développement de l'arthrose. Ces facteurs de risques peuvent être divisés en facteurs modifiables et non modifiables (Figure 3).

3.1. Facteurs de risques non modifiables

Certains des facteurs de risques de l'arthrose ne sont pas modifiables. Qu'ils soient acquis ou innés, ces facteurs de risques s'associent à un risque accru de développer la maladie. Parmi ces facteurs de risques nous pouvons citer : l'âge, le sexe, divers facteurs génétiques, ou encore certains facteurs anatomiques.

3.1.1. Age

La prévalence de l'arthrose augmente avec l'âge. D'un point de vue épidémiologique il s'agit même du plus important facteur de risque. En effet, l'arthrose est une pathologie dégénérative, dont certains mécanismes, tels que la senescence, la défaillance de l'autophagie ou l'inflammation, sont ou peuvent être associés au vieillissement.

En France, avant 45 ans, seulement 3 % de la population est touché par l'arthrose. Mais à partir de 65 ans, la prévalence atteint 65% de la population et augmente à plus de 85% chez les plus de 70 ans (19).

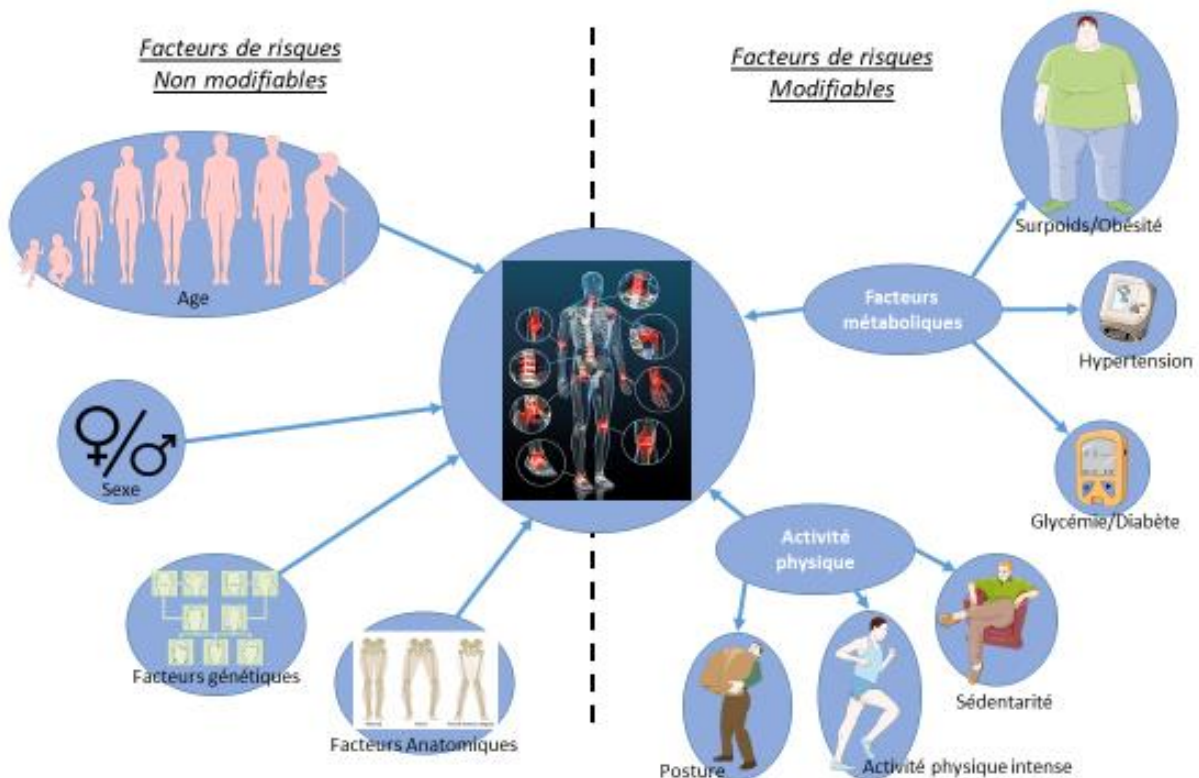


Figure 4 : Représentation schématique des principaux facteurs de risque de l'arthrose.

3.1.2. Sexe

L'analyse du sex ratio (SR) de l'arthrose montre également une prédominance de la pathologie chez la femme (SR (gonarthrose) : 1,68 (95% CI 1,37-2,07, I=72,5)) (20). Ce SR varie selon la localisation de l'arthrose. Si pour la coxarthrose (arthrose de la hanche) le SR montre seulement une légère prédominance chez la femme, une différence beaucoup plus importante est observée pour l'arthrose digitale avec une fréquence près de 4 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes à 50 ans (10).

L'hypothèse avancée pour expliquer cette différence de prévalence entre hommes et femmes est basée sur les différences relatives aux hormones sexuelles entre les deux sexes (21). Cependant les diverses études menées pour établir une relation de cause à effet montrent des résultats conflictuels (22).

3.1.3. Facteurs génétiques

De nombreux facteurs génétiques ont aussi été identifiés, ou sont en cours d'étude, pour leur rôle prédisposant au développement de l'arthrose (*COG5, DUS4L, COL6A4P1, HLA QBI, BTNL2, TP63, FTO, GLT8D1, MCF2L, SUPT3H, SMAD3, COMP, CHADL, GDF5, DOT1L, ASTN2, NCOA3, CHST1 1, KLHL42 PTHLH, FILIP1, SNP6, ALDH12*, etc.) (21).

L'ensemble des facteurs génétiques associés à un risque accru de développement de l'arthrose ont été estimés comme comptant pour 40% des cas de gonarthrose et 60% des cas d'arthrose digitale et de coxarthrose (23). Cependant, aucun de ces facteurs génétiques n'a été identifié comme directement responsable du développement de l'arthrose et les effets individuels de chacun des variants alléliques à risque restent très modérés. Certaines études suggèrent donc un effet multigénique de ces facteurs (23).

3.1.4. Facteurs anatomiques

Divers facteurs anatomiques peuvent également contribuer à faciliter l'initiation ou la progression de l'arthrose, en induisant une stimulation mécanique anormale au niveau des tissus composant l'articulation.

3.1.4.1. Déformations anatomiques

Il a notamment été montré que diverses déformations anatomiques tels que les valgus ou varus, les inégalités de longueur, ou des dysplasies au niveau des membres inférieurs pouvaient être à l'origine d'une augmentation du risque d'atteinte arthrosique (24,25). Ces déformations peuvent être le fruit de problèmes ou de contraintes appliquées au cours du développement des membres durant la croissance, et vont modifier les axes de répartition des charges au niveau de l'articulation la soumettant à un stress plus important. Des modifications minimales et pratiquement asymptomatique au cours de la vie vont pouvoir entraîner avec le temps un risque accru de développement de l'arthrose.

3.1.4.2. Antécédent traumatique

La survenue d'évènements traumatiques (fracture, entorses, rupture ligamentaire ou atteinte méniscale) dans ou à proximité des articulations peuvent également influencer le développement de l'arthrose, et ce parfois plusieurs années après la blessure (26).

Ainsi il a été montré que la rupture du ligament croisé antérieur (OR= 2,83 (95%CI 1,91-4,19 I=89,1), ainsi que les atteintes méniscales (OR= 14,0 (95%CI 3,5-121,2), étaient corrélés avec un risque accru de développement de l'arthrose (27,28).

3.1.4.3. Arthrose préexistante

Enfin, il a été montré que l'atteinte arthrosique au niveau d'une articulation augmentait le risque de développer de l'arthrose au niveau d'une autre articulation :

- Une coxarthrose entraîne un excès de risque de développer une gonarthrose (Hazard ratio (HR)= 1,15 (99%CI 1,08-1,23)) (10).
- Une gonarthrose entraîne un excès de risque de développer une coxarthrose (HR= 1,35 (99%CI 1,28-1,43)) (10).
- Une arthrose digitale entraîne un excès de risque de développer une gonarthrose (HR=1,20 (99%CI 1,14-1,26)) ainsi qu'une coxarthrose (HR= 1,23 (99%CI 1,13-1,34)) (10).

3.2. Facteurs de risques modifiables

D'autres facteurs de risques de l'arthrose sont modifiables. Ces facteurs de risques, associés à un risque accru de développement de la maladie, peuvent ainsi être des cibles de la prise en charge thérapeutique de la maladie. Parmi ces facteurs de risques nous pouvons retrouver des facteurs de risques liés au métabolisme ou à l'activité physique.

3.2.1. Facteurs métaboliques

Depuis plusieurs années, de nombreuses études font état d'un lien de corrélation entre désordres métaboliques, notamment ceux impliqués dans le syndrome métabolique, et l'arthrose. Cette corrélation suggère ainsi un caractère systémique ou généralisé de la maladie et non plus uniquement localisé au niveau de l'articulation.

3.2.1.1. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique n'est pas en soi une maladie mais est défini par de nombreuses organisation de santé (tels que l'OMS ou la Fédération Internationale du Diabète-FID) (29) comme un ensemble de troubles physiologiques et biochimiques associés à un risque accru de développement de pathologies métaboliques tels que les maladies cardio-vasculaires ou le diabète de type 2.

Ce syndrome est ainsi caractérisé (29) par l'association d'une obésité abdominale (tour de taille supérieure à 94 cm pour un homme ou 80 cm pour une femme, hors grossesse, et un BMI > 30 kg/m²) à au moins deux facteurs parmi :

- Hypertriglycéridémie (>1,7 mmol/L ou 150 mg/dL)
- Hypercholestérolémie
 - LDL-c >1,6g/L
 - HDL-c <1,03 mmol/L (ou 40 mg/dL) pour les hommes et <1,29 mmol/L (ou 50 mg/dL) pour les femmes
- Hypertension artérielle
 - >130 mmHg (pression systolique)
 - >85 mmHg (pression diastolique)
- Hyperglycémie (>5,6 mmol/L ou 100 mg/dL)

Nombre de ces perturbations métaboliques sont associées individuellement à une augmentation du risque de développer ou de voir progresser l'arthrose.

3.2.1.2. Surpoids/obésité

Il existe de nombreuses études réalisées dans l'optique de caractériser la relation entre surpoids/obésité et arthrose. Une méta-analyse, réalisée en 2015, met ainsi en évidence le risque de développement d'une gonarthrose (arthrose du genoux) en cas de surpoids (OR : 1,98 95%CI 1,57-2,20, I=98,8) ou d'obésité (OR : 2,66 95%CI 2,15-3,28, I=98,7) (27). Cette relation entre obésité et arthrose n'est pas observable uniquement au niveau des articulations portantes. En effet, le risque relatif de développement de l'arthrose digitale est de 1,9 en cas de surpoids (30), laissant supposer un mécanisme autre que le simple effet de la gravité sur le risque de développement de l'arthrose.

Le surpoids (BMI >25) et, a fortiori, l'obésité (BMI >30) sont associés à des sollicitations anormales des articulations portantes du point de vue des contraintes mécaniques. Cependant, ces états sont également associés à une situation inflammatoire généralisée de faible intensité (31) et à la production de cytokines, appelées adipokines, par le tissu adipeux (32). Ces molécules et cet état inflammatoire sont impliqués dans les mécanismes d'induction et d'entretien de l'arthrose (figure 5) (32).

Il est ainsi estimé que 29% des gonarthrose seraient évitables grâce à une réduction de l'indice de masse corporelle des sujets en surpoids (33). Plus récemment il a également été identifiés des liens entre microbiote intestinal de sujets obèse et développement de l'arthrose (34).

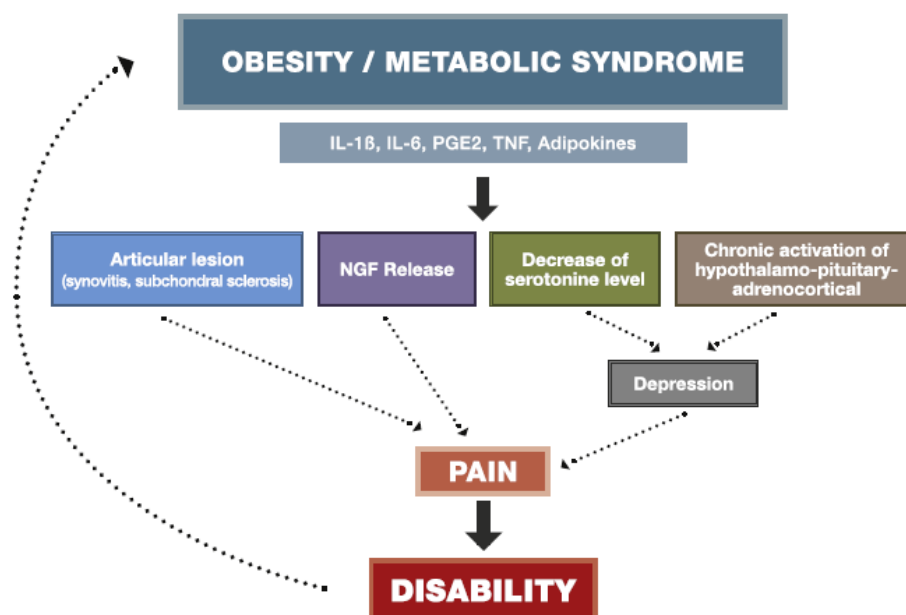


Figure 5 : Représentation schématique de la relation entre obésité et arthrose (tirée de Courties et al. Osteoarthr. Cartil.(2015)(35)).

3.2.1.3. Hypertension

L'hypertension artérielle est définie comme une pression artérielle systolique supérieur à 130 mmHg et une pression diastolique supérieure à 85 mmHg. Il s'agit d'un facteur de risque connu des pathologies cardio-vasculaire, qui a également été mis en relation avec un risque accru de développer l'arthrose (OR : 2,83 95%CI 1,91-4,19, I=89,1) (36).

Les mécanismes impliqués sont encore mal connus. Certaines études suggèrent que certains facteurs de risques tels que l'âge, le surpoids et l'obésité, ou encore l'inflammation chronique, partagés par l'arthrose et l'hypertension artérielle, seraient responsables de cette corrélation (37). D'autres études mettent en avant les mécanismes moléculaires communs aux deux pathologies, tels que l'implications de cytokines pro-inflammatoires, l'interleukine-6 (IL-6) notamment (38,39), ou l'activation de voies de signalisations telles que les voies de signalisations Wnt et OPG/RANKL toutes deux impliquées à la fois dans la physiopathologie arthrosique et dans les mécanismes liés à l'hypertension artérielle (40,41). Enfin, l'hypertension artérielle, ainsi que les autres désordres métaboliques associées au syndrome métabolique, sont à l'origine d'une altération de la structure microvasculaire, résultant notamment en une raréfaction artério-capillaire. Cette raréfaction artério-capillaire diminue la surface d'échange entre le sang et les tissus et augmente les résistances hémodynamiques locales, freins à l'écoulement du sang dans la microcirculation. Ces modifications hémodynamiques entraînent une diminution de la perfusion en oxygène et en nutriment des tissus. Le cartilage n'étant pas vascularisé, la réduction des échanges sanguins dans les tissus lui assurant l'apport de nutriments par diffusion passive (os sous-chondral et membrane synoviale) entraîne fatalement une diminution de ses apports nutritifs (42).

3.2.1.4. Glycémie

L'hyperglycémie, et sa pathologie associée le diabète (particulièrement de type 2), ont également été mis en évidence comme facteur de risque de développement et progression de l'arthrose (OR=1.46 (95%CI 1.08-1.96)) (43).

3.2.2. Activité physique

Les données relatives aux liens entre activité physique et développement de l'arthrose ont longtemps été conflictuelles. Il est maintenant accepté que l'activité physique est nécessaire au maintien d'un cartilage sain et permet également de réduire les symptômes douloureux chez les patients arthrosiques.

3.2.2.1. Activité physique modérée

En effet, il a été montré que la pratique de la course à pied de manière récréative permettait de réduire le risque de développer l'arthrose (OR=0.6 (95%CI 0.49-0.73)) (44). D'un point de vue histologique l'activité physique permet une augmentation de l'épaisseur du cartilage chez les enfants (45). A l'inverse, une immobilisation forcée entraîne une rapide diminution du volume du cartilage chez l'adulte (46).

3.2.2.2. Activité sportive intense

Cependant une activité physique trop intense peut aussi être délétère pour l'articulation. Ainsi le fait de pratiquer la course à pied de manière intense est associé cette fois-ci à une augmentation du risque de développer de l'arthrose (OR= 1.34 (95%CI 0.97-1.86)) (44).

De plus les événements traumatiques, plus fréquents lors de la pratique d'une activité physique intense, constituent eux aussi des facteurs de risques de développement de l'arthrose. Enfin, outre son caractère traumatique, la pratique de ce type d'activité physique peut également être source de déformations anatomiques, notamment au cours de la croissance, qui vont également être à risque vis-à-vis du développement de l'arthrose.

3.2.2.3. Posture/Activité professionnelle

Les problèmes de postures sont également à risque. La prévalence de la gonarthrose est en effet plus élevée au sein des populations sujettes à des accroupissement et agenouillement prolongés et répétés (47). Tandis que la position debout prolongée et la levée de charge lourdes augmentent la prévalence de la coxarthrose. Les tâches requérant une dextérité manuelle importante sont quant à elles associées à l'arthrose digitale (48).

4. Physiopathologie

L'arthrose est un ensemble d'affections dégénératives touchant les articulations dont l'ensemble des tissus peuvent être affectés. Si les facteurs de risque de l'arthrose sont multiples, c'est également le cas de ses manifestations pathologiques.

4.1.L'Articulation

L'arthrose affecte préférentiellement les articulations de l'épaule (omarthrose), de la hanche (coxarthrose), du genou (gonarthrose), des parties cervicales et lombaires de la colonne vertébrale (spondylarthrose) ou les articulations métacarpo-phalangiennes du pouce (rhizarthrose) et articulations interphalangiennes proximales et distales (arthrose digitale) (49). Ces articulations sont toutes des diarthroses, aussi appelées articulations synoviales.

Les articulations synoviales sont constituées d'au moins deux pièces osseuses situées en regard l'une de l'autre. Les surfaces articulaires de ces pièces osseuses, de formes variables, sont recouvertes de cartilage articulaire permettant la transmission des forces de compression entre ces deux pièces osseuses, ainsi que leur déplacement l'une par rapport à l'autre. Cette jonction entre pièces osseuses est encadrée par une capsule fibreuse qui définit dans l'espace la cavité articulaire. Cette cavité articulaire présente des plis de taille variable appelés récessus articulaires (figure 4A) (49).

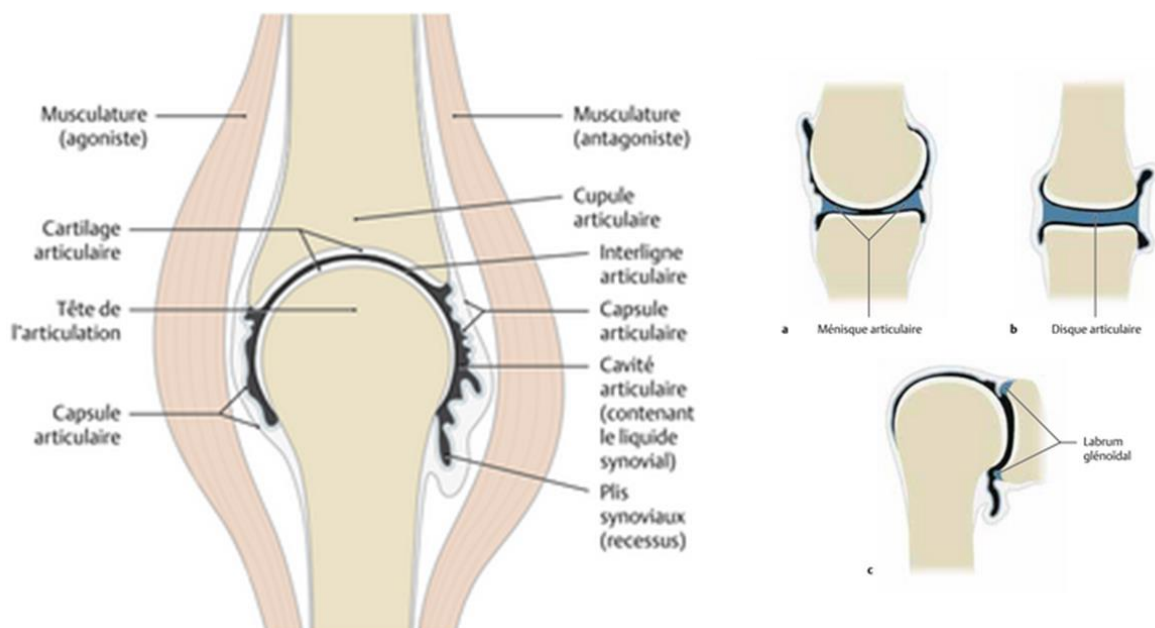


Figure 6 : Représentation schématique d'une diarthrose et des différents éléments participant à l'articulation. A. Structure d'une articulation synoviale. B. Structures intra-articulaires servant de moyens d'union à l'articulation (tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

La capsule articulaire est tapissée sur sa face interne (intra-articulaire) d'une séreuse appelée membrane synoviale. La fonction de la membrane synoviale est de produire le liquide synovial (ou synovie) baignant les différents tissus composant l'articulation. Le liquide synovial a une fonction de lubrification et de nutrition des tissus non vascularisés de l'articulation (notamment le cartilage). La capsule articulaire peut présenter des surface d'expansion de forme variable : des bourrelets (plis alaires), des plis (plis synoviaux) et des villosités (villosités synoviales). Parfois, des éléments intra-articulaires tels que les ménisques, les disques articulaires ou les labrum, permettent d'améliorer la congruence articulaire et d'accroître les surfaces de transmission des forces (figure 4B). A l'extérieur de la capsule articulaire des ligaments assurent le maintien passif et l'agencement des différents éléments de l'articulation. Enfin les muscles (agonistes et antagonistes) et tendons se terminant à proximité de l'articulation et la recouvrant, assurent le maintien actif de l'articulation, sa protection, sa mobilité et sa stabilité (figure 4A) (49).

Au cours de l'arthrose, des manifestations pathologiques sont retrouvées dans tous les tissus de l'articulation (50). Macroscopiquement, on observe une érosion progressive du cartilage (51) et une destruction des ménisques (52), une modification de l'architecture osseuse sous-chondrale avec un épaississement de la plaque osseuse (53), une calcification des tissus non minéralisés, dont le cartilage, avec formation de structure appelées ostéophytes en bordure de l'articulation (54). Enfin, l'arthrose s'accompagne d'une inflammation généralisée, de bas grade, observable au niveau de la membrane synoviale (55). Ces manifestations pathologiques sont associées à une réduction de la fonction articulaire et sont également à l'origine de symptômes douloureux pour les patients (56). Ces signes pathologiques peuvent à la fois être à l'origine de la pathologie ou bien les lésions provoquées lors de la progression de la maladie. A l'issue de l'installation de l'arthrose chaque manifestation sera simultanément le résultat de l'arthrose et un des facteurs participant à la progression de la maladie.

4.2. Le cartilage articulaire

Le cartilage articulaire est un tissu conjonctif spécialisé recouvrant les extrémités des pièces osseuses. Appelé cartilage hyalin en raison de son aspect vitreux, ce tissu possède des propriétés biomécaniques particulières, qui lui permettent d'assurer le coulisement des pièces articulaires tout en amortissant et répartissant les forces de pression entre ces pièces. L'épaisseur du cartilage dépend de l'articulation et peut varier de 0,2 mm (articulation interphalangiennes) jusqu'à 6,4 mm au niveau du genou et de la patella (rotule). A la périphérie de l'articulation, le cartilage se poursuit par une zone de transition avec la couche fibreuse de la capsule articulaire et le périoste épiphysaire (49).

Le cartilage est un tissu avasculaire et non innervé. Il est composé de cellules appelées chondrocytes représentant 1 à 10% du volume tissulaire (57). Ces cellules vivent en milieu anaérobie, enchâssées au sein d'une matrice extracellulaire (MEC) constituant le reste du volume du cartilage. La MEC cartilagineuse est principalement composée d'eau (70 à 80% du volume du cartilage). Les autres composants sont un ensemble de macromolécules comprenant des protéines (collagènes, élastine, fibronectine, laminine), des protéoglycanes (aggrécane, lubricine) et des glycosaminoglycanes (acide hyaluronique) (figure 8) (58). Les protéines de la MEC du cartilage, dont le collagène de type II est le membre le plus représenté (15 à 20% du volume du cartilage) ont pour rôle le maintien de la structure, de la forme et du volume du cartilage. Elles assurent la résistance mécanique du cartilage et permettent la transmission des forces mécaniques entre les extrémités osseuses. Les protéoglycanes (PG) et glycosaminoglycanes (GAG) (3 à 10% du volume du cartilage) assurent l'élasticité et l'hydratation du tissu grâce à leur caractère hydrophile (49).

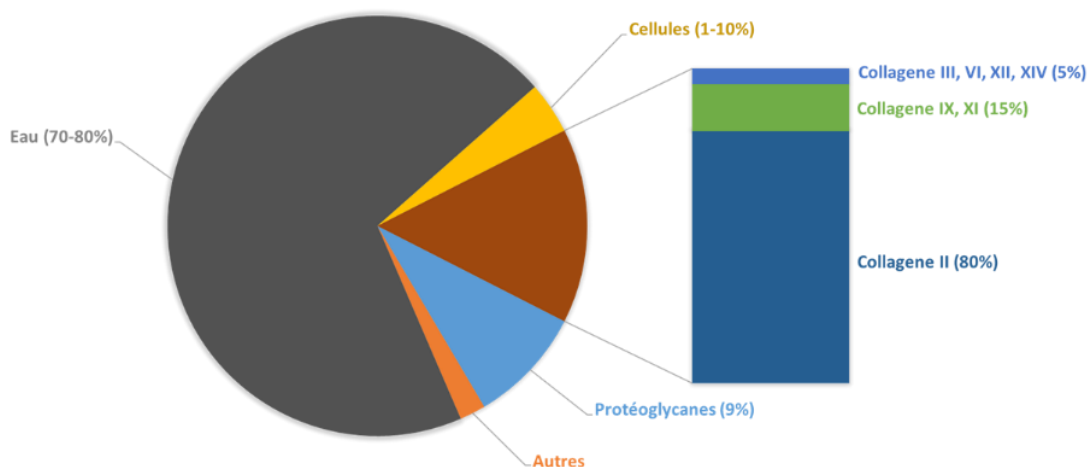


Figure 7 : Composition de la MEC du cartilage articulaire. Répartition des éléments de la MEC du cartilage articulaire (modifié d'après l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

4.2.1. Organisation histologique

Histologiquement, on distingue différentes zones au sein du cartilage articulaire (figure 8).

Au niveau de la lumière articulaire se trouve la zone superficielle (environ 3% du volume du cartilage), dans laquelle les cellules et fibres de collagène sont orientées de manière parallèle à la surface articulaire. Les apports nutritifs se font ici par diffusion passive depuis la lumière articulaire et le liquide synoviale. La matrice extracellulaire de cette zone comporte peu de protéoglycanes, car c'est elle qui doit supporter les forces de cisaillement lors du glissement des pièces articulaires. On y retrouve de nombreux chondrocytes présentant une forme aplatie (59,60). Certaines de ces cellules ont également été décrites comme chondroprogénitrices, parfois elles sont même considérées comme des cellules souches du cartilage (61).

Juste sous cette zone superficielle se trouve la zone médiane. Il s'agit de la zone la plus bioactive et comprenant le plus de protéoglycanes. Cette zone est elle-même subdivisée en deux zones :

- la zone de transition (environ 5% du volume du cartilage) est une zone moins hydratée, caractérisée par un début d'organisation radiale de faisceaux de collagènes et une forme des chondrocytes plus sphérique.
- la zone radiale (la plus volumineuse, environ 90% du volume du cartilage), dans laquelle d'épais faisceaux de collagènes sont arrangés de manière perpendiculaire à la surface du cartilage. Les chondrocytes y sont également arrangés sous forme de colonnes perpendiculaires à la surface du cartilage.

Enfin, la zone la plus profonde du cartilage est une zone de cartilage calcifié (environ 2-3% du volume du tissu). Cette zone, dont la matrice extracellulaire est minéralisée, est en relation directe avec l'os sous-chondral. Elle est séparée des zones supérieures par la tide-mark. Dans cette zone, l'apport nutritionnel se fait par diffusion passive depuis l'os sous-chondral vascularisé.

Cette organisation fait penser que les fibres de collagène sont organisées en arceaux dont les extrémités s'implantent dans la couche calcifiée et dont la réflexion se fait dans les zones médiane et superficielles, assurant une véritable armature au tissu cartilagineux (figure 9).

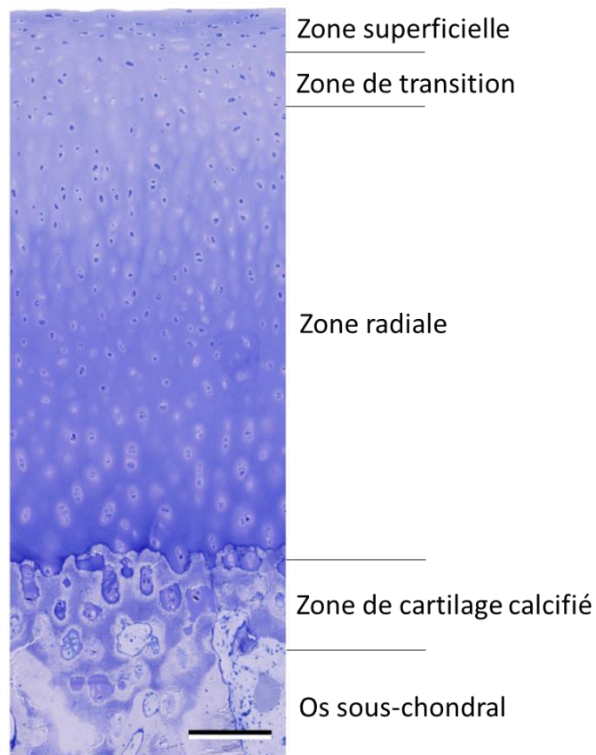


Figure 8: Coupe histologique du cartilage bovin, illustrant la subdivision du cartilage en zone superficielle, zone de transition, zone radiale et cartilage calcifié (tirée de Hunziker et al. *Osteoarthritis and Cartilage* (2015) (62))

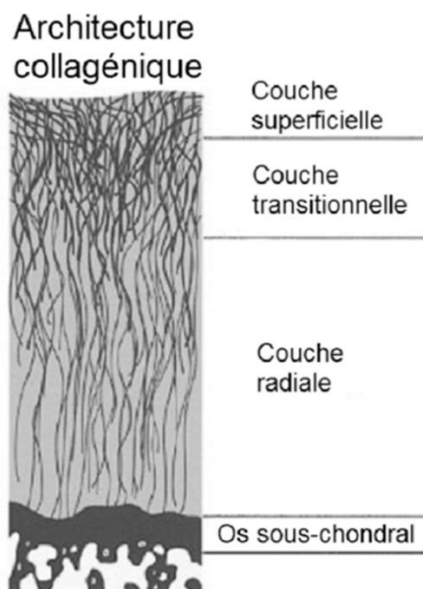


Figure 9: Schéma représentant l'organisation des fibres de collagène au sein du cartilage (tiré de l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

4.2.2. Les chondrocytes

Les chondrocytes sont des cellules volumineuses (20-40µm), enchâssées dans la matrice extracellulaire, au sein de logettes appelées chondroplastes (ou chondrons) et parfois groupées par 2 au sein d'un même chondroplaste. En condition physiologique, dans le cartilage adulte, il est rarement observé de division cellulaire, ce malgré l'identification dans la zone superficielle de cellules présentant, *in vitro*, des propriétés progénitrices (61).

La composition de la MEC varie en fonction de la proximité avec le chondrocyte. Ainsi on distingue en bordure du chondroplaste la zone péri-chondrocytaire entourée elle-même de la matrice territoriale du chondrocyte. Ces zones diffèrent du reste de la matrice extracellulaire du cartilage par leur teneur en collagène et protéoglycanes. (63) La matrice péri-cellulaire participe au maintien d'une faible activité métabolique et de l'état différencié du chondrocyte, en le protégeant des composants de la matrice interterritoriale du cartilage.(64)

Le cartilage n'étant pas vascularisé, les nutriments et l'oxygène diffusent, depuis la lumière articulaire et l'os sous-chondral, jusqu'aux chondrocytes, de manière passive à travers la matrice extracellulaire. Les chondrocytes évoluent donc dans un environnement hypoxique et pauvre en nutriments. La survie du chondrocyte dans cet environnement particulier met en jeu des facteurs intracellulaires tels que les hypoxia-inducible factor 1α et 2α (HIF-1α et HIF-2α) (65) ainsi que des mécanismes d'autophagie qui permettent aux chondrocytes de renouveler leur machinerie cellulaire (66).

Le rôle du chondrocyte consiste au maintien de l'homéostasie du cartilage au travers de ses activités anaboliques (production des composants de la matrice et de divers facteurs de croissance) et cataboliques (production d'enzymes de remodelage) finement régulées, qui assurent un renouvellement de la MEC (67).

Ces activités métaboliques nécessitent une association de sollicitations mécaniques et biochimiques pour s'exprimer. Les facteurs impliqués dans les sollicitations biochimiques (TGFβ, IGF-1, BMP : anabolisme ; IL-1α, IL-1β : catabolisme) sont produits par les chondrocytes et sont intégrés à la MEC. Lors d'une dégradation de cette MEC, suite à une sollicitation mécanique ou via diverses enzymes cataboliques, ces facteurs sont libérés et agissent sur les chondrocytes pour réguler leurs métabolismes. Les chondrocytes sont également recouverts de cils et de mécanorécepteurs qui leur permettent d'adapter leur réponse métabolique aux stimuli physiques ressentis. (64,68)

4.2.3. Manifestations pathologiques

Au niveau du cartilage, l'arthrose se manifeste par une érosion du tissu. Cette érosion est progressive et résulte de lésions irréversibles, des cellules et de la matrice, rendant impossible une régénération complète du tissu par des mécanismes endogènes.

4.2.3.1. Les stades de l'arthrose

L'évolution de l'arthrose peut être décrite selon plusieurs niveaux (figure 10). Plusieurs systèmes de gradation ont été proposés : des systèmes basés sur un examen arthroscopique (Outerbridge (69), Noyes et Stabler (70)) et des systèmes basés sur une analyse histologique des tissus (Mankin score (71), International Cartilage Repair Society – ICRS (72), Osteoarthritis Research Society Internationale – OARSI (51)).

Cette classification selon le degré d'atteinte arthrosique permet de décrire les lésions principalement observables au niveau du cartilage et les mécanismes compensatoires mis en jeu. La gradation de l'atteinte arthrosique permet ainsi un échelonnage de la prise en charge thérapeutique.

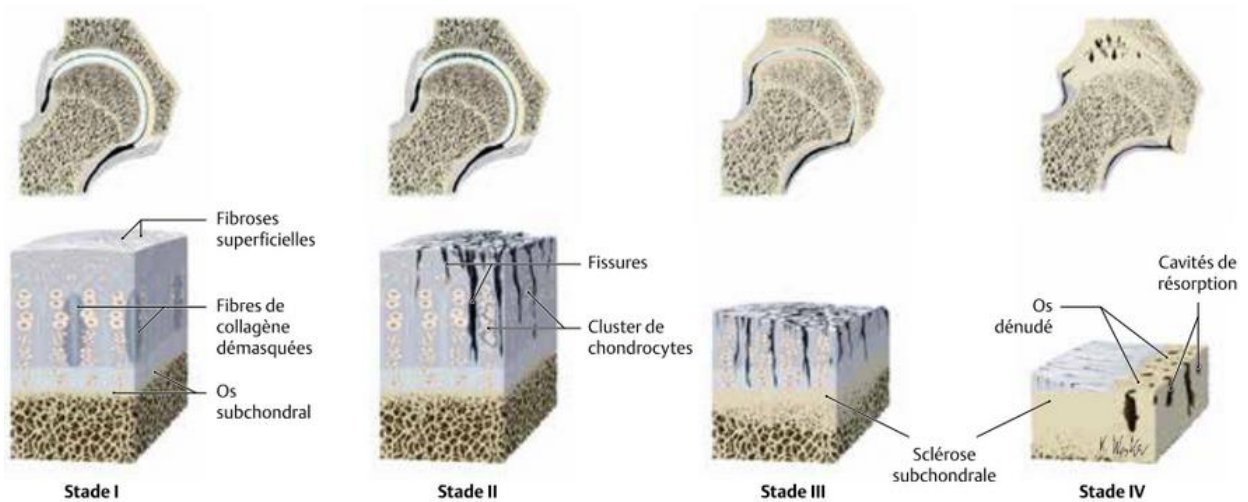


Figure 10 : Représentation schématique des différents stades cliniques de l'arthrose (ICRS) (tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

- Stade I (Grade 1 et 2 OARSI)

Au stade I d'arthrose, les surfaces articulaires perdent leur aspect lisse et de légères fissures apparaissent dans la zone superficielle. Dans les couches plus profondes, les fibres de collagènes se démasquent suite à la diminution de synthèse des protéoglycanes. En fin de stade I, une mort cellulaire des chondrocytes est observée dans la zone superficielle (51).

- Stade II (Grade 3 OARSI)

Au stade II, les fissures, précédemment parallèles à la surface articulaire, s'étendent aux couches plus profondes du cartilage et se verticalisent. Les chondrocytes, auparavant isolés dans la matrice cartilagineuse, reprennent leurs divisions cellulaires et forment des clusters de cellules au sein de la matrice (51).

- Stade III (Grade 4 OARSI)

Au stade III, des calcifications dans la MEC de la zone profonde apparaissent et forment histologiquement un dédoublement de la « tide-mark ». On observe également une invasion vasculaire depuis l'os sous-chondral. Les chondrocytes se différencient et se mettent à produire du collagène de type I (chondrocytes fibrotique) ou X (chondrocytes hypertrophiques), ce qui conduit à une néoformation de MEC de qualité moindre (fibrocartilage) (51). La modification de la qualité du cartilage associée à l'érosion du cartilage modifie la transmission des forces mécaniques au sein de l'articulation ce qui entraîne un remodelage osseux au niveau de la plaque sous-chondrale (53). En bordure de l'articulation, la différenciation des chondrocytes se poursuit par un phénomène d'ossification endochondrale qui aboutit à la formation de structure ostéoïdes appelées ostéophytes (54). Enfin, les débris issus de la délamination de la zone superficielle activent le système inflammatoire au niveau de la membrane synoviale (73).

- Stade IV (Grades 5 et 6 OARSI)

L'érosion du cartilage se poursuit jusqu'à la délamination complète du cartilage, avec mise à nue de l'os sous-chondral. On observe alors un effondrement (nécrose) de l'os sous-chondral et la formation de kystes de résorption (cavités de résorption) dans la moelle osseuse environnante. A cela s'ajoute un accroissement de plus en plus importante des ostéophytes et une calcification des tissus mous environnants (capsule et ligaments) pouvant à terme entraîner une ankylose de l'articulation. Ces mécanismes pathologiques permettent de stabiliser l'articulation et réduire les forces mécaniques appliquées sur les extrémités osseuses, cependant

elles s'associent à des symptômes douloureux et surtout une perte de la fonctionnalité articulaire.

4.3. Les Ménisques

Les ménisques sont des structures fibro-cartilagineuses semi-circulaires et cunéiformes, retrouvés dans certaines articulations (articulations acromio-claviculaire, sterno-claviculaire, radio-carpienne, temporo mandibulaire et fémoro-tibiale). Au niveau du genou, les ménisques sont retrouvés dans les compartiments médial et latéral de l'articulation et représentent près de 2/3 de la surface du plateau tibial. Ils sont arrimés au tibia via des structures ligamentaires reliant l'os inter-condyloïde et les cornes antérieurs et postérieurs des ménisques (figure 11A). Ces structures ligamentaires charrient des structures vasculaires et nerveuses se déployant au niveau du tiers périphérique du ménisque (52) (figure 11B).

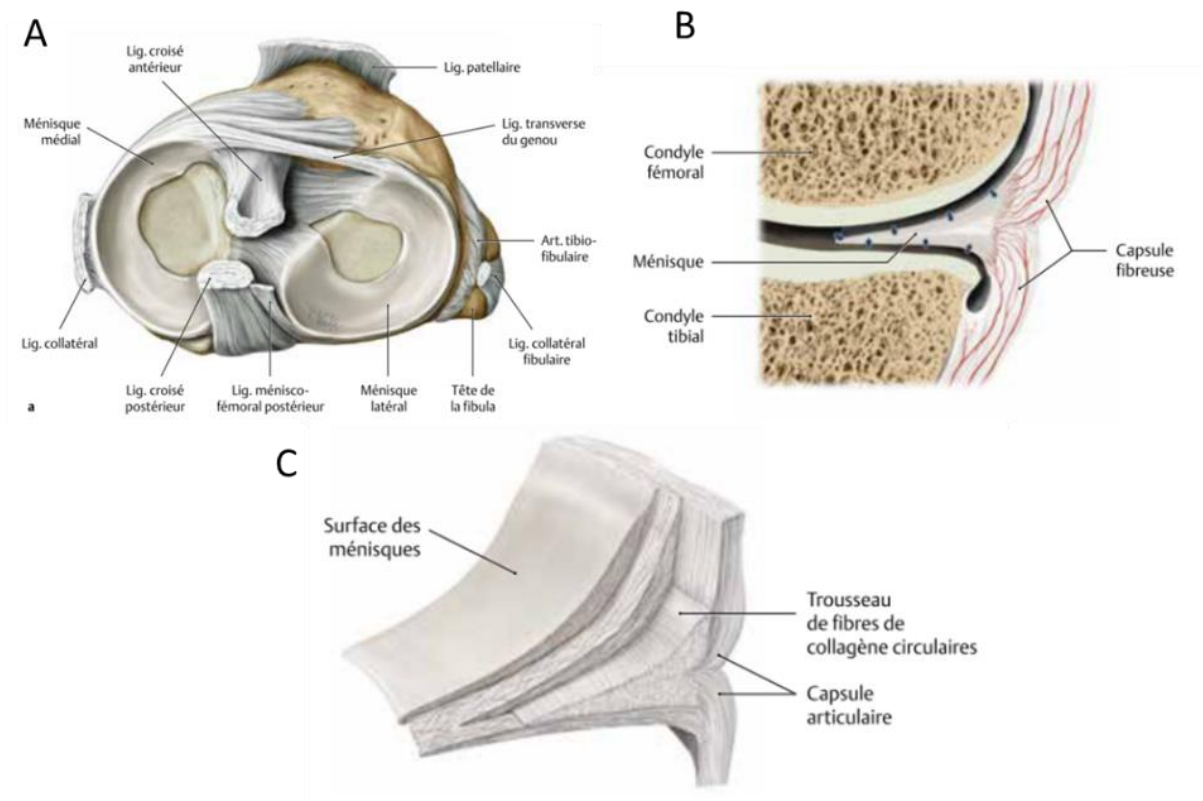


Figure 11 : Représentations schématiques des ménisques. A. Genou droit après retrait du fémur, vue crâniale permettant d'identifier l'emplacement des ménisques et leurs relations avec les structures ligamentaires environnantes. B. Représentation des apports en nutritif au niveau du ménisque. Le tiers externe étant vascularisé, l'apport en nutriment dans la partie médiale du ménisque se fait par diffusion passive depuis la lumière articulaire, représenté par les flèches bleues sur ce schéma. C Représentation de l'organisation matricielle du ménisque (tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

Les ménisques sont composés de fibro-chondrocytes qui, comme dans le cartilage articulaire, sont enchâssés dans une matrice extracellulaire et interagissent les uns avec les autres au moyens de prolongements cytoplasmiques associés via des gap junctions. (74) Cependant, en ce qui concerne les ménisques cette matrice extracellulaire est principalement composée de collagène de type I (98%) et contient peu de protéoglycanes (52). La disposition des fibres de collagène de manière circonférentielle au sein du ménisque leurs permet d'exercer leurs fonction d'absorption/transmission des forces de cisaillement/compression (52) (figure 11C). En participant également à la sensibilité proprioceptive, ils permettent ainsi la stabilité de l'articulation (52).

Les ménisques, en raison de leur position au centre de l'articulation, vont être particulièrement à risque de développer des lésions traumatiques ou dégénératives liées à l'usure de ces tissus.

Ainsi deux types de lésions vont être observées macroscopiquement :

- Des lésions qualifiées de « traumatique », se caractérisant par des ruptures verticales, parallèles aux fibres de collagène appelées « longitudinal tear » ou perpendiculaire aux fibres de collagène appelées « radial tear ». Ces lésions sont principalement observées chez le sujet jeune et leur prise en charge est symptomatique et mène souvent à la chirurgie. Ces lésions méniscales sont associées à une risque accru de développement de l'arthrose (52).
- Des lésions qualifiées de « dégénératives » se caractérisant par des ruptures horizontales, obliques, plus ou moins complexes, avec macération ou destruction du tissu. Ces lésions sont principalement observées chez le sujet âgé et sont souvent la résultante de l'arthrose (52).

Au cours du développement des lésions dégénératives du ménisque on observe des modifications histologiques, au niveau du ménisque, semblables à celles observées au niveau du cartilage à savoir une augmentation de l'apoptose des fibro-chondrocytes, la formation de cluster cellulaire par les cellules restantes ainsi qu'un remodelage de la matrice extracellulaire entraînant une modification de la structure et de l'organisation du tissu, pouvant se conclure par une minéralisation du ménisque (74). L'altération de cette structure fibro-cartilagineuse que ce soit dans sa forme ou dans ses propriétés biomécaniques mène à la modification de la répartition des charges allant vers une augmentation des contraintes au niveau de l'articulation. Ces altérations peuvent alors être à l'origine de l'initiation ou de la progression de l'arthrose.

4.4. L'os sous-chondral

L'os sous-chondral correspond aux parties épiphysaires, situé en contact avec le cartilage, des pièces osseuses impliquées dans l'articulation. Il s'agit d'une structure minéralisée, innervée et vascularisée dont les rôles dans l'articulation sont l'absorption des chocs et la nutrition des zones les plus profondes du cartilage. Comme le reste des tissus osseux, l'os sous-chondral est sujet à un renouvellement permanent de son tissu au travers d'un équilibre entre anabolisme et catabolisme médiés respectivement par les ostéoblastes et ostéoclastes. L'os sous-chondral est organisé, comme le reste des os long, en une zone d'os dense situé en regard du cartilage, semblable à l'os cortical et appelée plaque osseuse sous-chondrale. Elle se poursuit par une zone trabéculaire contenant la moelle osseuse (figure 12).

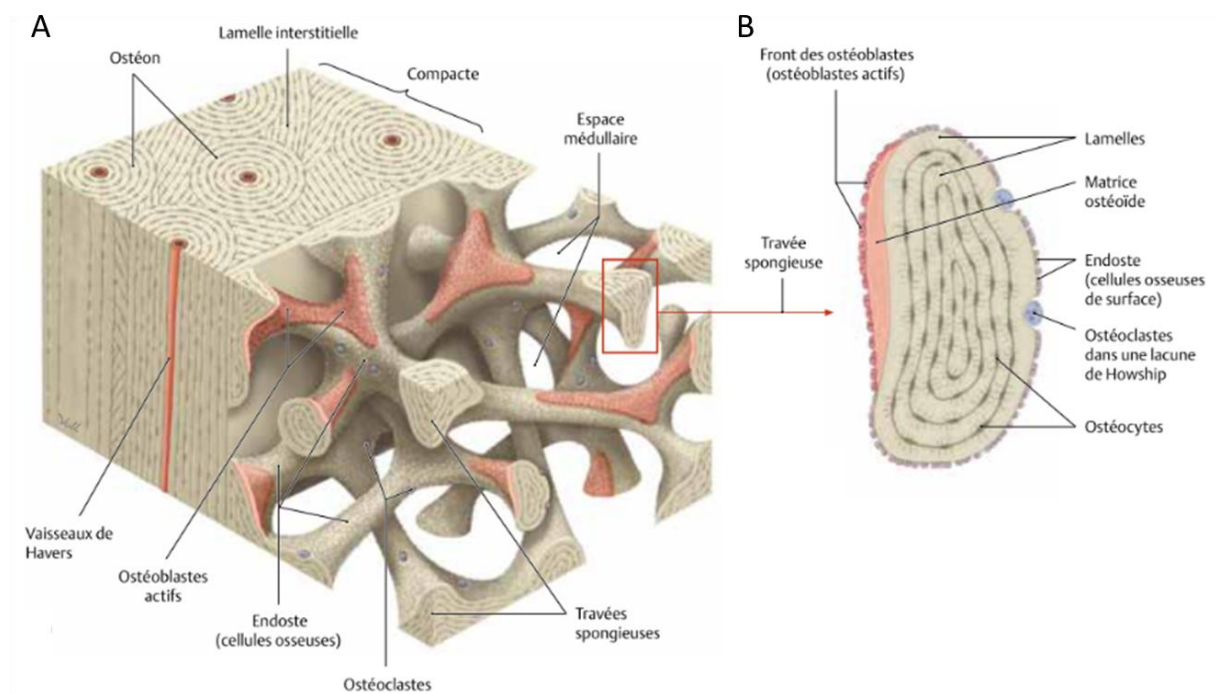


Figure 12 : Organisation spatiale de l'os sous-chondral. A Représentation schématique de l'organisation spatiale de l'os sous-chondral avec à gauche un zone compacte constituée d'ostéons correspondant à la plaque osseuse sous-chondrale, directement en relation avec le cartilage calcifié. Plus à droite on retrouve une représentation de l'os trabéculaire situé de manière plus distale par rapport au cartilage. B. Coupe de A représentant l'évolution d'une travée osseuse de l'os trabéculaire. (tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

4.4.1. Manifestations pathologiques

En raison de la modification des propriétés de transmission des charges mécaniques du cartilage articulaire suite à la dégradation de sa matrice, l'os sous-chondral va subir un remodelage de son architecture avec notamment une augmentation du volume et de l'épaisseur de la plaque sous-chondral mais aussi d'une modification de l'architecture de l'os trabéculaire situé sous la plaque osseuse (75). Avec la progression de l'arthrose, des lésions sont également observées au niveau du tissu osseux (micro-fracture, nécrose, kystes synoviaux) (75) et de la moelle osseuse située entre les trabécules de la partie spongieuse de l'os.

4.4.1.1. Le remodelage osseux

Suite à un changement d'activité des ostéoclastes et ostéoblastes en réponse à une augmentation des forces mécaniques ressenties localement, suite à la perte de fonction d'amortissement du cartilage, le remodelage de l'os sous-chondral va être perturbé (75). La modification de l'architecture de l'os sous-chondral est également associée à une progression du phénotype arthrosique au niveau du cartilage en regard. Ceci suggère un effet délétère de ce remodelage sur la progression de l'arthrose (76). En effet, le remodelage de l'os sous-chondral va être à l'origine d'une sclérose de l'os. Cette sclérose de l'os sous-chondral va, d'une part, modifier la répartition de la transmission des forces au niveau de l'articulation et donc au niveau du cartilage. D'autre part, la sclérose de l'os sous-chondral va diminuer les capacités de diffusion des nutriments à travers le tissu osseux, entraînant une diminution de l'apport nutritif aux chondrocytes situés dans les couches les plus profondes du cartilage. Enfin, le remodelage osseux va entraîner le relargage d'enzymes de dégradation (Matrix Metalloproteinases – MMP1, MMP3, MMP13), de facteurs de croissances (Transforming Growth Factor – TGF- β , Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF, Insuline like Growth Factor – IGF-1, Hepatocyte Growth Factor – HGF) et de cytokines (Interleukines – IL-1, IL-6) qui vont pouvoir influencer sur le devenir des chondrocytes (77).

D'un point de vue clinique, cette sclérose de l'os sous-chondral est associée avec une augmentation de l'incidence et de la sévérité des douleurs ressenties par les patients (76).

Le remodelage intense, notamment au niveau de l'os trabéculaire, va fragiliser l'os qui sera alors plus facilement sujet aux micro-fractures. C'est à proximité de ces micro-fractures que vont être observés des phénomènes de nécrose de l'os et la formation de microlésions dans la moelle osseuse (78).

4.4.1.2. Microlésion de la moelle osseuse

C'est donc à proximité des zones de cartilage les plus érodées et de remodelage osseux les plus intenses que l'on peut observer en imagerie la présence de lésions au niveau de la moelle osseuse épiphysaire (79). Ces lésions sont caractérisées par un œdème, une fibrose voire une nécrose de la moelle osseuse.

D'un point de vue clinique, la survenue de ces lésions est également associée avec une augmentation de l'incidence et de la sévérité des douleurs ressenties par les patients (76). Les mécanismes par lesquelles ces lésions de la moelle osseuse sont reliés au symptôme douloureux sont encore inconnus mais pourrait résulter des microfractures de l'os sous-chondral à proximité de ces lésions, d'une ischémie des tissus environnants causée par une diminution de l'apport sanguin dans ces régions, ou encore d'une augmentation de la pression intra-osseuse provoquée par l'œdème (76).

4.4.1.3. Kystes synoviaux

Avec la progression de l'arthrose la formation de kyste osseux sous-chondraux peuvent être observés. Ces kystes se forment par ossification endochondrale (78) à proximité de la plaque osseuse en souffrance (nécrose, microfracture, activité de remodelage intense) (78) et sont constitués d'une paroi fibreuse comprenant un mélange de tissus osseux et cartilagineux ainsi que des cellules immunitaires activées, entourant une cavité remplie de liquide synovial. Ces lésions sont observées pour les stades les plus avancés d'arthrose. (76)

4.5. Le synovium

On entend par synovium l'ensemble du tissu délimitant la cavité articulaire (figure 13A), incluant la capsule articulaire, dont ses composantes fibreuses et séreuses (membrane synoviale) et le liquide synovial produit par la membrane synoviale et baignant les divers éléments présents dans la cavité articulaire.

Une inflammation de la membrane synoviale, ou synovite, est observée dans près de 50% des cas d'arthrose (80). Cette synovite se traduit par des modifications à la fois dans la membrane synoviale mais également au niveau de la composition du liquide synovial.

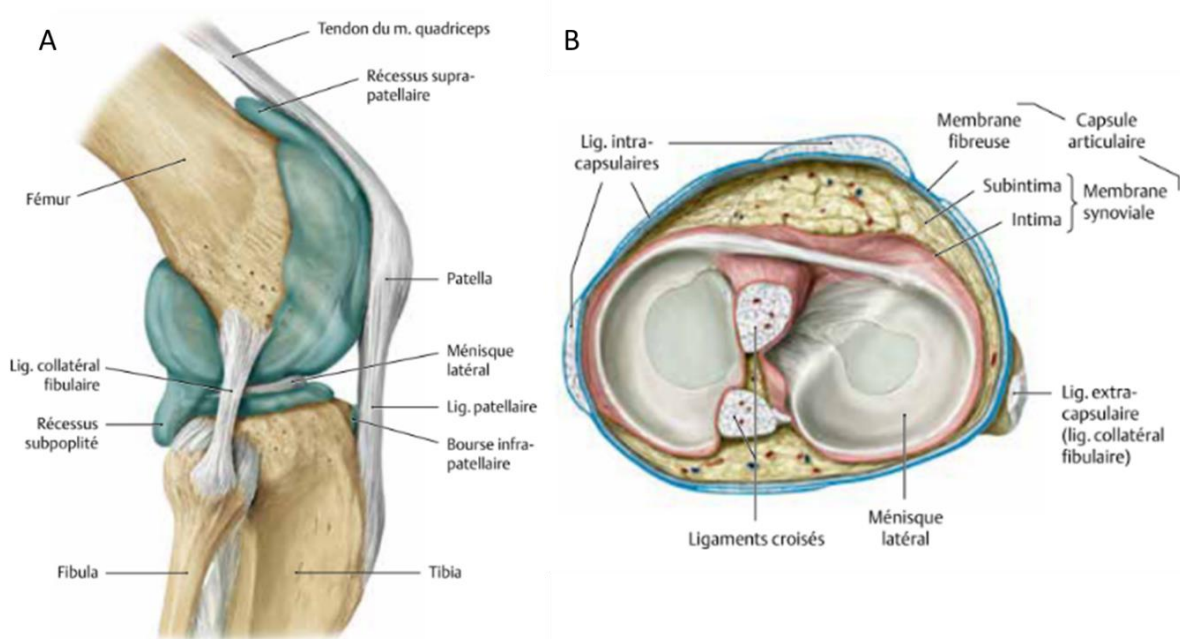


Figure 13 : Structure de la capsule articulaire. A. Représentation schématique de l'étendue de la capsule articulaire. Genou droit, vue latérale. B. Représentation schématique des différents éléments composant la capsule articulaire. Genou droit après retrait du fémur, vue crâniale (tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

4.5.1. La capsule articulaire

La capsule articulaire est la structure anatomique qui définit la cavité articulaire dans l'espace. Elle est elle-même composée de deux couches, une membrane fibreuse et la membrane synoviale. La membrane fibreuse de la capsule articulaire est une structure fibreuse et élastique se prolongeant jusque dans le périoste. Elle est composée d'un tissu conjonctif de fibres de collagènes tendues, semblables aux ligaments. Son épaisseur varie aussi bien au sein d'une même articulation qu'entre différentes articulations et peut être renforcée par des ligaments intra-capsulaire (figure 13B). Cette structure est située directement en contact avec la subintima de la membrane synoviale. D'un point de vue anatomique c'est cette structure qui délimite la partie externe de l'articulation.

4.5.2. La membrane synoviale

La membrane synoviale est la composante interne de la capsule articulaire. Elle agit comme une membrane semi-perméable régulant le transfert de molécules entre la lumière articulaire et le compartiment sanguin. Fixée au bord du cartilage articulaire, elle peut elle-même être subdivisée en deux couches histologiquement distinctes.

L'intima, la couche la plus interne de la membrane synoviale, est constituée d'une à trois couches de cellules ressemblant à des cellules épithéliales, mais sans membrane basale. Il s'agit d'une couche séreuse tapissant la face intra-articulaire de la capsule articulaire. Elle a pour rôle la production et la résorption du liquide synovial baignant la cavité articulaire. Cet ensemble histologique est composé de deux types cellulaires :

- Les synoviocytes de type A, représentant 30% des cellules de l'intima. Ce sont des cellules ressemblant à des macrophages avec des vacuoles, des appareils de Golgi, des mitochondries et des lysosomes. Les synoviocytes de type A sont parfois appelés macrophages-like ou macrophages résidents. Leur rôle est la résorption du liquide synovial ainsi que le « nettoyage » de la cavité articulaire avec une activité de phagocytose des débris et agents pathogènes pouvant se trouver dans le liquide synovial (49).

- Les synoviocytes de type B, représentent 70% des cellules de l'intima et sont situés sous les synoviocytes de type A (figure 14). Ce sont des cellules ressemblant à des fibroblastes avec un réticulum endoplasmique et des granules de sécrétion. Ils sont parfois appelés fibroblastes-like ou fibroblastes synoviaux. Leur rôle est la production du liquide synovial (GAGs, acide hyaluronique, lubricine, etc.), qui permet la nutrition des tissus de l'articulation et la lubrification des surfaces articulaires (78).

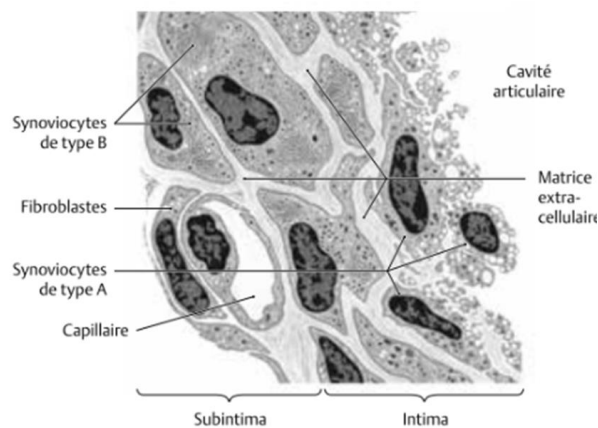
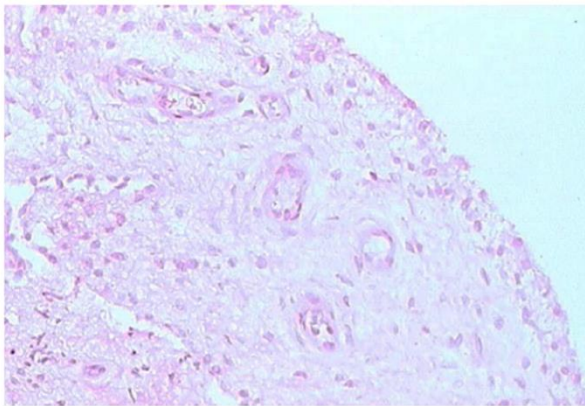


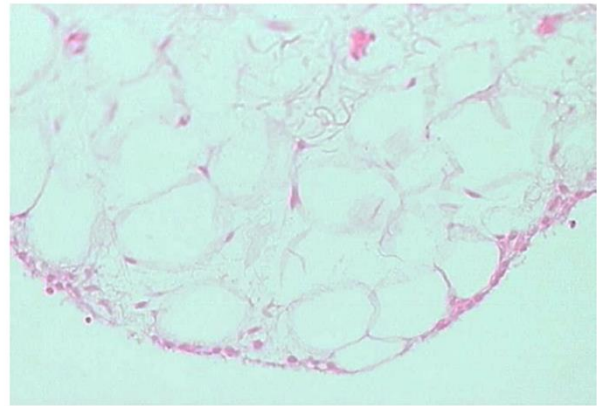
Figure 14 : Coupe histologique de la membrane synoviale, observée en microscopie électronique à transmission. (tirées de l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

La subintima (ou subsynoviale) est située entre la membrane fibreuse de la capsule articulaire et l'intima de la membrane synoviale. On y retrouve un tissu conjonctif de soutien innervé et irrigué par les systèmes sanguins et lymphatique. On y retrouve ainsi des mécanorécepteurs (proprio-récepteurs), et des récepteurs à la douleur, qui réagissent aux modifications de longueurs et de tension de la capsule articulaire et participent ainsi au contrôle des mouvements de l'articulation. Cette subintima présente des structures variables en fonction des régions (figure 15) (81).

Membrane Aréolaire



Membrane Adipeuse



Membrane Fibreuse

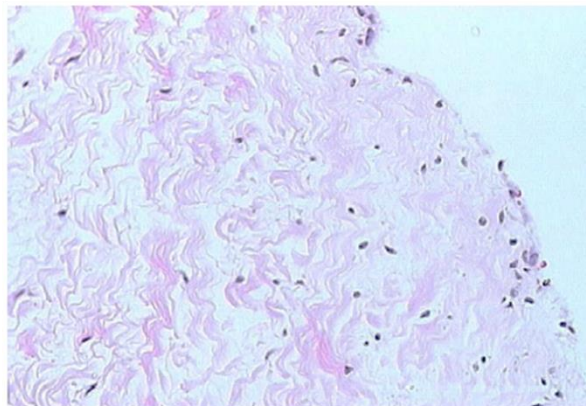


Figure 15 : *Illustration histologique des différents types de subintima. La membrane synoviale aréolaire, composée d'un tissu conjonctif lâche, richement vascularisé. La membrane synoviale adipeuse, composée d'un tissu conjonctif riche en adipocytes. Et la membrane synoviale fibreuse, composée d'un tissu conjonctif pauvre en vaisseaux et riche en collagène (tiré de Smith et al. Open Rheumatol J (2011) (1).*

Au cours de l'arthrose on observe une inflammation au niveau de la membrane synoviale appelée synovite. La synovite se traduit par une hyperplasie de l'intima et une infiltration immune de la subintima particulièrement en zone périvasculaire. Cette inflammation résulte d'une activation des synoviocytes de type A (macrophage-like) par des produits de dégradation du cartilage, les cytokines (Tumor Necrosis Factor – TNF- α , Interleukines – IL-1, IL-6) produits par les différents tissus de l'articulation soumis au stress ou bien suite à une inflammation plus généralisée. Une fois activé ces synoviocytes vont produire un ensemble de facteurs solubles (cytokines, chémokines et facteurs de croissances) qui vont d'une part induire la prolifération des synoviocytes de type B (fibroblaste-like), et donc l'hyperplasie de l'intima (80), et d'autre par le recrutement de cellules de l'immunité (82).

L'infiltration immune au sein de la membrane synoviale se traduit par une augmentation du nombre de lymphocytes T (80,83) et de macrophages (80). L'infiltration immune retrouvée chez les patients arthrosiques est toutefois moins importante que celle observée dans les pathologies rhumatismales inflammatoires, telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante, et il n'est pas observé de formation d'agrégat lymphoïdes ou de centre germinaux comme dans ces pathologies arthritiques (80). Les données relatives à l'implication des autres types de cellules immunes (lymphocytes B, polynucléaires, mastocytes, Cellules NK, cellules dendritiques) dans l'arthrose sont plus conflictuelles.

La présence de ces macrophages activés est corrélée aux signes cliniques de l'arthrose (douleur, réduction de l'espace articulaire et formation d'ostéophytes) (84). Cependant, les résultats obtenus après déplétion de ces macrophages sont ambigus. Selon les études la suppression des macrophages dans la membrane synoviale peut être soit bénéfique (82) soit aggraver la pathologie (85).

L'inflammation de la membrane synoviale est également à l'origine d'un phénomène de fibrose puis de minéralisation de la membrane qui sera prédictif de la progression de l'arthrose (80). Enfin, une néo-vascularisation se met en place dans la membrane synoviale (86). Cette néo-vascularisation, associée à la composante œdémateuse de l'inflammation, va participer à la modification de composition du liquide synovial baignant l'articulation.

4.5.3. Le liquide synovial

Le liquide synovial est la composante liquide du synovium. Il s'agit d'un ultrafiltrat du plasma sanguin complété par les synoviocytes de type B de la membrane synoviale. Il contient ainsi de l'acide hyaluronique, des glycoprotéines mucineuses (comme la lubricine), des protéines et nutriments plasmatiques, et des cellules immunes (60-150 par μL , surtout des macrophages et lymphocytes). C'est un liquide clair, légèrement jaunâtre et visqueux dont le pH varie entre 7,4 et 7,7. Son volume varie en fonction des articulations : il peut atteindre jusqu'à 5mL dans les grandes articulations, comme le genou, il est en revanche inférieur à 1mL dans les petites articulations.

Le liquide synovial assure la lubrification des surfaces articulaires favorisant leurs mouvements les unes par rapport aux autres en réduisant les forces de frottement. Il permet également la nutrition, par diffusion et convection, des éléments intra-articulaires : cartilage et ménisques. Enfin, il a une fonction d'amortisseur de choc en participant à la répartition des forces de pression sur les surfaces articulaires.

En réponse aux phénomènes de dégradation observés au sein du cartilage et des ménisques, ainsi qu'à l'inflammation de la membrane synoviale, la composition du liquide synovial évolue. La viscosité diminue suite à la réduction de la production des macromolécules le composant (acide hyaluronique et lubricine notamment) ainsi qu'à l'épanchement induit par la composante œdémateuse de l'inflammation de la membrane synoviale. Les cellules immunitaires infiltrant la membrane synoviale, migrent également au sein du liquide synovial. Il est ainsi observé une augmentation du nombre de lymphocytes T et macrophages

La composition cellulaire du tissu est également modifiée, avec une augmentation de la quantité de cellules immunitaires, lymphocytes T et macrophages (87).

Finalement, des augmentations de la concentration en cytokines pro-inflammatoires (IL- 1β , TNF- α , IL-6, etc.) (78) mais également des produits de dégradations des matrices cartilagineuses et méniscales (DAMPs) (80), des produits d'activation de la cascade du complément (80) ainsi que de composés cristallins (acide urique, calcium pyrophosphate, calcium phosphate basique, hydroxyapatite) (80) sont observés. Ces composants solubles et particuliers vont activer les pattern recognition receptor (PRR) (80) présents à la surface des cellules du cartilage, des ménisques et de la membrane synoviale et entraîner le maintien de l'inflammation au niveau cellulaire.

4.6. Ostéophytes

L'inflammation et l'invasion macrophagique de la membrane synoviale, associé à la reprise de la différenciation chondrocytaire entraîne en bordure de l'articulation la néoformation de structures osseuses endochondrales appelées ostéophytes (54). Il s'agit d'un mécanisme compensatoire imparfait servant à stabiliser l'articulation (88). En effet chez l'animal il a été montré que l'ablation de ces structures participait à l'instabilité de l'articulation dans des modèles d'arthrose (88), et il a été démontré une absence de corrélation entre la présence d'ostéophytes et la progression de la maladie chez l'homme (89). Néanmoins, la présence d'ostéophytes est à l'origine de divers effets délétères tels que la diminution de l'amplitude de mouvement et donc la perte de fonction articulaire (54). La présence d'ostéophytes est également corrélée à la présence de symptômes douloureux (OR=7.56, 95% CI=3.84–14.81) (90).

Il est envisagé que les cellules souches mésenchymateuses provenant de la membrane synoviale ou du périoste soit à l'origine de la formation de ces ostéophytes, au travers d'une différenciation de ces cellules progénitrices en chondrocytes puis ostéoblastes suivant le schéma de l'ossification endochondrale (91). Notamment en réponse à une stimulation par le TGF β et la BMP2, initiant et terminant respectivement la différenciation (54). L'ostéophyte se développe jusqu'à la formation d'une cavité médullaire qui progressivement s'intègre à l'os sous-chondral (54).

4.7. Structures de soutien de l'articulation : muscles, tendons et ligaments

Finalement, l'articulation est stabilisée par un ensemble d'éléments qui ne font pas partie à proprement parler de l'articulation (extérieurs à la capsule articulaire) (figure 16).

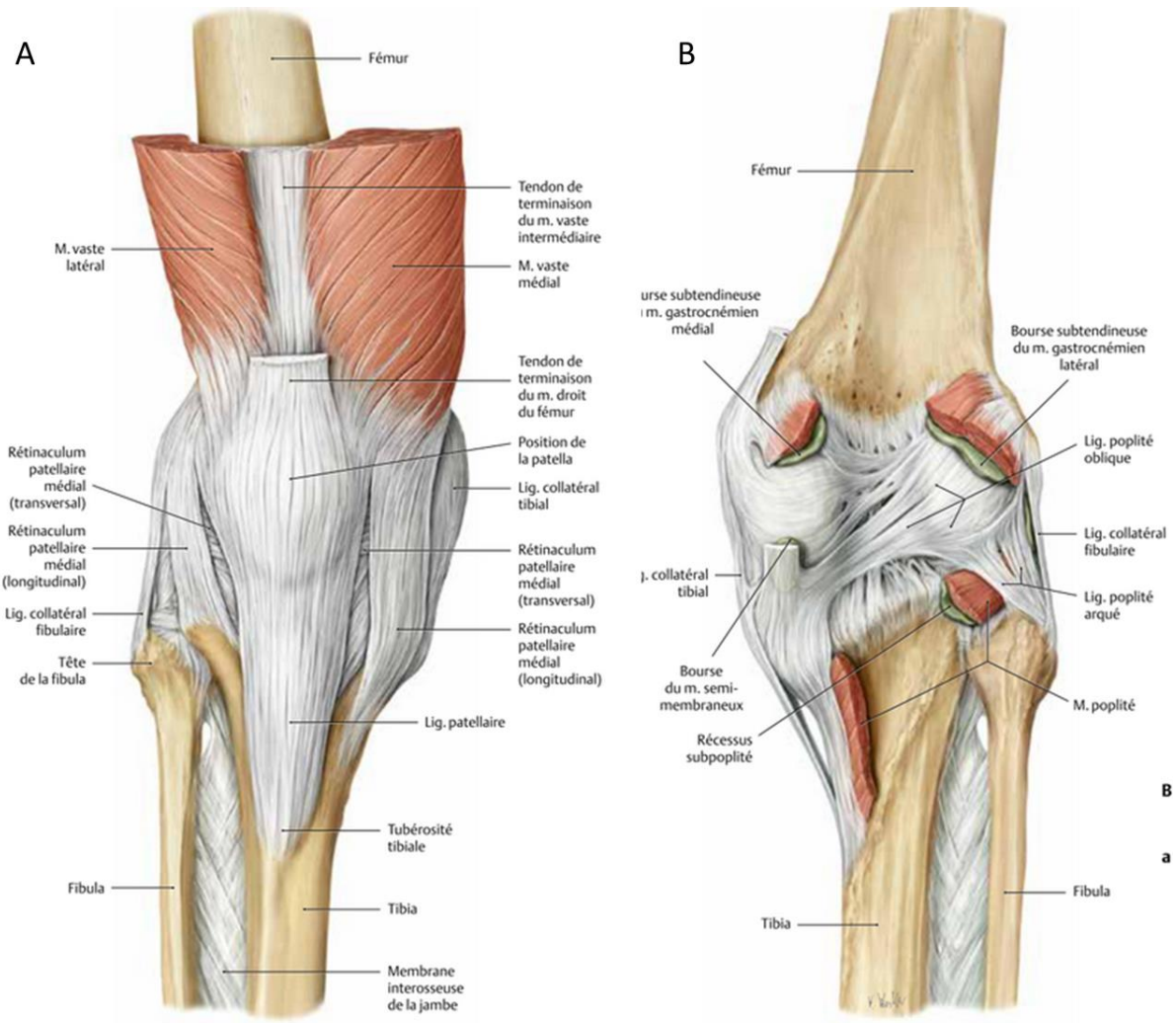


Figure 16 : Représentation schématique de l'appareil capsulo-ligamentaire de l'articulation du genou droit. A. Vue antérieure. B. Vue postérieure (tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (49)).

Ainsi, diverses structures fibreuses, résistantes et élastiques, constitués de fibres de collagène et insérées sur le périoste, tels que les ligaments, viennent stabiliser de manière « passive » l'agencement articulaire (27).

Enfin, les muscles (agonistes et antagonistes) et leurs tendons, agissant de part et d'autre de l'articulation, la recouvrent et assurent le maintien « actif » de l'articulation, sa protection, sa mobilité et sa stabilité (27) (figure 17).

Des manifestations pathologiques sont également retrouvées au niveau des tissus conjonctifs de soutien de l'articulation (ligaments et tendons). Ces éléments, pourtant nécessaires à la stabilité de l'ensemble de l'articulation, ont longtemps été laissés de côté dans l'étude des manifestations de l'arthrose. Notamment en raison de la découverte récente des facteurs de transcriptions permettant la formation ainsi que le maintien de ces tissus et donc leur étude (92). L'étude de la relation entre muscles et arthrose est quant à elle encore très peu développée.

4.7.1. Tendons et ligaments

Tendons et ligaments en raison de leur rôle de soutien de l'articulation sont particulièrement à risque de développer des lésions traumatiques ou des lésions liées à l'usure du tissu. Seulement, ces tissus possèdent de faibles capacités de régénération et la cicatrisation des lésions au sein de ces tissus est très lente et rarement complète (92). Ces lésions traumatiques, tout comme les modifications tissulaires liées à l'âge, sont associées à un risque accru de développement de l'arthrose (92).

En parallèle, il est observé que les ruptures ligamentaires sont plus fréquentes chez les patients arthrosiques (92). De plus, la dégradation histologique des ligaments est également corrélée avec les scores radiologiques d'atteinte arthrosique (92). Ces résultats suggèrent que la pathologie arthrosique pourrait être à l'origine de changements dans ces tissus de soutiens, changements qui participeraient à la déstabilisation de l'articulation et à la progression de la maladie. Ces modifications pourraient être causées par divers médiateurs tels que les cytokines de l'inflammation ou les enzymes associées au remodelage des matrices extracellulaires (MMPs, ADAMTS) (92).

Enfin, au cours de la progression de l'arthrose une altération du phénotype des cellules composant ligaments et tendons (ténocytes) est observée. Il a notamment été montré que certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-33) inhibaient l'expression d'un facteur de transcription nécessaire au maintien du phénotype de ces cellules entraînant ainsi l'expression d'autres facteurs de transcription impliqués notamment dans la différenciation ostéogénique (92). Une modification de l'organisation des tissus ligamentaires avec formation d'une ossification endochondrale menant à la minéralisation du tissu est alors observée.

5. Thérapeutique

Les recommandations actuelles concernant la prise en charge thérapeutique des patients arthrosiques sont basées sur 3 grands ensembles : une prise en charge non interventionnelle, médicamenteuse ou chirurgicale.

5.1. Prise en charge non interventionnelle

Comme indiqué dans la partie « 3 ; Etiologie », de nombreux facteurs de risques dont certains sont modifiables, accroissent la probabilité de développer l'arthrose. Le développement de la prévention, notamment au travers des grandes campagnes de préventions primaires généralistes concernant l'alimentation (« Ne pas manger trop gras, ni trop salé, ni trop sucré », « manger cinq fruits et légumes par jour ») ou l'exercice physique (« le bon traitement c'est le mouvement »), permet à la fois de réduire les risques liés au surpoids/obésité et favorise les phénomènes biomécaniques définis comme nécessaires à l'homéostasie du cartilage. Une fois l'arthrose diagnostiquée, l'éducation thérapeutique des patients arthrosiques permet de promouvoir de manière plus ciblée les bons gestes, postures et habitudes alimentaires participant à la réduction des risques associés à la progression de l'arthrose. La prescription d'activité physique thérapeutique et d'appareils médicaux (cannes, orthèses) ont également montré leur efficacité à soulager les patients arthrosiques (93,94). L'utilisation de médecines alternatives et complémentaires (acupuncture, massages, compléments alimentaires) est également promue dans certaines recommandations, cependant les données cliniques sont encore insuffisantes pour assurer leur efficacité thérapeutique (95).

5.2. Traitements médicamenteux

En accompagnement des mesures de prévention, les praticiens ont à disposition des outils pharmacologiques permettant de soulager les symptômes douloureux des patients. Ces thérapeutiques conventionnelles reposent sur l'utilisation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires administrés localement ou de façon systémique.

La première ligne de traitement consiste en l'utilisation d'analgésiques de palier I. Le paracétamol est la molécule de choix pour les traitements de première intention. Ce médicament est associé à la survenue de peu d'événements indésirables en dehors des cas de surdosage, et permet de réduire significativement la douleur dans des cas de douleurs légères à modérées (96,97). Dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose, le paracétamol a montré une supériorité au placebo pour la prise en charge de la douleur sans toutefois améliorer le Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) et le score de Lequesne (98). Le paracétamol présente l'avantage et l'inconvénient d'être un médicament en accès direct (ne nécessitant pas de prescription médicale). Cette position permet un accès aisé à cette médication pour les patients. Cependant, le surdosage du paracétamol présente des risques importants de lésions au niveau du foie. Les recommandations sont fixées à 4 grammes de paracétamol par jour réparties en doses unitaires de 1 gramme avec un intervalle de 6 heures entre chaque prise (99).

En cas, de non efficacité du paracétamol, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut être envisagée. Les AINS ciblent de manière spécifique ou aspécifique les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) impliquées dans les mécanismes inflammatoires associés à l'arthrose. En inhibant les COX les AINS agissent sur la douleur, présentant même une activité plus importante que le paracétamol pour la prise en charge des douleurs liées à l'arthrose (98,100). Cependant les AINS sont associés à un risque important d'effets indésirables, notamment gastro-intestinaux, cardio-vasculaires ou rénaux (101–105). Les AINS peuvent être administrés per os (aspirine, ibuprofène, naproxen) ou de manière topique (diclofénac) diminuant alors le risque d'effets indésirables. Ils peuvent également être associés à une protection gastrique telle que la prise d'inhibiteurs de pompes à protons afin de limiter les effets gastro-intestinaux indésirables les plus fréquents. Enfin, une classe d'AINS spécifiques de COX-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib) a montré un profil d'utilisation plus sûr associé à une survenue d'événements indésirables moins importante (99). La prescription des AINS repose sur une stricte évaluation du ratio bénéfice/risque, la dose minimale efficace devant être recherchée et une utilisation sur une durée courte étant recommandée.

La deuxième ligne de traitement, repose sur l'administration intra-articulaire de corticostéroïdes. Ce traitement est recommandé pour les arthroses modérées à sévères ne répondant pas aux premières lignes de traitement (94) et a montré une efficacité à réduire la douleur et améliorer la fonction articulaire (106). Cependant, certaines données indiquent que le bénéfice thérapeutique reste de court terme et le traitement au long-cours a été associé à l'induction de l'ostéoporose (107).

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), principalement duloxetine, mais aussi minalcipran et velafaxine, indiqué pour le traitement des états dépressifs peuvent également être prescrit pour la prise en charge des douleurs chroniques telles que celles associées à l'arthrose (108). Les douleurs chroniques liées à l'arthrose peuvent être dues à un dysfonctionnement des voies nociceptives centrales et les IRSN permettent de traiter ces dysfonctionnements. Cette classe de médicament est principalement recommandée pour les patient ne répondant pas aux traitements antalgiques classiques. Cependant les IRSN sont associés à de nombreux effets indésirables tels que des troubles gastro-intestinaux, des dysfonctionnements sexuels et des troubles du sommeil (fatigue et somnolence) (109).

Finalement l'utilisation d'antalgiques de palier II ou III (codéine, oxycodone, morphine, fentanyl), est à considérer en cas d'échec des solutions thérapeutiques précédemment citées. Les opioïdes permettent de réguler les voies centrales de la douleur par interaction avec les récepteurs μ aux opioïdes (101). Les opioïdes permettent une réduction de la douleur et s'associent à une amélioration de la fonction articulaire (110). Cependant, ces médicaments sont associés à de nombreux effets-indésirables (nausées, vomissements, vertiges, constipation, somnolence, fatigues, maux de têtes, mais aussi addiction, tolérance et risque d'overdose) et nécessitent donc un suivi plus important des patients (101,111–113).

Longtemps considérés dans les recommandations thérapeutiques, les anti-arthrosiques d'action lente, à savoir glucosamine et chondroïtine sulfate, insaponifiables d'avocat et de soja et diacerhéine, on fait les frais de la rationalisation des dépenses de santé en raison de leur manque d'efficacité démontrée en clinique humaine (114).

La viscosupplémentation peut également être envisagée, via l'injection intra-articulaire d'acide hyaluronique, pour améliorer la fonction articulaire. Ce traitement permet d'augmenter la viscosité du liquide intra-articulaire et facilite ainsi le glissement entre les pièces articulaires. Cependant, l'efficacité thérapeutique de l'acide hyaluronique est actuellement sujette à débat (115).

5.3.Traitements chirurgicaux

Lors de la progression de la pathologie arthrosique, il peut être envisagé de pratiquer différents actes chirurgicaux, allant du lavage articulaire au remplacement de l'articulation par une prothèse, le choix de l'acte se faisant selon la gravité et l'étendue des lésions.

5.3.1. Lavage articulaire

Le lavage articulaire consiste à éliminer les débris retrouvés dans la cavité articulaire par remplacement du liquide synovial, sous arthroscopie. A l'occasion de cet acte chirurgical, lambeaux cartilagineux instables, synovite, lambeaux méniscaux ou ostéophytes peuvent être éliminés à l'aide d'instruments chirurgicaux. Le lavage articulaire sous arthroscopie ne permet cependant pas la réparation des lésions et le bénéfice attendu de l'élimination des débris articulaire n'a pas été évalué comme supérieur à un acte placebo, dans une méta-analyse Cochrane publiée en 2008 (116). Cependant, cette technique peut avoir une valeur diagnostic pour le praticien et présente peut de suites post-opératoires (117).

5.3.2. Micro-fracture

Lorsque les lésions cartilagineuses sont peu étendues (1-3 cm²), il est possible de pratiquer, sous arthroscopie, la création de micro-fracture au niveaux de l'os sous-chondral. Ces micro fractures correspondent à des perforations de 0,5 à 1 mm de diamètre sur une profondeur de 4mm, réparties de manière à obtenir 3-4 perforations par cm² (118). Cette technique correspond à une amélioration de deux techniques utilisées précédemment (la chondroplastie par abrasion de l'os sous-chondral et le forage de Pridie) dont le principe consistait également à percer la plaque osseuse sous chondrale pour atteindre la moelle osseuse (119). L'avantage de la micro fracture par rapport à ces autres techniques est la petite taille des perforations réalisées permettant de réduire l'impact de la procédure sur les forces biomécaniques au niveau de l'os sous-chondral.

L'objectif de ce type d'intervention est d'ouvrir un accès entre la lésion et la moelle osseuse. Cet accès permet alors le recrutement des cellules de la moelle osseuse dans le but d'induire une réponse régénérative spontanée (62). Cette réponse régénérative spontanée a été décrite dans divers modèles animaux (120) comme étant très variable, puisque le tissu formé suite à cette technique est un tissu fibro-cartilagineux (121) qui ne se maintient pas dans le temps (122). Ainsi un traitement à long terme ne peut être envisagé grâce à cette technique, même si à court terme de bons résultats sur la réduction de la douleur et l'amélioration de la fonctionnalité articulaire ont été observés chez de jeunes patients (123).

5.3.3. Mosaïcplastie

Lorsque les lésions cartilagineuses sont un peu plus étendues (3-8 cm²), il peut être envisagé de combler une partie du défaut à l'aide de greffons ostéo-chondraux. Ces greffons, obtenus sur des zones de cartilage saines considérées comme non portantes, sont disposés de manière à recouvrir partiellement le défaut. Cette technique permet, à court terme, de fournir une nouvelle zone de frottement composée de cartilage non dégénéré (124). Plusieurs études rétrospectives montrent ainsi une réduction de la douleur et une amélioration fonctionnelle dans 60 à 90% des cas traités (120).

Bien évidemment cette technique présente cependant plusieurs inconvénients. D'une part, il existe une morbidité au niveau du site de prélèvement des greffons (125). D'autre part, le ou les greffons, prélevés dans une zone peu portante et placés dans une zone portante, vont présenter des signes de dégénérescence en réponse aux sollicitations mécaniques inadaptées à leurs architectures (62). Enfin, la bordure du défaut va également montrer des signes de dégénérescence suite à l'abrasion des parois permettant de faire place aux greffons (120).

5.3.4. Ostéotomie

Pour répondre à des cas d'arthrose très douloureuses, fortement unicompartimentale ou résultant de déformations anatomiques telles que les valgus ou varus, il existe une procédure chirurgicale palliative, l'ostéotomie (120). Principalement réalisée au niveau tibial, cet acte chirurgical consiste en une section (« tomie ») de l'os (« osteo »), suivie d'un réalignement, permettant une modification de l'angulation de l'articulation.

Le but de cette procédure chirurgicale n'est pas la réparation du tissu lésé mais une modification de la répartition des forces biomécaniques au niveau de l'articulation permettant un soulagement des symptômes douloureux (120).

5.3.5. Arthroplastie

Finale­ment, l'arthroplastie, consistant au remplace­ment de l'articulation par une prothèse, est considérée comme le traite­ment terminal de l'arthrose (126) (figure 17). En effet ce traite­ment a su montrer son efficacité dans la réduction de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie des patients (126). Cependant, l'arthroplastie est associée à de nombreux effets indésirables de gravité importante (chutes, thromboses veineuses, infections) (126). C'est pourquoi cet acte chirurgical n'est proposé qu'en dernier recours, lorsque la progression de l'arthrose est trop importante pour être soulagée par des traite­ments pharmacologiques ou des actes chirurgicaux de moindre envergure. En outre, les patients candidat à cette chirurgie doivent être sélectionnés, notamment sur la base de leur âge, de la sévérité de leur arthrose et des retentissements de la maladie (127). Ainsi l'arthroplastie est principalement réalisée sur les articulations volumineuses, telles que le genou ou la hanche, mais peut également être envisagées sur des articulations de taille plus réduites telles que les articulations carpo-métacarpiennes et métacarpo-phalangiennes (128,129).



Figure 17 : Schéma illustratif du principe de l'arthroplastie, exemple d'une prothèse de genou (tiré du site internet du centre ostéoarticulaire de Grenoble (130))

5.4. Nouvelles approches thérapeutiques

Comme indiqué précédemment, les traitements utilisés actuellement en routine pour le traitement de l'arthrose ont, pour la plupart, une visée symptomatique, à savoir réduire la douleur ressentie par le patient. Parmi les traitements pharmacologiques à disposition il n'existe aucun médicament capable de prévenir, stopper ou modifier les lésions induites par la pathologie. De plus, concernant les traitements chirurgicaux, à l'exception des techniques de microfracture et de mosaïcplastie, dont nous avons vu les limites, ces traitements n'ont aucune visée régénératrice. Par ailleurs, ces traitements chirurgicaux présentent des risques d'effets indésirables graves plus important. Ils ne sont donc pas destinés à tous les patients arthrosiques et les recommandations les placent comme solutions thérapeutiques de deuxième intention.

Il existe donc un besoin de solutions thérapeutiques plus proches de la biologie de la maladie arthrosique. C'est pourquoi depuis une vingtaine d'années sont développées de nouvelles approches thérapeutiques basées sur les découvertes concernant la physiopathologie arthrosique et l'évolution des moyens techniques à disposition du corps scientifique.

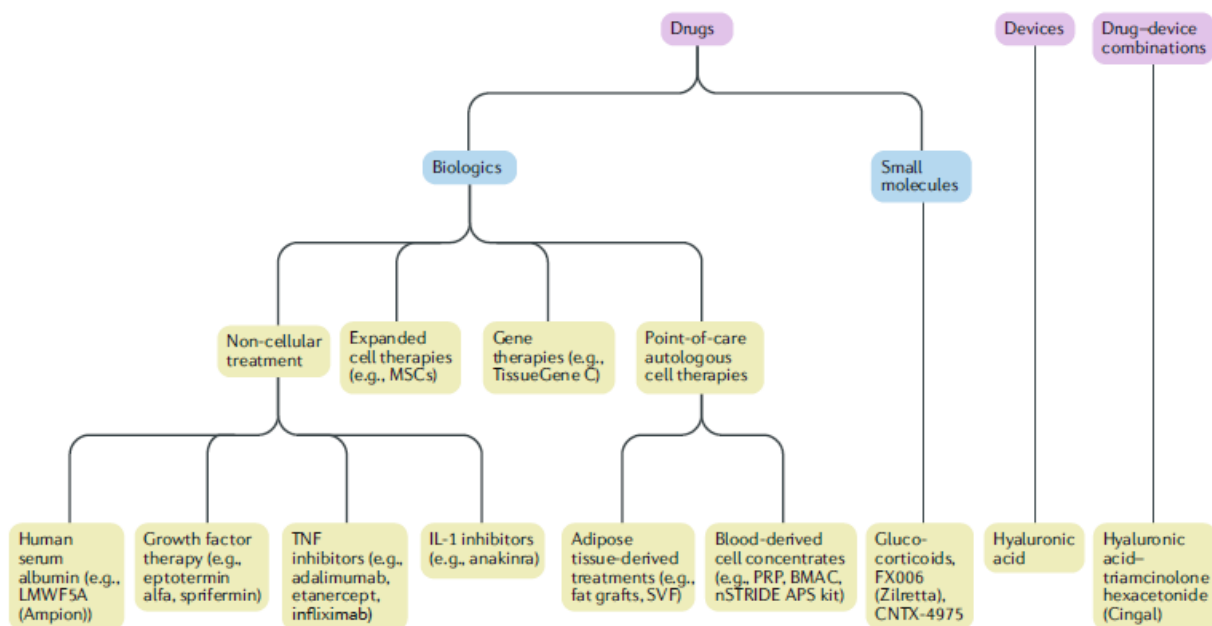


Figure 18 : Représentation schématisée des stratégies de recherches pour le traitement de l'arthrose (tirée de Jones et al. *Nat Rev Rheumatol* (2019) (131)).

De nombreuses cibles thérapeutiques ont été envisagées suites aux avancées de la recherche concernant les mécanismes physiopathologiques de l'arthrose. Cependant peu se trouvent adaptées à la clinique humaine. Parmi les nouvelles approches thérapeutiques ayant été sélectionnées dans diverses phases de développement clinique, plusieurs se concentrent sur l'amélioration de la prise en charge des douleurs des patients, symptôme principal de la maladie, ou sur l'inhibition des phénomènes dégénératifs et inflammatoires impliqués dans la physiopathologie arthrosique.

5.4.1. Prise en charge de la douleur

Etant donné que les thérapeutiques actuelles ne permettent pas une amélioration suffisante de la prise en charge des douleurs chez les patients arthrosiques, d'importantes ressources ont été allouées à la recherche de nouveaux médicaments permettant une prise en charge de la douleur dans l'arthrose tout en améliorant efficacité et sécurité d'utilisation.

Parmi les cibles envisagées on peut citer certains canaux ioniques (TRPV1 et Nav 1.8), le Nerve Growth Factor et ses voies de signalisations, ainsi que les récepteurs aux opioïdes.

5.4.1.1. Canaux ioniques

De nombreux canaux ioniques sont impliqués dans la transmission des signaux nerveux de la douleur. Parmi ceux-ci les canaux TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) et Nav 1.8 (voltage-gated sodium channels) ont émergé comme des cibles potentielles pour le traitement des douleurs dans l'arthrose.

Les canaux TRPV1 sont des canaux retrouvés au niveau des neurones sensoriels, présents dans les tissus de l'articulation (os sous-chondral et membrane synoviale) (132). Ils sont activés par la chaleur, les pH faibles et les molécules vanilloïdes (133). L'utilisation d'agonistes des TRPV1 (tels que CNTX-4975) permet une désensibilisation réversible des fibres afférentes de la douleur. Utilisables en injection intra-articulaire, ces agonistes de TRPV1, permettent d'obtenir un soulagement de la douleur pendant plusieurs mois avant que la désensibilisation ne soit reversée. Le CNTX-4975 présente en outre une faible demi-vie et une bonne tolérance. Une autre possibilité consiste à bloquer les TRPV1 à l'aide d'antagonistes. Plusieurs molécules ont été testées mais présentent des effets indésirables, tels que des hyperthermies et des sensations de brûlure, ayant conduit à l'arrêt des programmes de recherche. Quelques-uns de ces antagonistes (tels que le NEO6860) ne présentent pas ces effets indésirables et sont toujours en cours d'étude (134).

Les canaux Nav1.8 sont des canaux retrouvés dans les mécanismes de transmission des signaux douloureux, notamment ceux médiés par les voies mécano-transductrices (135). L'utilisation d'antagonistes de ces canaux a montré une efficacité pour la prise en charge de la douleur dans un modèle murin d'arthrose (135).

5.4.1.2. NGF

Le NGF (Nerve Growth Factor) est un facteur de croissance libéré au cours de l'arthrose et retrouvé dans le liquide synovial, au niveau des chondrocytes et à proximité des vaisseaux de l'os sous-chondral (136,137). Le NGF se lie aux récepteurs TrkA (Tropomyosine kinase A) et p75NTR (un membre de la famille des récepteurs aux TNFs) sur les extrémités des neurones sensoriels, activant la régulation de différents canaux ioniques impliqués dans la transmission des signaux douloureux, notamment TRPV1, Nav1.8 et les récepteurs à la bradykinine (138). Par ce mécanisme, NGF suscite une sensibilisation du système nerveux pouvant entraîner hyperalgies et allodynies (134).

La modulation des voies de signalisation du NGF représente une cible thérapeutique d'intérêt pour la prise en charge des douleurs dans l'arthrose. Pour cela plusieurs options thérapeutiques sont envisagées : l'utilisation anticorps monoclonaux visant le NGF ou l'inhibition des récepteurs TrkA et p75NTR (134).

5.4.1.3. Récepteurs aux opioïdes

Les opioïdes sont des analgésiques très efficaces, cependant ils présentent de nombreux effets indésirables (constipation, dépression respiratoire, tolérance et dépendance). De nombreux efforts sont donc mis dans la recherche pour identifier des candidats-médicaments présentant les capacités analgésiques des opioïdes, mais un profil plus sûr. La molécule CR845, un agoniste des récepteurs aux opioïdes κ périphériques, a ainsi montré, au cours d'un essai clinique de phase II, une capacité à réduire la douleur de patients arthrosiques sans présenter d'effets indésirables graves (139)

5.4.2. Inhibition des phénomènes dégénératifs

Il existe un besoin non satisfait d'approches thérapeutiques permettant de rétablir l'équilibre entre anabolisme et catabolisme au sein des tissus arthrosiques. En rétablissant cet équilibre il serait possible d'inhiber les phénomènes dégénératifs responsables de la progression de l'arthrose.

5.4.2.1. Inhibitions des processus cataboliques

La voie Wnt/ β -caténine

La voie Wnt/ β -caténine est impliquée au cours du développement de l'articulation, puis dans le maintien de l'homéostasie articulaire après la naissance. Au cours de l'arthrose, cette voie de signalisation est dérégulée, au sein des chondrocytes, des ostéoblastes et des synoviocytes, et se trouve impliquée dans les phénomènes physiopathologiques liés à la maladie, notamment les phénomènes de dédifférenciation et d'activation du catabolisme dans les chondrocytes (41).

Deux nouvelles molécules inhibitrices de la voie Wnt (XAV-939 et SM04690) ont montrées une capacité à protéger le cartilage et l'os des modifications induites au cours de l'arthrose dans divers modèles murins (140,141). Leurs mécanismes d'action ne sont pas parfaitement élucidés, cependant SM04690 a montré un bon profil de sécurité associé à une amélioration des score WOMAC de douleur et de fonctionnalité articulaire dans divers essais de phase I à IIb, ainsi qu'à une augmentation de l'interligne articulaire (142,143).

Les ADAMTS

Les ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs), en particulier les ADAMTS-4 et ADAMTS-5, sont des enzymes directement responsables de la dégradation de la MEC cartilagineuse, par coupure de l'aggrécane (134). Si ADAMTS-5 est exprimée de manière constitutive dans le cartilage et le synovium, l'expression de ADAMTS-4 est induite au cours de l'inflammation (134). Plusieurs approches ont été envisagées pour inhiber ces enzymes (inhibiteurs, anticorps monoclonaux). Des résultats intéressants ont été obtenus au cours d'études pré-cliniques, après injection intra-articulaire. Cependant, des effets indésirables cardiovasculaires ont été observés suite à l'administration systémique de certains de ces produits (134).

Le remodelage osseux

Le remodelage osseux, considéré pendant longtemps comme secondaire à l'érosion du cartilage, est vu aujourd'hui comme un des phénomènes constitutifs de la progression de l'arthrose (76). Ce remodelage osseux anormal, caractérisé par une augmentation de l'épaisseur de la plaque sous-chondrale associée à une matrice osseuse de mauvaise qualité, peut-être visé à travers la régulation des activités ostéoclastiques et ostéoblastiques (144). L'utilisation des bisphosphonates en clinique humaine, pour la prise en charge des pertes osseuses notamment dans le traitement de l'ostéoporose, en raison de leurs activités inhibitrices de l'activité ostéoclastique est très décrite (145). Leur utilisation dans la prise en charge de l'arthrose est envisagée depuis une dizaine d'année, avec des efficacités variables. Des études récentes suggèrent que le schéma thérapeutique, notamment la durée de traitement, pourrait être déterminant dans l'efficacité thérapeutique de ces agents (144). Le remodelage osseux peut également être visé à travers le renforcement de l'activité ostéoblastique. Plusieurs études pré-cliniques ont ainsi montré que l'administration d'hormone parathyroïde (PTH) permettait de réduire la détérioration de l'os sous-chondral puis par extension du cartilage articulaire dans des modèles animaux (144).

5.4.2.2. Induction des processus anaboliques

Fibroblast Growth Factors

Trois membres de la famille des Fibroblast Growth Factors (FGF) sont impliqués dans le maintien de l'homéostasie du cartilage : FGF-2, FGF-8 et FGF-18 (146). Parmi ces facteurs de croissance, le FGF-18 semble être un bon candidat médicament. En effet l'utilisation de FGF-18 recombinant d'origine humaine (Sprifermin) augmente l'épaisseur du cartilage via la prolifération des chondrocytes et la synthèse de matrice extracellulaire (147). Les premières études cliniques ont montré une propension à l'augmentation de l'épaisseur du cartilage et une amélioration des scores de WOMAC de manière dose dépendante. Ceci associé à une absence d'effets indésirables majeurs (134).

TPX-100

TPX-100 est un peptide dérivé de phosphoglycoprotéines de la MEC. Ce peptide stimule la formation d'os et de cartilage en favorisant l'adhésion de chondroprogéniteur à la MEC environnante et ainsi leur différenciation. Il semble que le TPX-100 ne promeut la formation de cartilage qu'au sein de défaut cartilagineux et ne provoque pas de formation ectopique d'os (ostéophytes) (134). Les premiers résultats cliniques sont encourageant, avec une amélioration des scores KOOS et WOMAC, ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur cartilagineuse à 6 et 12 mois (134).

5.4.3. Traitements anti-inflammatoires

Le relargage de médiateurs de l'inflammation, par les divers types cellulaires présent dans l'articulation, participe aux phénomènes douloureux et dégénératifs observés au cours de l'arthrose. Plusieurs études suggèrent donc d'inhiber la production ou les effets de ces médiateurs, en particulier des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6), à travers l'utilisation d'inhibiteurs, d'anticorps monoclonaux ou de récepteurs solubles. De récentes investigation ont également exploré le potentiel de stratégie de thérapie génique pour atteindre ce but (134).

Cependant, les premiers résultats cliniques obtenus à partir de thérapies à base d'IL-1Ra (Anakinra, un antagoniste du récepteur aux IL-1) et d'anti-TNF- α (Adalimumab et Etanercept) sont décevantes dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose (148–150).

5.4.4. Thérapies cellulaires

5.4.4.1. Thérapies cellulaires autologues ambulatoires

Plasma riche en plaquettes

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est un dérivé du sang, issu d'une centrifugation servant à concentrer les plaquettes à un niveau supérieur à celui retrouvé dans le sérum. Le PRP contient un mélange complexe de molécules actives (cytokines et facteurs de croissances) pouvant interagir avec les cellules endogènes de l'articulation. De nombreuses études existent concernant ce produit, mais le manque de standardisation dans les procédures d'obtention du PRP, et le manque de puissance statistique de ces études rendent difficiles toutes conclusions au regard de l'efficacité de cette technique (131).

Concentré de moelle osseuse

Le concentré de moelle osseuse (Bone Marrow Aspirate Concentrate – BMAC) est un dérivé de moelle osseuse obtenu par centrifugation. Ce produit, tout comme le PRP, est composé d'un mélange complexe de molécules actives et de cellules, dont des cellules souches mésenchymateuses (MSC), que la centrifugation permet de concentrer. Cette technique présente les mêmes limites que l'utilisation du PRP, à ceci près que le prélèvement de moelle osseuse est beaucoup plus invasif que l'obtention de sang périphérique (131).

Fraction stromale vasculaire

La fraction stromale vasculaire (SVF) est le résultat de la centrifugation des résidus de la digestion enzymatique du tissu adipeux. Il s'agit d'un produit comprenant diverses populations cellulaires retrouvées dans le stroma du tissu adipeux (cellules endothéliales, péricytes, fibroblaste, cellules progénitrices). La SVF ne doit pas être confondue avec les cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux (AT-MSC) dont ces dernières peuvent être isolées. Peu d'études ont été menées concernant l'utilisation directe de SVF en injection intra-articulaire (131).

5.4.4.2. Implantation de chondrocytes autologues

L'implantation de chondrocytes autologues (ACI) est une thérapie cellulaire établie pour la prise en charge des défauts cartilagineux focaux. Dans le cadre d'arthrose précoces chez le patient jeune, cette thérapie cellulaire aide à la préservation de l'articulation (151). La technique consiste en deux temps opératoires. Dans un premier temps à lieu l'obtention de chondrocytes, par prélèvement de cartilage articulaire et digestion de la MEC, et leur expansion *ex vivo*. Puis les chondrocytes ainsi amplifiés sont réintroduits au niveau du défaut cartilagineux, associés ou non à une matrice composée de biomatériaux. Cette technique comporte donc plusieurs des désavantages liés à la mosaïcplastie (morbidité au site de prélèvement, implant potentiellement inadapté à la zone portante), auxquels s'ajoute les problèmes liés à la culture des chondrocytes *in vitro* (dédifférenciation).

Pour pallier à ces problèmes, une association de thérapie cellulaire et de thérapie génique peut être envisagée. Il s'agit de la solution envisagée dans le produit INVOSSA™ (TissueGene C), consistant en un mélange de chondrocytes allogéniques non transduit et de chondrocytes transduit pour surexprimer TGF- β 1 (ratio 3:1). Ce produit, permettant une amélioration des scores VAS, KOOS, WOMAC, ainsi qu'une amélioration de l'épaisseur cartilagineuse et de la densité osseuse (134), a reçu l'approbation des autorités Sud-Coréennes pour la prise en charge de l'arthrose modérée (KL grade 3) réfractaire aux traitements conservateurs (152).

5.4.4.3. Cellules souches mésenchymateuses

Enfin, l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses, principalement celles isolées de la moelle osseuse, du tissu adipeux ou du cordon ombilical, a été explorée, en combinaison ou non avec divers biomatériaux, dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose.

Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) ont été décrites pour la première fois à la fin des années 70, comme des précurseurs fibroblastiques retrouvées au sein du tissu stromal de la moelle osseuse hématopoïétique et capable de former des colonies *in vitro* (153). Leur caractère souche leur a tout d'abord été attribué en raison de leur capacité à reformer de l'os une fois réimplantée *in vivo*. Puis, dans un second temps, suite à l'étude de leurs capacités de différenciation *in vitro*, dans les divers lignages mésenchymateux (ostéoblastique, chondrogénique et adipogénique) (153).

Par la suite identifiées dans de nombreux autres organes (154), ces cellules ont alors été considérées comme des cellules progénitrices résidentes, pouvant être recrutées en cas de lésion suite à un trauma ou une pathologie afin de permettre la réparation endogène du tissu.

Finalement, il a été montré qu'il était possible de diriger la différenciation de ces cellules, non seulement vers les lignages mésenchymateux mais également vers les lignages ectodermiques (épiderme, neurones) et endodermiques (muscles, poumons) *in vitro* (155) (figure 19).

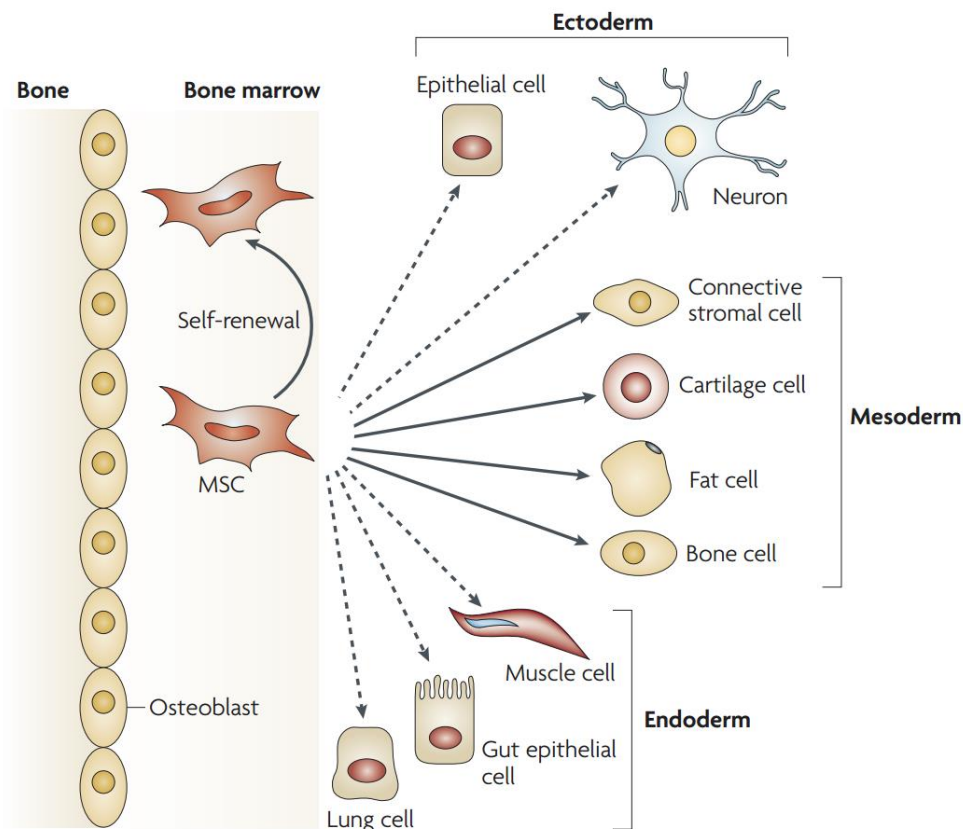


Figure 19 : Représentation schématique de la multipotente des MSC (tirée de Uccelli et al. Nat. Rev. Immunol. 2008 (155)).

Aujourd'hui, les MSC sont définies comme des cellules souches multipotentes adultes, par opposition aux cellules souches embryonnaires et aux cellules souches hématopoïétiques.

Ces cellules présentent des propriétés d'auto-renouvellement et de différenciation. Ces propriétés, observées *in vitro* servent à caractériser ces cellules, dont le rôle *in vivo* ne se limite pas à être une source de « pièces de remplacement ». En effet, diverses études ont montré que les cellules souches mésenchymateuses présentaient des fonctions communes de maintien de l'homéostasie dans leurs tissus de résidence, notamment au travers d'activités paracrines (156).

C'est à partir de ces différentes propriétés qu'ont pu progressivement être envisagées les différentes utilisations thérapeutiques de ces cellules, à savoir leur utilisation en tant qu'éléments de stratégie d'ingénierie tissulaires (en raison de leurs capacités de différenciations) ou comme médicament de thérapies cellulaires (compte tenu de leurs capacités de sécrétions).

1. Caractérisation des cellules souches mésenchymateuses

Face à la multiplication des études s'intéressant aux MSC, l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) proposa, en 2006, un ensemble de critères minimum permettant de définir ces cellules (157). Ceci dans le but de favoriser l'harmonisation des études et assurer une similarité suffisante entre des cellules isolées de tissus variés avec des méthodologies d'isolement parfois différentes.

La caractérisation des MSC humaines repose ainsi sur un ensemble de 3 critères :

- La capacité d'adhérence au plastique
- L'expression membranaire d'antigènes spécifiques
- La multipotence

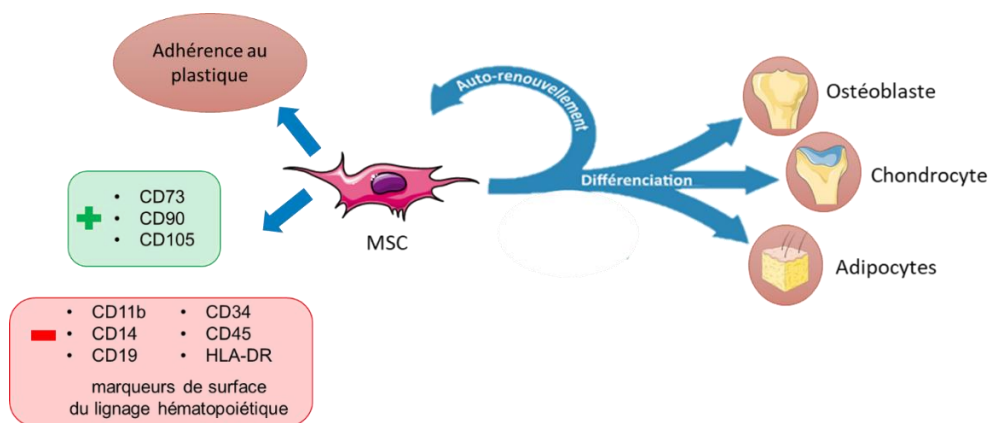


Figure 20 : Représentation schématique des critères minimum permettant de définir les MSC

1.1. Adhérence au plastique de culture cellulaire

Le premier critère, correspond à la capacité des MSC à adhérer au plastique de culture cellulaire dans des conditions standard de culture. Ce critère découle des méthodes historiques d'obtention des MSC, telle que celle décrite par Friedenstein et al. en 1974 (153).

1.2. Marqueurs membranaires spécifiques

Le second critère correspond à l'expression ou non, par les MSC, d'antigènes membranaires spécifiques également appelés cluster de différenciation (CD). Ainsi, les MSC doivent exprimer certains CD et ne pas exprimer les CD spécifiques des lignages hématopoïétiques entre autres (157). L'étude de l'expression antigénique de surface, développée principalement en immunologie et en hématologie, s'effectue à l'aide de techniques de cytométrie en flux. Elle présente l'intérêt d'identifier rapidement des populations cellulaires.

En conséquence, sur une population de MSC donnée il est attendu que plus de 95% de la population exprime les trois marqueurs suivants :

- CD73 (ou ecto 5' nucléotidase, ou encore MAb SH3et SH4)
- CD90 (ou Thy-1)
- CD105 (ou endoglin, ou encore MAb SH2)

Il est également attendu que moins de 2% de cette population exprime les marqueurs hématopoïétiques suivants :

- CD45 (marqueur pan-leucocytaire)
- CD34 (marqueur des cellules progénitrices hématopoïétiques et des cellules endothéliales)
- CD14 ou CD11b (marqueurs principalement exprimés par les monocytes et macrophages, ces cellules capables d'adhérer au plastique sont les plus à même d'être retrouvées dans les cultures de MSC)
- CD79 α ou CD19 (marqueurs de lymphocytes B, capable également d'adhérer au plastique de culture cellulaire)
- HLA class II (ou HLA-DR)

Il est tout de même à noter que les MSC, en condition inflammatoire (c'est-à-dire stimulées par de l'interféron γ – INF- γ – ou du Tumor Necrosis Factor α – TNF α), se mettent à exprimer le marqueur HLA class II. De plus, certaines études suggèrent que les MSC exprimeraient le marqueur CD34 lors de leur isolement (marquant leur appartenance à une niche périvasculaire) mais perdraient l'expression de ce marqueur suite à leur expansion *ex vivo* (158,159).

1.3. Capacités de différenciations

Le troisième critère repose sur une propriété biologique des MSC, leur multipotence, c'est-à-dire leur capacité de différenciation dans au minimum trois lignages différents (157). Les lignages mésenchymateux les plus étudiés sont les voies de différenciations ostéogéniques, chondrogéniques et adipogéniques.

1.3.1. Différenciation ostéogénique

La méthode classique (160), pour différencier les MSC dans la voie ostéogénique, consiste à cultiver ces cellules en mono-couche et à confluence, dans un milieu contenant de l'acide ascorbique, du glycérophosphate et de la dexaméthasone sur une période de 2 à 3 semaines.

Les MSC forment alors des agrégats, appelés nodules, et augmentent leur production de phosphatase alcaline (ALP). L'augmentation de l'ALP peut être évaluée par dosage dans le milieu de culture ou par amplification des ARN codant pour cette enzyme (RT-qPCR). D'autres marqueurs peuvent également être analysés par RT-qPCR tels que l'expression du facteur de transcription Runx2 ou de l'hormone ostéocalcine (Ocn). On peut également voir une accumulation de calcium au cours du temps à proximité de ces nodules. Ces amas de calcium pouvant être révélés à l'aide des colorations rouge alizarine et Von Kossa. Il est possible de quantifier la différenciation ostéogénique à l'aide de ces techniques de biologie moléculaire et d'histologie.

Evidemment cette méthode de différenciation ne reflète pas les mécanismes physiologiques permettant l'induction de la différenciation ostéogénique *in vivo*. Cependant, il s'agit d'un protocole standardisé permettant de reproduire le phénomène préalablement observé *in vivo* (153).

1.3.2. Différenciation chondrogénique

Pour obtenir une différenciation chondrogénique, il est nécessaire de centrifuger les MSC dans le but de former une micro-masse (aussi appelée pellet). Ce pellet est ensuite cultivé, pendant 28 jours, en présence de dexaméthasone, insuline, transferrine, sélénite de sodium, acide ascorbique et Transforming Growth Factor β (TGF β) (161,162).

Le pellet développe alors une matrice extracellulaire riche en glycosaminoglycanes sulfatés (dont l'aggrécane, *ACAN*), fixant les colorations au bleu alcian et au bleu de toluidine. Les cellules produisent également du collagène de type II (*COL2A1*), pouvant être mis en évidence par des colorations immuno-histochimiques. La production de ces deux composants matriciels, typiques de la MEC du cartilage articulaire, peut également être évaluée par RT-qPCR. La mise en évidence de la production de ces marqueurs permet de valider la différenciation chondrogénique des MSC (162,163),.

1.3.3. Différenciation adipogénique

Pour induire une différenciation adipogénique, il est nécessaire de cultiver les MSC dans un milieu contenant de la dexaméthasone, de l'insuline, de l'isobutyl-méthyl-xanthine et de l'indométhacine. Au bout d'1 à 3 semaines, on peut observer l'accumulation de vacuoles riches en lipides dans le cytoplasme des cellules. Cette accumulation de lipide dans des vacuoles peut être marquée histologiquement grâce à la coloration oil red O. Permettant ainsi de suivre la différenciation adipogénique (164). On observe également une augmentation de l'expression de différents marqueurs du phénotype adipocytaires par RT-qPCR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ – PPAR γ , Lipoprotéine Lipase – LPL, et fatty acid-binding protein aP2) (164).

2. *Propriétés d'intérêt thérapeutique*

Outre leurs propriétés de différenciation, les MSC présentent diverses propriétés faisant de ces cellules de bons candidats comme médicaments de thérapie cellulaire.

En condition physiologiques, les MSC sont retrouvées au sein de niches périvasculaire, dans un état quiescent (165). Cet état quiescent, caractérisé par un arrêt de prolifération réversible (G0) (166), est maintenu jusqu'à la rupture de l'homéostasie tissulaire locale, caractérisée le plus souvent par un signal inflammatoire. Ce signal, produit en réponse à une lésion, déclenche alors le retour de la cellule dans le cycle cellulaire et active les capacités de migration des cellules et leurs capacités sécrétrices afin de rétablir l'homéostasie (167).

2.1. Interaction avec le système immunitaire

Au sein d'un tissu lésé, les MSC vont sécréter un ensemble de facteurs solubles qui vont réguler l'infiltration immunitaire (168). Dans un premier temps en supportant l'action immunitaire, nécessaire à la prise en charge de la lésion. Puis en participant à la résolution de la phase inflammatoire se poursuivant alors par une phase régénératrice (169).

2.1.1. Polarisation

Le passage de la phase de recrutement immunitaire à la phase de résolution de l'inflammation correspond à un changement dans le phénotype des MSC au cours de la phase inflammatoire. Cette polarisation est dépendante du contexte environnemental des MSC (169). En effet, il a été montré *in vitro*, que pour activer les propriétés immunomodulatrices des MSC il était nécessaire d'activer ces MSC par des stimuli inflammatoires tels que des traitements par l'INF- γ , le TNF- α ou l'IL-1 β (170). L'intensité et la durée de cette stimulation influence également cette polarisation. Alors que de faibles doses d'INF- γ induisent l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLA-DR), capable d'activer les cellules immunes (171), des doses importantes de cet INF- γ entraînent l'effet inverse, soit une diminution de l'expression de HLA-DR, ainsi que la sécrétion de facteurs anti-inflammatoires (172). De même, il a été montré que la sécrétion de HGF (facteur trophique possédant également des propriétés immunomodulatrices) en réponse à une lésion ischémique n'était induite qu'au bout de 3 jours dans un modèle murin (173).

La polarisation des MSC peut également passer via une stimulation par les Toll-like Receptor (TLR). La stimulation du TLR4 induirait un phénotype pro-inflammatoire (MSC1), tandis que la stimulation via le TLR3 entraînerait la production de facteurs immunomodulateurs (MSC2) (174). Cependant, les voies de signalisation impliquées dans cette polarisation ne sont pas encore parfaitement élucidées (175).

Cette balance entre activation pro- et anti-inflammatoire est cruciale pour la défense de l'organisme et la gestion des phénomènes inflammatoires. Elle permet de prévenir des dommages excessifs dûs à ces manifestations nécessaires (175).

2.1.1.1. Pro-inflammatoire

L'inflammation sert comme réponse protectrice, locale ou systémique, face à une infection, un traumatisme ou une destruction tissulaire. Elle sert à éliminer les pathogènes et préserver l'intégrité de l'organisme. Peu après le commencement de la réponse inflammatoire, des molécules exprimées par le/les pathogènes, ou le tissu endommagé, vont être reconnues par des récepteurs situés en surface des cellules effectrices de l'immunité : les TLR. L'activation de ces TLR entraîne la phagocytose des pathogènes et débris cellulaires, ainsi que le relargage de médiateurs de l'inflammation (176). Les TLR ne sont cependant pas retrouvés uniquement sur les cellules effectrices du système immunitaire. On les retrouve également à la surface des cellules stromales, notamment les MSC. L'activation des TLR dans les MSC, notamment le TLR4, permet leur participation à l'établissement de l'environnement inflammatoire (phénotype MSC1) (174). En condition hypoxique, tel que retrouvé au cœur d'un environnement inflammatoire, la stimulation des MSC par des cytokines inflammatoires (INF- γ , TNF- α ou IL-1 β) augmente l'expression des TLR par ces cellules. Ce qui augmente ainsi leur sensibilité à l'environnement inflammatoire (177).

En sécrétant divers chémokines (MIP-1a and MIP-1b, RANTES, CXCL9, CXCL10, etc.) permettant le recrutement des lymphocytes T et des macrophages et en promouvant la polarisation pro-inflammatoire (M1) de ces macrophages par l'expression de molécules co-activatrices à leur surface (CD40L), les MSC1 participent à l'activation de ces cellules immunes (178). En revanche la sécrétion de molécules immunomodulatrices par les MSC1 se trouvera diminuée (indoléamine 2,3-dioxygénase – IDO, NO, TSG-6) (175).

Cependant pour permettre la régénération du tissu, l'inflammation doit être résolue une fois les pathogènes ou le tissu endommagé éliminés. Ainsi avec la prolongation de la stimulation inflammatoire, l'expression des TLR2 et TLR4 va diminuer (179), créant ainsi une boucle de rétro-contrôle négative afin d'éviter une suractivation du système immunitaire (175).

2.1.1.2. Anti-inflammatoire

Les propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices des MSC ont été découvertes dans un contexte assez éloigné de leur environnement physiologique. En effet c'est au cours d'expérimentation de co-culture de lymphocytes avec des MSC qu'il a été remarqué que les MSC étaient capable d'inhiber la prolifération de lymphocytes (169).

Il a ensuite été déterminé que les MSC anti-inflammatoires, appelées plus tard MSC2, étaient capables d'induire le phénomène d'anergie des lymphocytes T ainsi que leur polarisation vers un phénotype régulateur (Treg :CD4+ CD25+ FoxP3+) (180). Les MSC peuvent également inhiber la prolifération des lymphocytes B (181), supprimer l'activation des cellules NK (182,183) et moduler le phénotype des cellules dendritique (184) et des macrophages (185).

La polarisation des MSC vers ce phénotype MSC2 passe par une activation inflammatoire (INF- γ et TNF- α) prolongée et de forte intensité (175) ou l'activation du TLR3 situé à la surface des MSC (174). Les MSC2 sécrètent alors de haut niveaux de facteurs solubles immunomodulateurs et anti-inflammatoires tels que IDO, PGE2, NO, TGF- β , Hepatocyte Growth Factor (HGF), heme oxygenase (HO-1), etc., qui vont participer aux actions inhibitrices sur le système immunitaire exprimées plus haut (175).

Ces propriétés immunomodulatrices permettent d'envisager l'utilisation des MSC comme traitement pour des affections à composante inflammatoire ou auto-immune. Les MSC ont d'ailleurs montré une certaine efficacité pour lutter contre des réactions du greffon contre l'hôte réfractaires aux corticoïdes (186).

2.1.2. Echappement immun

En plus de leurs capacités sécrétrices permettant une modulation du système immunitaire, les MSC expriment constitutivement peu de HLA class II, leur permettant ainsi de très peu, voire de ne pas, activer les cellules du système immunitaire. De plus, bien qu'elles expriment le HLA class I, les MSC n'expriment pas les molécules co-activatrices (CD80, CD86), ce qui entraîne une entrée en anergie des lymphocytes T pouvant être activés par ce complexe majeur d'histocompatibilité. Ces propriétés permettent ainsi aux MSC d'échapper en partie au système immunitaire, notamment à une lyse médiée par les cellules cytotoxiques de ce système (LT CD8+ et cellules NK) (187). Ce sont ces propriétés qui permettent, aujourd'hui, d'envisager le traitement de patients avec des MSC allogéniques.

2.2. Rôle de maintien de l'homéostasie

Une fois l'inflammation résolue, un retour à l'homéostasie tissulaire est nécessaire. Les MSC possèdent des propriétés pro-régénératives permettant ce retour à l'homéostasie tissulaire. Certaines de ces propriétés découlent de la stimulation inflammatoire tel que leur activité de remodelage de la MEC permettant d'éviter la formation de tissu cicatriciel fibreux, leur activité anti-apoptotique assurant une localisation restreinte de la lésion, ou leur activité anti-senescence permettant de protéger les cellules environnantes des mécanismes inflammatoires excessifs. D'autres propriétés des MSC, liées à leur rôle de support au sein des tissus, s'expriment même lors de leur état quiescent permettant aux MSC de participer à l'activité spécifique d'organe de leur tissu d'origine.

2.2.1. Rôle de protection

En plus de promouvoir la croissance de leur tissu de résidence, les MSC sont capables d'atténuer les dommages tissulaires induits via la mise en place de processus de réparation. Dans certains cas ces processus de réparation peuvent être inadaptés (fibrose) ou défectueux (apoptose, senescence).

2.2.1.1. Propriétés anti-fibrotiques

L'activité anti-fibrotique des MSC a été démontrée dans de nombreux modèles animaux. Cependant, cette activité n'est pas suffisante pour contrecarrer une fibrose massive bien établie (169).

En situation de lésion tissulaire, les MSC quittent leur état quiescent et produisent du HGF et du β -FGF, qui vont médier leur activité anti-fibrotique préventive (169).

2.2.1.2. Propriétés anti-apoptiques

Selon le même mécanisme, lors d'un dommage tissulaire, les MSC vont participer à l'arrêt de la propagation du phénomène d'apoptose, ou mort cellulaire auto programmée, grâce à la sécrétion de facteurs solubles (VEGF, HGF, IGF-1, ...). Ce phénomène permettant de limiter, dans l'espace, la zone lésionnelle (169).

2.2.1.3. Propriétés anti-senescence

Les MSC sont également capable de limiter la progression de la senescence (188) à travers divers mécanismes : la sécrétion de facteurs soluble anti-oxydatifs (HO-1), l'activation de l'autophagie (189), le transfert de matériel cellulaires (miRNA, mRNA, protéines, organelles – ex : mitochondries) grâce aux vésicules extracellulaires (190).

2.2.2. Rôle de support à la croissance du tissu

Dans le cadre de leur rôle de retour et de maintien de l'homéostasie tissulaire, les MSC peuvent être amenées à promouvoir le développement cellulaire au sein de leur tissu source. Par l'expression de facteurs de croissances les MSC peuvent induire la prolifération des cellules environnantes afin de remplacer les cellules lésées ou vieillissantes. Dans les tissus vascularisés, les MSC peuvent induire l'angiogenèse pour permettre les apports nutritifs au sein du tissu régénéré ou simplement soutenir la croissance du tissu. Enfin, selon leur tissu source, les MSC peuvent exprimer des activités spécifiques. Ainsi dans la moelle osseuse les MSC participent à l'activité hématopoïétique.

2.2.2.1. Angiogenèse

Que ce soit suite à un trauma ou dans le cadre d'une expansion tissulaire, il est nécessaire au maintien de l'homéostasie de permettre la bonne perfusion du tissu en nutriments. Cette bonne perfusion passe par une bonne vascularisation du tissu et cette vascularisation est soutenue par les cellules souches résidentes à travers la production de divers facteurs solubles dont bFGF, VEGF, placental growth factor (PGF), et MCP-1 (169). Ces facteurs participent à la survie des cellules endothéliales dans un milieu hypoxique et favorisent la formation de structure semblables à des capillaires *in vitro* (191). En plus de la production de ces facteurs solubles il a aussi été montré que les MSC produisaient des éléments matriciels, tels que du collagène de type IV ou des décorines, pouvant servir de substrat aux cellules endothéliales (192). Enfin, en se différenciant en péricytes entourant les vaisseaux néoformés, les MSC, participent également à la stabilisation de ces néo vaisseaux, ce qui fut montré *in vitro* (192) et *in vivo* (193).

2.2.2.2. Support à la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices

In vitro il a été montré que les BM-MSc étaient capables de recréer un environnement stromal permettant le support de l'hématopoïèse. Ceci à travers la sécrétion constitutive de divers facteurs solubles, tels que SCF, LIF ou M-CSF (169). Cette capacité à recréer une niche hématopoïétique a également été observée *in vivo*, chez la souris (153). L'importance des MSC périvasculaires dans l'hématopoïèse est renforcée par l'observation que leur déplétion réduisait la fréquence des cellules souches hématopoïétiques (194).

En dehors de la niche hématopoïétique, les MSC périvasculaires participent à l'homéostasie tissulaire et au recrutement de cellules progénitrices au niveau cérébral ou au sein de tissus à renouvellement rapides, tels que l'intestin ou la peau (195,196).

3. Sources de cellules souches mésenchymateuses

3.1. Tissu d'origine

Il est considéré que les cellules souches mésenchymateuses peuvent être retrouvées dans la presque totalité des tissus adultes (154). Cependant, certaines sources présentent plus d'intérêt d'un point de vue thérapeutique que d'autres. En effet, plusieurs actes médicaux, tels que la ponction de moelle osseuse, la lipoaspiration ou l'utilisation de déchets opératoires (tels que le placenta, ou le cordon ombilical, après l'acte de délivrance lors de l'accouchement) sont envisageable, d'un point de vue éthique, pour l'obtention de MSC à but thérapeutique.

3.1.1. MSC isolées de tissus adultes

3.1.1.1. Moelle osseuse

Etant donné que la moelle osseuse est le premier tissu d'où ont pu être isolées des MSC, les BM-MSc sont le type de MSC le plus étudié et caractérisé. La moelle osseuse est une source relativement riche en MSC. Si les BM-MSc ne représentent en proportion que 0.001% à 0.01% de la totalité des cellules retrouvées dans la moelle osseuse (164), celles-ci sont facile à isoler, notamment grâce à leurs propriétés d'adhérence au plastique. Il est également possible de les amplifier de 100 à 10.000 fois en quelques semaines de culture (197). Les BM-MSc sont capable de se différencier en ostéoblastes (160), en chondrocytes (163) et en adipocytes (164). De plus les BM-MSc possèdent également des propriétés trophiques spécifiques (support à l'hématopoïèse) ou partagées par différentes sources de MSC (propriétés trophiques et immunomodulatrices). Ces propriétés des MSC ont été décrites pour la première fois dans les

BM-MSC. Ainsi, les BM-MSC ont donc été identifiées comme source de MSC de référence pour comparer les propriétés des autres sources de MSC.

3.1.1.2. Tissu adipeux

Le second tissu identifié comme source de MSC est le tissu adipeux (198). L'avantage principal des AT-MSC, par rapport aux BM-MSC, est que le tissu adipeux est plus facile d'accès que la moelle osseuse. Ainsi la procédure de prélèvement du tissu source est plus facile, associée à moins de morbidité et peut donc être répétée (199). Il est également à noter que la proportion de MSC dans le tissu adipeux est près de 500 fois plus importante que dans la moelle osseuse (200). Cependant, si les AT-MSC possèdent des propriétés trophiques et immunomodulatrices semblables aux BM-MSC, les AT-MSC présentent des capacités de différenciation moins importante, vis-à-vis des lignages mésenchymateux ostéogéniques et chondrogéniques *in vitro* (201). Malgré tout, ces capacités de différenciations peuvent être boostées par l'ajout de facteurs solubles tels que l'ajout de BMP-2, BMP-6 ou BMP-7 aux autres facteurs du milieu chondrogénique suffisant pour induire la chondrogenèse des BM-MSC (TGF β , dexaméthasone, insuline, transferrine, sélénite de sodium et acide ascorbique) (202,203).

3.1.1.3. Concentré de moelle osseuse (BMAC) et Fraction stromale vasculaire (SVF)

L'utilisation classique des MSC nécessite une prise en charge en deux temps avec tout d'abord le prélèvement du tissu source, l'isolement et l'amplification des MSC, puis dans un deuxième temps l'utilisation thérapeutique des cellules amplifiées. Cette méthodologie s'accompagne de problématiques telles que le coût de la procédure, le délai de traitement et les problèmes de sécurité, liés à la nécessité de maintien de la stérilité du produit, la suppression des cytokines utilisées pour la culture cellulaire, et la stabilité des MSC poussées à se diviser de manières importantes.

C'est pour cette raison que deux produits ont également été mis au point pour permettre une prise en charge thérapeutique en un seul temps au bloc opératoire : le concentré de moelle osseuse (ou BMAC pour Bone Marrow Aspirate Concentrate) et l'utilisation de la fraction stromale vasculaire (SVF). La technique pour obtenir ces deux produits est semblable et consiste à isoler le tissu d'intérêt, concentrer les cellules nucléées et réadministrer ce concentré au patient. Il s'agit donc d'une thérapie autologue qui permet de s'affranchir d'une partie de la réglementation associée à la culture des cellules souches. Mais comme indiqué précédemment,

la proportion de MSC dans le BMAC comme dans la SVF est faible (de 0.001% à 0.01% pour le BMAC et 0.1 à 10% pour la SVF) et la composition de ces produits est très hétérogène en terme de populations cellulaires (204).

3.1.1.4. Sang périphérique

Le sang périphérique contient une certaine proportion de cellules progénitrices (PBPC : Peripheral Blood-derived Progenitor Cells) (205). Une partie de ces PBPC a été identifiée comme des MSC en transit depuis la moelle osseuse jusque dans des sites lésionnels (utilisant leurs propriétés de migration) (206). Ces PBPC peuvent être mobilisés via des pré-traitements précédant l'intervention pour leur obtention (207).

3.1.1.5. Derme

Quelques études se sont également intéressées aux MSC isolées à partir du derme. Ce tissu facilement accessible peut également représenter une source de MSC à visée thérapeutique.

3.1.2. MSC isolées des annexes embryonnaires

En raison de la nature extracorporelle des annexes embryonnaires, l'utilisation des cellules issues de ces annexes n'est pas soumise aux mêmes considérations éthiques que les tissus d'origine embryonnaires ou fœtales. De plus, ces tissus éliminés lors de la délivrance, pendant l'accouchement, sont actuellement considérés comme des déchets opératoires si non utilisés à des fins thérapeutiques ou de recherche (208). Ces tissus sont donc des sources de cellules qui ne nécessitent pas d'acte invasif pour leur obtention.

3.1.2.1. Cordon ombilical

Que ce soit depuis le sang de cordon (UCB-MS) ou la gelée de Wharton (WJ-MS), il est possible d'isoler des MSC depuis le cordon ombilical (UC-MS) (209). Ces UC-MS présentent des propriétés prolifératives plus importantes que les autres types de MSC et des capacités de différenciations ainsi que des propriétés sécrétrices tout aussi intéressantes (210). Grâce aux propriétés d'échappement au système immunitaires des MSC, il est possible d'envisager l'utilisation de ces UC-MS dans le cadre de transplantation allogénique (211).

3.1.2.2. Placenta

Comme pour le cordon ombilical, il est possible d'isoler des MSC depuis le placenta. Ce tissu est également considéré comme un déchet opératoire à l'issue de la délivrance.

3.1.3. MSC non utilisables en thérapeutiques

Les MSC peuvent être retrouvées dans la presque totalité des tissus adultes (154). Certaines sources sont étudiées pour leurs potentiels régénératif importants (membrane synoviale, liquide synovial, coussin adipeux de Hoffa, pulpe dentaire, etc.). Ces sources tissulaires permettent l'obtention des MSC possédant des capacités de différenciations, ou de sécrétions, particulières ou plus importantes. Cependant, la faible quantité disponible ou la morbidité associée à l'obtention de ces tissus ne permet pas d'envisager les MSC, issues de ces sources de tissus, comme outils thérapeutiques.

3.2. Greffe autologue ou cellules allogéniques

Initialement utilisées de manière autologue afin de réduire les risques d'immunogénicité, l'utilisation thérapeutique des MSC s'oriente aujourd'hui de plus en plus vers l'emploi de cellules allogénique. Cette solution est envisagée en raison, d'une part, de certaines propriétés des MSC, notamment leurs capacités d'échappement au système immunitaire et leurs propriétés d'immunomodulation (212). D'autre part, le prélèvement, l'amplification et la préparation des thérapies autologues, provenant de patients âgés ou malades, dont les cellules possèdent des capacités cellulaires réduites face à celles de donneurs sains (213) sont des procédures très coûteuses. Par ailleurs, le contexte pathologique nécessite très souvent un délai de traitement le plus court possible. Ainsi, l'utilisation de cellules allogéniques présente une solution thérapeutique de choix dans le cadre d'utilisation de ces MSC comme outil thérapeutique.

Il peut alors être envisagé le stockage de MSC préalablement amplifiées pour une préparation et une utilisation de manière extemporanée. On peut aussi considérer la possibilité de sélectionner les prélèvements les plus répondeurs ou de grouper les prélèvements afin d'accroître la quantité de matériel thérapeutique. Le fait de pouvoir utiliser des cellules allogénique augmente aussi les possibles sources d'obtention de ces cellules notamment via l'utilisation des annexes embryonnaires, étant considérées comme des déchet suite à l'accouchement. Toutefois, l'utilisation de MSC allogéniques, avec la nécessité d'amplification et de stockage, est plus à risque de contamination ou de perte de potentiel thérapeutique lié à une perte du caractère « souche » des MSC au cours de leur culture *ex vivo*. Se pose alors la question de valider l'efficacité des MSC préalablement à leur utilisation à travers divers essais évaluant l'expression de certains marqueurs membranaires spécifiques, les propriétés de différenciation ou les propriétés immunomodulatrices des MSC (157,214)

Les cellules souches mésenchymateuses
comme « ingrédient » d'ingénierie tissulaire
dans l'arthrose

1. Rationnel

Les défauts cartilagineux, qu'ils résultent de traumatismes articulaires ou qu'ils soient la conséquence de l'érosion du cartilage due à une pathologie rhumatismale telle que l'arthrose, sont des facteurs de risque d'induction et de progression de l'arthrose. En participant à la déstabilisation de l'articulation, ces défauts contribuent aux manifestations douloureuses et handicapantes de la maladie. Les défauts cartilagineux requièrent donc une prise en charge thérapeutique spécifique qui n'est pas satisfaite avec les thérapeutiques proposées jusqu'à présent.

L'ingénierie tissulaire du cartilage représente une solution élégante pour la prise en charge de ce type de défauts. Reposant sur le triptyque cellules/matrice/facteurs (215), l'ingénierie tissulaire du cartilage vise à reproduire un tissu cartilagineux synthétique. L'enjeu de cette approche thérapeutique est d'obtenir un tissu présentant des propriétés semblables à celles du cartilage, durable dans le temps et évitant les écueils des stratégies thérapeutiques déjà proposées (microfracture et mosaïcplastie), à savoir l'évolution du produit cicatriciel vers un tissu de qualité moindre (fibrocartilage) et la morbidité liée à un prélèvement de matériel cartilagineux en zone saine de l'articulation.

L'utilisation de chondrocytes comme composants « cellulaires » de la stratégie d'ingénierie du cartilage a été la première solution envisagée. La première stratégie d'ingénierie tissulaire du cartilage a été développée en 1994 par Brittberg (216). Cette technique consiste en l'implantation de chondrocytes autologues (ACI), préalablement amplifiés *in vitro*, sur le site de la lésion. Suite à cette technique d'autres ont été développées afin d'améliorer l'ACI en y ajoutant un support matriciel pour donner naissance à la technique MACI. Plus récemment, une approche cellulaire allogénique combinée à une approche de thérapie génique a mené à la mise sur le marché d'un produit (INVOSSA™ : TissueGene C). Cependant, l'utilisation de chondrocytes est assortie de plusieurs limites. Tout d'abord, dans le cadre d'un traitement autologue, tel que l'ACI, cela nécessite le prélèvement des chondrocytes en zone saine. A cela s'ajoute la difficulté de maintenir le phénotype chondrocytaire *ex vivo* pendant la phase d'amplification. Enfin la quantité de matériel disponible se trouve également être un frein, le cartilage sain étant difficile à obtenir soit en raison du contexte pathologique soit en raisons de considérations éthiques.

L'utilisation des MSC a également été considérée suite à l'identification de leurs propriétés de différenciation chondrogénique. En effet, placées dans certaines conditions de culture particulières, il est possible d'obtenir des cellules chondrocyte-like à partir des MSC. Les MSC pouvant être obtenues de patients sains dans des conditions éthiques acceptables, ces cellules représentent de bonnes candidates pour l'ingénierie tissulaire du cartilage.

L'utilisation des MSC pour la production de tissu cartilagineux par ingénierie tissulaire soulève tout de même plusieurs questions :

- Quelle source de MSC utiliser ? les MSC possèdent-elles toutes les mêmes propriétés de différenciation chondrogénique, indépendamment de leur origine ? Comment induire et maintenir leur différenciation en chondrocytes ?
- Quels biomatériaux associer à ces MSC ? Doivent-ils participer à l'obtention et au maintien du phénotype chondrocytaire ? Comment assurer des propriétés biomécaniques semblables à celles du cartilage ?
- Quels facteurs moléculaires utiliser ? Ces facteurs doivent-ils être associé au produit implanté ?

Une fois ces questions abordées, il s'agit de déterminer si le concept est applicable *in vivo*. Se posent alors les questions de la pertinence des modèles, des schémas thérapeutiques ou encore des critères d'évaluation. Enfin, le recul obtenu après 20 ans de recherche nous permet d'explorer la pertinence de cette approche thérapeutique en clinique humaine.

2. Preuve de concept

2.1. In vitro

La restauration de la structure et de la fonction du cartilage articulaire suite à une lésion traumatique ou dégénérative représente toujours un défi pour la médecine orthopédique. L'obtention d'un tissu cartilagineux fonctionnel via les méthodologies d'ingénierie tissulaire repose sur les 3 piliers de l'ingénierie tissulaire : une composante cellulaire, une matrice tridimensionnelle, permettant le support de fonctions mécaniques et biologiques dont le maintien du phénotype chondrocytaire, et l'utilisations d'agents (facteurs de croissances, vecteurs génétiques, ...) apportant un support à l'induction et au maintien du phénotype chondrocytaire.

2.1.1. Le premier pilier : les cellules

Depuis les années 2000, l'utilisation des MSC est envisagée pour remplacer l'utilisation des chondrocytes dans les approches d'ingénierie tissulaire (217). En effet, la densité de cellules optimale pour l'obtention d'un néo-cartilage fonctionnel est évaluée à 1 million de cellules par cm^2 (218). Il est donc nécessaire de pouvoir amplifier les cellules d'intérêt (chondrocytes, MSC, etc.) de manière suffisante pour permettre le comblement des défauts cartilagineux, notamment lorsque ceux-ci représentent des surfaces importantes (parfois jusqu'à 10cm^2). Les MSC représentent donc un atout considérable puisque leur potentiel de division est très important et qu'elles peuvent être différenciées *in vitro* comme *in vivo* en chondrocytes (157).

De nombreuses sources de MSC ont été envisagées, notamment la moelle osseuse, le tissu adipeux, le cordon ombilical, le placenta, synovium, tissu adipeux de Hoffa, le sang périphérique ou le derme. Toutes ces sources ne représentent pas les mêmes facilités d'obtention ou propriétés chondrogéniques.

BM-MSC

Les MSC de la moelle osseuse (BM-MSC) ont été les premières MSC découvertes (153), c'est pourquoi ce sont également les premières MSC à avoir démontré un potentiel chondrogénique (163). Ainsi dans les conditions appropriées, au minimum en culture sous forme de pellet et en présence de TGF- β , les BM-MSC diminuent leur production de collagène I et augmentent leur production de collagène II et X (163). C'est pourquoi l'étude des BM-MSC dans le cadre de stratégie d'ingénierie tissulaire du cartilage est la plus documentée et le développement clinique des BM-MSC est le plus avancé (phase clinique).

L'utilisation des BM-MSC sert donc de référence pour comparer les propriétés chondrogéniques des autres MSC. Cependant, l'utilisation des BM-MSC en clinique courante représente plusieurs inconvénients. Premièrement, l'obtention de ces MSC requière une procédure très invasive associée à une morbidité importante et des douleurs post-opératoires malgré l'utilisation d'une anesthésie générale ou péri-durale. Deuxièmement la quantité de BM-MSC contenues dans un prélèvement de moelle osseuse est très faible (0.001% à 0.01% des cellules) (164). Il est donc nécessaire d'amplifier de manière importante ces BM-MSC *ex vivo*, ce qui entraîne également un risque de perte d'activité biologique et de sécurité microbiologique. Enfin, l'idée que les MSC conservent une « mémoire » de leur tissu d'origine et donc possède des caractéristique propres à ce tissu se développe de plus en plus (219). Cette propriété de mémoire explique pourquoi le tissu cartilagineux obtenu à partir de BM-MSC exprime des

caractères phénotypiques de cartilage hypertrophiques (collagène X) ou fibrotique (collagène I) et tend à reproduire le processus d'ossification endochondrale (219).

AT-MS

Depuis plusieurs années, l'utilisation de MSC isolées du tissu adipeux (AT-MS) gagne en intérêt (220). Provenant du mésoderme comme la moelle osseuse, l'os et le cartilage, le tissu adipeux présente l'intérêt d'être relativement abondant et son prélèvement peu invasif (218). Les autres avantages des AT-MS sont une abondance relative importante au sein du prélèvement (1% à 10% de la fraction stromale vasculaire isolée du tissu adipeux), un temps de doublement faible (45h) comparé aux BM-MS (80h) et un potentiel de prolifération important dû à un vieillissement plus lent (218). En revanche, le potentiel chondrogénique des AT-MS est moins important que celui des BM-MS (218). Ce potentiel chondrogénique moindre peut s'expliquer par la « mémoire » tissulaire des AT-MS, plus éloignées de la formation du cartilage lors du développement.

UC-MS

Les MSC isolées du cordon ombilical, que ce soit du sang de cordon (UCB-MS), de la gelée de Wharton (WJ-MS) ou de la totalité du cordon (UC-MS) ont démontrées leur capacité de différenciation chondrogénique. Présentant l'avantage de pouvoir être obtenues de manière non invasive, puisque provenant de déchets opératoires suite à l'accouchement (208), les UC-MS possèdent également un grand potentiel de prolifération et un temps de doublement faible (40h). Ces avantages, associés à leurs propriétés trophiques importantes, leurs ont valu un transfert accéléré vers la recherche clinique. Il n'existe cependant que deux études cherchant à comparer leur potentiel chondrogénique à celui de BM-MS avec des résultats opposés. La première chez le cheval indique un potentiel chondrogénique plus important des UC-MS comparé aux BM-MS (221). La seconde démontre un potentiel chondrogénique inférieur des UC-MS humaines comparées à des BM-MS humaines (222).

Placental-MS

Comme le cordon ombilical, le placenta est considéré comme un déchet opératoire suite à l'accouchement. Il représente donc également une source intéressante de MSC. D'autant qu'une étude montre que leurs propriétés chondrogéniques semblent équivalentes à celles des BM-MS (223).

Synovial-MSC

L'origine embryonnaire mésodermique du synovium, comme le cartilage, et une phase de différenciation commune des cellules, toutes positives pour le GDF5, en fait l'un des tissus les plus proches du cartilage en terme de développement (224). C'est pourquoi plusieurs études se sont intéressées au potentiel chondrogénique des MSC isolées de ce tissu (225). Ces études ont ainsi démontré une supériorité des Synoviale-MSc comparées aux BM-MSc en terme de potentiel chondrogénique, avec une production de collagène de type II supérieure et une production de collagène de type X moindre (225). En revanche, la faible possibilité d'obtention de prélèvement, et le besoin d'amplification important de Synovial-MSc entrave leur translation vers la clinique (219).

FP-MSc

L'origine embryonnaire du coussin graisseux de Hoffa (coussin graisseux infra-patellaire) est différente de celle du tissu adipeux sous-cutané. Plus proches des cellules trouvées dans la membrane synoviale, elle partagent avec celles-ci des capacités chondrogéniques plus importantes que celles des BM-MSc ou AT-MSc (226). Cependant, comme pour les MSc de la membrane synoviale, l'obtention de tissu provenant du coussin graisseux de Hoffa est plus difficile et invasif, ce qui ne fait pas des FP-MSc de bonnes candidates pour le traitement de l'arthrose.

PBPC

La présence de MSc circulantes (PBPC) a été mise en évidence dans le sang périphérique. La capacité de différenciation chondrogénique de ces PBPC a été évaluée *in vitro* et *in vivo* (227). Cependant, cette capacité de différenciation n'a pas été comparée à celle d'autres types de MSc (BM-MSc ou AT-MSc) (227).

2.1.2. Le second pilier : la matrice

Les tissus sont constitués de deux composants majeurs : les cellules et une matrice extracellulaire (MEC). La MEC joue un rôle important dans la prolifération, la différenciation et le maintien du phénotype des cellules résidant au sein du tissu. Elle sert à la fois de support physique aux cellules, leur permettant d'adhérer et de se mouvoir, comme de support de réserve, via l'adsorption de nutriments ou de facteurs de croissance (228). Les défauts tissulaires de taille importante peinent à être régénérés par l'apport unique de cellules, la MEC étant également absente. L'apport d'une matrice artificielle, composée de biomatériaux, permet de pallier l'absence de MEC endogène. Les cellules apportées pourront alors assurer la pérennité du tissu implanté, à travers le remodelage et la réparation de la matrice, notamment au niveau du cartilage, tissu soumis à de nombreuses contraintes mécaniques.

Suite à la Biomaterials Consensus Conference en 1982, les biomatériaux sont définis comme « toute substance ou combinaison de substances, autre qu'un médicament, d'origine synthétique ou naturelle, qui peuvent être utilisée, à tout moment, dans le but de compléter ou remplacer les tissus ou organes dans leurs fonctions. » (229). La première qualité des biomatériaux est d'être biocompatible c'est à dire d'induire une biotolérance : ne pas être toxique et ne pas induire de réaction immunitaire (218). Les biomatériaux doivent être poreux pour permettre l'infiltration cellulaire ainsi que la diffusion de l'oxygène et des nutriments en leur sein (230). Enfin les biomatériaux doivent être biodégradables. Ainsi ils permettent un support temporaire au tissu néoformé, qui sera résorbé au fur à mesure de la régénération du tissu (218).

Les biomatériaux utilisés pour l'ingénierie tissulaire du cartilage peuvent prendre la forme d'hydrogels, d'éponges, de membranes, de treillis, ou de nanofibres (218). Leurs surfaces peuvent être modifiées pour améliorer leur hydrophilie ou pour améliorer leurs interactions avec les cellules (218). Ils peuvent être classés en biomatériaux d'origine naturelle (comprenant les biomatériaux protéiques ou polysaccharidiques) ou d'origine synthétique.

Biomatériaux d'origine naturelle

Les biomatériaux d'origine naturelle sont caractérisés par de bonnes biocompatibilités et de bonnes biodégradabilités. Leurs surfaces possèdent des ligands reconnus par les récepteurs présents à la surface des cellules, ce qui facilite la prise en greffe de l'implant *in situ*. En contrepartie, ces biomatériaux présentent des propriétés mécaniques moindres. De plus, leur vitesse de dégradation, variable d'un individu hôte à l'autre, peut être relativement rapide (218). Enfin, ces matériaux obtenus du vivant, peuvent être à l'origine de réactions immunes ou de transmission d'agents pathogènes (218).

Biomatériaux protéiques

Parmi les biomatériaux d'origine protéique on peut citer les matrices à base de collagènes et de fibrine (231).

Les matrices à base de collagène sont les plus utilisées. Cependant, l'utilisation d'éponges de collagènes I et III, associées à des MSC, aboutit à la formation d'un tissu de qualité inférieur au cartilage articulaire et montre des signes de dégénérescence dès 24 mois (232).

Les matrices à base de fibrine sont obtenues par polymérisation du fibrinogène en présence de thrombine. Associées aux MSC, ces matrices permettent l'obtention d'un tissu semblable au cartilage articulaire en une trentaine de jours (233). Cependant, la fibrine présente des propriétés pro-inflammatoires et ses propriétés mécaniques sont assez faibles ce qui limite son utilisation thérapeutique (231).

Biomatériaux saccharidiques

Parmi les biomatériaux à base de polysaccharides utilisés pour l'ingénierie tissulaire du cartilage, on retrouve l'agarose, l'alginate, l'acide hyaluronique, le chitosan et la cellulose (231).

Composée de L- et D-galactose, l'agarose est obtenue à partir d'une algue. Très utilisée *in vitro* comme matrice 3D pour la culture cellulaire, il a été montré que l'agarose améliorerait les propriétés chondrogéniques des MSC (234). En raison de sa dégradation faible, l'agarose est finalement peu utilisée comme matrice pour l'ingénierie tissulaire.

L'alginate est également obtenu à partir d'une algue. Pouvant être gélifiée de manière très rapide en présence de cations divalents, l'alginate a également été utilisé *in vitro* pour la culture tridimensionnelle de chondrocytes (231). Cependant, *in vivo*, l'alginate peut induire une réaction immune, ce qui malgré de bons résultats obtenus chez l'homme comme support de l'implantation de chondrocytes autologues (235), freine son utilisation (236,237).

L'acide hyaluronique (HA) est un des composants de la matrice cartilagineuse. L'utilisation de matrices d'HA *in vitro* permet d'augmenter la production de composants de la MEC cartilagineuse (collagène de type II et GAG) par les chondrocytes (238). Cependant, dégradé par les hyaluronidases, les produits de dégradation de l'HA induisent la lyse des chondrocytes (239). De plus, les propriétés mécaniques de l'HA ne sont pas suffisantes pour assurer la fonction de transmission des forces mécaniques du cartilage (240). Non modifié l'HA ne représente donc pas un bon candidat pour l'ingénierie tissulaire du cartilage. L'HA peut toutefois être modifié chimiquement ou associé à d'autres polymères (gélatine, chondroïtine) pour augmenter sa biocompatibilité, ses propriétés mécaniques, sa capacité à induire le phénotype chondrocytaire (241,242) et ainsi pouvoir être envisagé comme matrice pour régénérer le cartilage (231).

Le chitosan est un glycosaminoglycane (GAG) composant les cuticules des arthropodes et les exosquelettes des céphalopodes. Associé à la chondroïtine sulfate, il permet la formation d'hydrogels utilisés pour l'encapsulation cellulaire, le relargage de principes actifs ou la culture cellulaire 3D (243). *In vitro*, le chitosan, seul ou associé à l'alginate ou l'HA, promeut l'activité chondrogénique de chondrocytes humains (244).

La cellulose est un polymère à base de glucose retrouvé dans le règne végétal et représente le polymère naturel le plus répandu. Dégradé par des enzymes appelées cellulases (245) la biocompatibilité de la cellulose est bien établie (246,247). *In vitro*, la cellulose permet la prolifération des chondrocytes (245) et suite à une modification chimique de ce polymère par incorporation de groupement silanol il est possible d'induire la formation d'un hydrogel permettant la culture tridimensionnelle *in vitro* et l'implantation *in vivo* de chondrocytes (248,249).

Biomatériaux d'origine synthétiques

De nombreux polymères synthétiques biodégradables sont également à l'étude, tels que les polymères d'acide polylactique (PLA) ou d'acides polyglycoliques (PGA), les polymères de polyéthylène glycol (PEG), de polycaprolactone ou de poly(propylène fumarate), ou encore les assemblages de ces différents polymères (PLGA : copolymère d'acide polylactique et d'acides polyglycoliques) (218).

Ces matériaux synthétiques possèdent des propriétés mécaniques intéressantes, leur permettant de supporter les contraintes mécaniques appliquées au cartilage articulaire. Les matériaux synthétiques sont également faciles à modeler pour correspondre à la forme du défaut (218). Ils sont inertes d'un point de vue immun et entraînent moins de risque de contamination pathogène (218). Enfin leur chimie est maîtrisée. C'est-à-dire que leur production est reproductible (218), leur vitesse de dégradation est caractérisée et il est possible de greffer à leur surface des motifs moléculaires de manière contrôlée (218). Le désavantage de ces biomatériaux réside dans leurs faibles interactions avec les cellules associées (218). Enfin, les biomatériaux synthétiques peuvent également être à l'origine de modification locales de pH au niveau du site d'implantation, dû à la présence de résidus de synthèse non éliminés (monomères non polymérisés, catalyseurs) (218). Par ailleurs, leurs produits de dégradations peuvent présenter une toxicité non anticipée lors de leur synthèse.

Les PLA et PGA sont les polymères synthétiques les plus utilisés, et ce pour diverses applications cliniques (218). La culture de chondrocytes en présence de ces matériaux permet d'augmenter leur prolifération et leur production de protéoglycanes (218).

Biomatériaux composites

Les composites sont des matériaux composés de plusieurs ingrédients, présentant des propriétés liées aux propriétés intrinsèques des diverses substances les composant. Dans le contexte de l'ingénierie tissulaire du cartilage, des résultats intéressants ont été obtenus avec des matériaux composites combinant l'utilisation de polymères naturels et synthétiques et donc présentant les avantages de ces deux types de matériaux (218).

2.1.3. Le troisième pilier : les facteurs

Via les interactions cellules/matrice il est possible d'induire et de maintenir la différenciation et la survie des cellules au sein du tissu créé par ingénierie tissulaire. Néanmoins, il est possible d'améliorer ces propriétés de la matrice à l'aide de facteurs solubles (facteurs de croissances, cytokines, motifs d'adhésion) pouvant être ajouté au produit d'ingénierie tissulaire (230).

Dans l'optique de reproduire un tissu cartilagineux, il est nécessaire d'envisager l'induction et le maintien de la différenciation chondrogénique des MSC. Or, les chondrocytes ont tendance à se dédifférencier lorsqu'ils sont cultivés *in vitro* (250).

Induction et maintien du phénotype chondrocytaire

Le milieu chondrogénique classique, permettant la différenciation chondrogénique des MSC, se compose d'un milieu sans sérum, complété en Insuline-Transferrine-Sélénium (ITS), acides aminés non essentiels, acide ascorbique, dexaméthasone, et TGF- β . Les MSC étant cultivées à haute densité pendant 21 à 28 jours (163). Ce cocktail, permet d'induire la production de collagène de type II, d'aggrécane et divers autres marqueurs spécifiques du cartilage. Cependant, il induit également la production de collagène de type X, signature d'un cartilage hypertrophique (163).

Plusieurs voies de signalisation sont donc à l'étude pour moduler la différenciation chondrogénique des MSC, parmi lesquelles on peut citer la superfamille des Transforming Growth Factor- β (TGF- β et BMPs), la famille des Fibroblaste Growth Factor (FGF), la famille des Insuline-like Growth Factor (IGF), la famille Wingless (Wnt), et la famille Hedgehog (215).

La superfamille des Transforming Growth Factor- β

La superfamille des Transforming Growth Factor- β est une famille de polypeptides comprenant les TGF- β , les Bone Morphogenetic Proteins (BMP), les activines et les inhibines. Ces facteurs sont responsables de cascades de signalisations induites par leur fixation sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules.

La famille des TGF- β est composée de 5 membres (TGF- β 1 à TGF- β 5). Principalement produits dans l'os et le cartilage, ces facteurs de croissance induisent la production d'agrécanne, de collagène de type II et peuvent induire la différenciation chondrogénique des MSC *in vitro*. L'injection directe de TGF- β *in vivo* induit la formation d'ostéophytes et l'hyperplasie de la membrane synoviale (251), suggérant la nécessité d'une application mesurée pour les besoins de la chondrogenèse (215).

La famille des BMP comprend une vingtaine de membres, qui sont impliqués dès les premiers stades de la chondrogenèse et de l'ostéogénèse. Parmi ceux-ci les BMP-2, -4, -6, -7, -13 et -14 sont capables d'induire la différenciation chondrogénique des MSC (252). Cependant, l'injection de ces BMP *in vivo*, au niveau de sites ectopiques, induit la formation de tissu ostéoïde, suggérant également la nécessité d'une application mesurée pour les besoins de la chondrogenèse (215).

La famille des Fibroblast Growth Factor

La famille des Fibroblast Growth Factor (FGF) comprend 22 membres, interagissant avec 4 récepteurs (FGFR). L'interaction entre les FGF et FGFR stabilise les FGF et entraîne l'activation de diverses cascades de signalisation intracellulaire. L'implication de la famille des FGF dans le développement du squelette a largement été mis en évidence par l'étude de corrélations entre dysplasies et mutation affectant les membres de cette famille (253). Cependant peu d'études ont confirmé l'implication des FGF dans les phénomènes de chondrogenèse. FGFR3, et son ligand FGF18, semblent induire la réparation de défauts cartilagineux (254) mais *in vitro* le FGF9 un autre ligand de FGFR3 entraîne la production de marqueurs hypertrophiques et arthrosiques du cartilage (255). Le FGF2 est très souvent utilisé dans les milieux d'amplification de culture cellulaire *in vitro*, car il permet d'augmenter la prolifération des MSC et d'améliorer leur capacité de différenciation en chondrocytes un fois les MSC placées en milieu chondrogénique (256).

Les résultats mitigés émergents des études s'intéressant à l'utilisation de ces facteurs de croissance met en lumière la nécessité d'une meilleure caractérisation des voies de signalisation impliquées dans les fonctions des FGF.

La famille des Insuline-like Growth Factor

La famille des Insuline-like Growth Factor (IGF) comprend deux ligands (IGF-1 et IGF-2), deux récepteurs (IGF1R et IGF2R), plusieurs IGF-binding proteins (IGFBP) et des IGFBP protéases régulant l'activité liée aux IGFs. Cette famille est nécessaire au développement de nombreux tissus, la délétion d'IGF-1 ou d'IGF-2 entraînant des retards importants de développement et de croissance (257,258).

L'IGFR1 est exprimé par les chondrocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes (259). Au niveau du cartilage la fixation de l'IGF-1 à IGFR participe au maintien de l'homéostasie en stimulant la synthèse de protéoglycanes et en promouvant la survie et la prolifération des chondrocytes (260). L'IGF-1 a également été identifié comme un des facteurs nécessaire à l'induction de la différenciation chondrogénique des MSC (163), l'ajout d'IGF-1 au milieu chondrogénique augmentant la production des marqueurs spécifiques du cartilage (collagène de type II et GAG) (261).

La famille Wingless

La famille Wingless (Wnt) contient plus de 20 membres impliqués dans diverses fonctions au cours du développement. La plupart des Wnt activent la voie de signalisation β -caténine (dite canonique) en stabilisant la β -caténine et en évitant sa dégradation (215). Certains activent des voies de signalisations indépendantes de la β -caténine (215). Les membres de la famille Wnt activant la voie canonique tendent à induire l'ossification des tissus où ils sont exprimés et à inhiber la chondrogenèse (262).

Wnt-1, -4, -7a et -8 inhibent la différenciation chondrogénique, tandis que les Wnt-5a, -5b et -11 régulent la prolifération chondrocytaire et la maturation hypertrophique au cours de l'embryogénèse comme dans la plaque de croissance après la naissance (263).

La famille Hedgehog

La famille Hedgehog comprend 3 membres : Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) et Desert Hedgehog (DHH). IHH a été montré comme un régulateur central de l'ossification enchondrale, interagissant dans les voies de prolifération et de différenciation des chondrocytes, ainsi que dans les phénomènes d'ossification. L'expression IHH induit la production de Parathyroïde Hormone related Protein (PTHrP) qui elle-même prévient la différenciation des chondrocytes articulaires en chondrocytes pré-hypertrophiques et promeut leur prolifération. *In vitro*, SHH améliore la différenciation ostéogénique des MSC (264) augmente l'expression de marqueurs du cartilage (265) et inhibe la différenciation adipogénique (266).

Les miRNA

Plusieurs miRNA ont été identifiés comme interagissant avec les propriétés de différenciation des MSC. Certains, comme le miR-140, induisent directement la chondrogenèse (267). D'autres, tels que miR-221, miR-22 ou encore miR-1305, inhibent la différenciation chondrogénique (268–270). L'inhibition de ces miRNA permet alors d'améliorer la différenciation chondrogénique des MSC.

Association des facteurs à la matrice

L'articulation offre l'avantage de permettre une administration localisée des traitements thérapeutiques utilisés pour traiter les atteintes articulaires. Cependant, la nature et la composition du cartilage rend ce tissu peu perméable aux molécules administrées. Au sein du liquide synovial ces molécules sont rapidement prises en charge et éliminées via les systèmes veineux et lymphatique présents dans la membrane synoviale (271).

L'utilisation des biomatériaux dans le cadre de l'ingénierie tissulaire du cartilage représente alors l'opportunité d'un système de délivrance contrôlé de facteurs identifiés comme anti-arthrosiques ou stimulateur de la différenciation chondrogénique des MSC co-administrées. Pour permettre cette délivrance contrôlée, plusieurs stratégies peuvent être envisagées.

Tout d'abord l'utilisation des propriétés d'adsorption des biomatériaux utilisés comme matrice. Grâce à la porosité des réseaux formés par les biomatériaux, ainsi que leurs potentiels de surface, il est possible de capturer divers facteurs solubles dont la libération sera directement fonction de leur taille et charge. Afin d'augmenter la quantité de facteurs adsorbés il est possible de modifier les biomatériaux utilisés pour leur faire intégrer des séquences peptidiques de rétention de facteurs (272). Cette stratégie a été employée dans le cadre de l'arthrose pour fonctionnaliser un gel à base d'acide hyaluronique afin de délivrer au sein de l'articulation de la BMP-2 et du TGF- β (273).

Une autre approche consiste à modifier les biomatériaux pour leur attacher directement les facteurs d'intérêts. Ces facteurs pouvant être ensuite libérés sous l'action de contraintes mécaniques ou d'enzymes spécifiques exprimées au niveau du site à traiter. Un hydrogel à base de PEG a ainsi été modifié, exprimant des motifs substrats des MMP. Cet hydrogel encapsulant des chondrocytes, permettait à ces cellules de remodeler leur environnement (274).

Enfin une dernière approche modifie les facteurs administrés pour leur faire exprimer des séquences leur permettant d'interagir avec les biomatériaux utilisés. De nombreux facteurs de croissance (FGF, BMP, etc.) possèdent des séquences peptidiques leur permettant d'interagir avec la MEC. L'affinité de ces séquences pour les différentes macromolécules retrouvées dans les MEC varie, permettant une certaine spécificité d'interaction (275). Ainsi dans le cadre de l'arthrose l'IGF-1 a pu être modifié pour exprimer un domaine de fixation à l'héparine, permettant alors son interaction avec la matrice cartilagineuse (276).

2.1.4. Le système de culture

Afin de reproduire un tissu cartilagineux fonctionnel par ingénierie tissulaire, en plus des 3 piliers cité précédemment, il est possible d'agir sur les conditions environnementales de culture. En conditions physiologiques, les chondrocytes sont retrouvées au sein d'une matrice tridimensionnelle complexe, dans un milieu pauvre en oxygène et nutriments et soumis à divers sollicitation mécaniques. Il a été montré *in vitro* que la reproduction de ces conditions permettait d'améliorer la différenciation chondrogénique.

2D vs 3D

Au sein du tissu cartilagineux, les chondrocytes résident au milieu d'un environnement tridimensionnel complexe. Une fois mis en culture classique (2D) on observe une modification de leur phénotype, notamment une dédifférenciation vers un phénotype fibroblastique (avec expression de collagène I) (250,277). Cette dédifférenciation peut être limitée voir inversée par une culture en 3D (278–280), montrant ainsi le caractère essentiel de ce type d'environnement pour le maintien du phénotype chondrocytaire. Ainsi il est possible d'améliorer la différenciation chondrogéniques des MSC en les incluant dans un environnement 3D (pellet, micro-masse, biomatériaux). Ces systèmes de culture permettent soit de mimer les conditions de densité cellulaires observées au cours du développement des zones articulaires (281), soit de reproduire l'environnement matriciel du cartilage et améliorent ainsi la différenciation de ces cellules.

L'usage de technologies de bio-impression peut également être envisagées dans la recherche d'environnement plus complexes mimant l'architecture du cartilage. Dans le cadre de l'ingénierie du cartilage cette technique peut également permettre de mouler au plus proches les contours du défaut cartilagineux à combler (230).

L'hypoxie

La tension en oxygène, au sein du cartilage, est faible (1% à 7%). L'adaptation des chondrocytes à cette faible concentration en oxygène passe par l'expression de plusieurs facteurs de transcription tels que Hypoxia-inducible factor (HIF) (282). En condition normoxique de culture (21% d'O₂), certaines sous-unité du complexe HIF (HIF-1 α et HIF-2 α) sont dégradées par le protéasome (283). En conditions hypoxiques (1% ou 5%), ces sous unités ne sont plus dégradées et sont alors transloquées au sein du noyau où elles se lient à la sous-unité HIF-1 β et induisent la transcription de gènes spécifiques, possédant les séquences HRE (hypoxia response element) (284).

HIF-1 α et HIF-2 α ont été montrés comme participant à la régulation des phénomènes prolifératifs et à l'induction du phénotype des chondrocytes (285,286). Ainsi la culture de BM-MSc et AT-MSc en condition hypoxique a amélioré leurs propriétés chondrogéniques (287,288).

Sollicitation mécanique

Le cartilage, en conditions physiologiques, est soumis à un ensemble de forces mécaniques (pression hydrostatique du à son caractère fortement hydraté, forces de compressions, forces de cisaillement) (289,290). Les chondrocytes, via la présence de cils à leur surface, sont sensibles à ces sollicitations mécaniques, qui participent à l'induction de leur phénotype (291). Ainsi il a été montré que l'application de diverses forces mécaniques modifie l'organisation de la MEC de produits d'ingénierie tissulaire du cartilage (292).

L'utilisation de bioréacteurs permettant l'application de ces contraintes mécaniques est donc à envisager dans les stratégies de développement de cartilage par les techniques d'ingénierie tissulaire.

2.2. Pré-clinique

De nombreuses données *in vitro* supportent l'utilisation des MSC dans des stratégies d'ingénierie tissulaire, mettant d'ailleurs en avant diverses solutions permettant d'améliorer les propriétés chondrogéniques des MSC. Malgré cela, les données issues d'études chez l'animal explorant l'utilisation de ces stratégies d'ingénierie tissulaires sont relativement peu nombreuses.

2.2.1. Les modèles utilisés

Les modèles animaux utilisés pour mettre en évidence la capacité de MSC à restaurer un cartilage articulaire reposent sur la formation de défauts cartilagineux artificiels. Ces défauts de tailles comprises entre 1 et 25 mm² chez les petits animaux (lapin, rats, cochon d'inde) et 1 à 65 mm² chez les grands animaux (porc, mouton, chèvre, cheval chien), sont principalement réalisés au niveau des articulations fémoro-tibiales (293). Il est déjà à noter que ce type de modèle ne permet pas de prendre en compte l'ensemble de la complexité de la maladie arthrosique : modifications phénotypiques des chondrocytes en marge du défaut, dialogue perturbé avec le tissu osseux sous-chondral, ou encore inflammation au sein de la cavité articulaire. Ainsi les relations entre la greffe et les tissus environnants sont simplifiées mais l'influence de la pathologie sur le traitement ne peut être mesurée.

Le lapin est l'animal de plus utilisé (51% des études) (293), puis le porc, le rat (12%), le mouton, la chèvre, le cheval, le chien (4%) et de manière plus anecdotiques le singe, le cochon d'inde et l'âne. Cette répartition est différente de celles des modèles animaux utilisés pour l'étude de l'arthrose, rat et souris y trouvant une place beaucoup plus importante et le chien se trouvant être le « grand animal » le plus utilisé (294). Histologiquement équins et ovins possèdent une structure cartilagineuse plus proche de celle retrouvée chez l'homme, tandis que la structure du cartilage chez le rat et la souris est relativement éloignée de la physiologie humaine.

2.2.2. Les MSC utilisées

La plupart des études (75%) évaluent les propriétés des BM-MSc à reproduire un tissu cartilagineux (293). Les AT-MSc et les Synoviale-MSc sont les deux autres types de MSc les plus étudiés (respectivement 11% et 5% des études) (293). BM-MSc et AT-MSc sont deux types de MSc dont l'obtention est relativement aisée et historiquement les BM-MSc sont les MSc de référence (153), ce qui explique pourquoi il s'agit des MSc les plus utilisées. Les Synoviales-MSc représentent la troisième source de MSc utilisées chez l'animal pour l'étude des stratégies d'ingénierie tissulaire du cartilage en raison de leurs propriétés chondrogéniques supérieures (225) et de leur origine embryonnaire proche du cartilage (224).

Le nombre de MSc utilisées varie de 10^3 à 10^8 cellules par cm^2 , cependant la majorité des études utilisent des doses de 10^6 MSc par cm^2 (293). La quantité de cellules utilisée semble avoir une influence sur les propriétés chondrogéniques de ces MSc, une densité plus importante de cellules augmentant la formation d'un cartilage articulaire de qualité (293). Cependant, l'augmentation de la quantité de MSc greffées semble être associée à un risque d'inflammation synoviale également plus important (293).

Finalement assez peu d'études étudient l'efficacité thérapeutique de MSc allogéniques (293), qui représentent pourtant une source de MSc d'intérêt pour un transfert vers la clinique.

2.2.3. Les matrices utilisées

Le PLGA, polymère synthétique d'acides lactiques et glycoliques, est le plus utilisé des biomatériaux (16% des études) dans les stratégies d'ingénierie du cartilage chez l'animal (293). Les matrices à base de fibrine (9% des études), de collagène (8% des études) et d'acide hyaluronique (6% des études) sont également beaucoup utilisées (293).

Dans certaines études, la matrice de comblement du défaut est produite par les MSc différenciées ou non *in vitro*. Cette matrice se compose alors des éléments (collagènes, GAG) excrétés par les cellules préalablement condensées sous forme de pellet ou de micro-masse. Dans ces approches la composante « biomatériau » sert uniquement à maintenir le produit d'ingénierie tissulaire cartilagineux au sein du défaut (colle à base de fibrine, membrane suturée sur la surface cartilagineuse).

2.2.4. Les facteurs utilisés

Finalement assez peu d'études (30% des études) évaluent l'effet de facteurs sur la capacité de MSC à reproduire du cartilage articulaire *in vivo* (293). Les TGF- β représentent les molécules les plus utilisées (15% des études) (293)

2.2.5. Les critères d'évaluation

La plupart des études (79%) utilisent des scores histologiques attestant la formation de tissus ressemblant au cartilage hyalin pour valider la capacité des MSC à régénérer le cartilage (293). D'autres analyses histologiques sont également utilisées (marquage immunohistochimique du collagène de type II – 76%, quantification des glycosaminoglycanes et protéoglycanes, présences de clusters de chondrocytes) (293). 20% des études évaluent l'expression génique de marqueurs spécifiques du cartilage (*ACAN*, *COL2*, *SOX9*) par amplification des ARN messagers produits dans le tissu néoformé (RT-qPCR).

2.3. Clinique

Sur la centaine d'essais cliniques recensés sur la base de donnée clinicaltrials.gov (295) et correspondant aux mots clés « arthrose » (« Osteoarthritis ») et « cellules souches » (« stem cell »), seuls 5 essais cliniques font références à l'application de MSC au sein d'un défaut cartilagineux. Les autres correspondant à l'administration intra-articulaire de MSC et se rapprochant ainsi plus d'une approche de thérapie cellulaire que d'une approche d'ingénierie tissulaire.

Parmi ces 5 études, 3 correspondent aux essais cliniques de phase 1/2 et phase 3 de mise sur la marché d'un produit à base de UC-MSc dans une matrice d'acide hyaluronique (Cartistem®). Les deux autres études correspondent à des essais de phase 1 et 2/3 évaluant l'utilisation de BM-MSc autologues en association avec une matrice « protéique » ou sous forme de pellets associés à une colle à base de fibrine.

De manière étonnante de nombreuses revues de la littérature recensant les données cliniques et précliniques relatives à l'utilisation des MSC dans l'arthrose ne font pas la distinction entre les approches d'ingénierie tissulaire et de thérapie cellulaire (293,296–299).

3. Limites

Malgré les avancées de la recherche concernant les moyens à disposition pour améliorer la propriété des MSC à reproduire un cartilage articulaire, nous pouvons voir que plusieurs limites entravent cette approche et se traduisent par un faible nombre d'études chez l'animal comme chez l'homme.

3.1. Limites relatives aux propriétés chondrogéniques des MSC

Comme nous avons pu le voir, le choix de la source de MSC idéale reste difficile à trancher. D'un côté les propriétés de différenciations des MSC semblent être dépendantes de l'origine embryonnaire du tissu à partir duquel ces MSC sont isolées. Ceci peut être expliqué par des modifications épigénétiques induites au cours du développement. Une histoire commune liant les tissus anatomiquement proches de l'articulation (224). Ainsi les cellules chondrogénitrices retrouvées dans le cartilage présentent évidemment de meilleures propriétés chondrogéniques (300). Les MSC de la membrane synoviale et du coussin graisseux de Hoffa également, si nous les comparons à la référence que sont les BM-MSC. Cependant, l'obtention de ces MSC est associée à plus de morbidité au niveau du site de prélèvement, en raison de la taille peu importante de ces tissus (301). Au contraire, beaucoup plus aisées à obtenir, les AT-MSC présentent, elles, des propriétés de différenciation chondrogéniques moindres. Et les BM-MSC, considérées comme la référence, tendent à former du cartilage hypertrophique, ou fibrotique, propice au phénomène d'ossification endochondrale (163). Les MSC isolées des annexes embryonnaires, principalement cordon ombilical et placenta, représente des outils thérapeutiques intéressants mais soulèvent des questionnements éthiques et réglementaires. Tant que ces tissus sont utilisés à des fins de recherche ils peuvent être utilisés avec l'accord de la mère, cependant leur « commercialisation » n'est pas autorisée par le législateur en France (208).

Grâce à la poursuite de l'étude du développement du tissu cartilagineux, des mécanismes physiques et moléculaires, spatiaux et temporels impliqués, il est possible de comprendre comment se régule la différenciation des chondrocytes articulaires. Alors il sera possible d'identifier des leviers permettant de guider la différenciation de cellules souches (MSC mais aussi, pourquoi pas, cellules pluripotentes induites).

3.2.Limites liées aux conditions de culture

Du fait de sa non vascularisation et des pressions mécaniques qu'il subit, le cartilage se trouve être un tissu à l'architecture complexe évoluant dans des conditions particulières. Ces conditions participent à l'évolution, et au maintien, du phénotype des chondrocytes résidant au sein du cartilage articulaire. Aussi, il est nécessaire de prendre en compte et de chercher à reproduire ces conditions en culture afin de favoriser l'obtention d'un produit dont les qualités seraient semblables à celle d'un cartilage articulaire. Les conditions optimales restent à déterminer. Cependant, on voit l'effet que des conditions de cultures peuvent avoir sur le phénotype cellulaire lorsque des MSC entre en senescence ou perdent leurs propriétés de différenciations lors d'une amplification importante ou lorsque des chondrocytes se dédifférencient s'ils sont cultivés en deux dimensions. Ainsi les conditions de culture des cellules utilisées à visée de régénération du cartilage doivent pouvoir être évaluées du point de vue de leurs efficacités avant d'être implantées chez l'homme. Pour le moment il n'existe pas de moyens de quantifier cette efficacité.

3.3.Limites liées à la matrice utilisée

Nous avons vu que le chondrocyte se trouvait au centre d'une organisation matricielle complexe au sein du cartilage. La MEC du cartilage est composée de macromolécules (collagènes, protéoglycanes) possédant des propriétés particulières, assurant la rigidité, l'élasticité et la capacité à absorber et transmettre les forces de cisaillements et de compressions appliquées sur ce tissu. Cette MEC assure d'autre part des propriétés diverses, allant du maintien du phénotype des chondrocytes articulaire (par exemples les facteurs de croissance), à la répartition tridimensionnelle des éléments matriciels produits par ces cellules (par exemple les décorines) (302).

Les stratégies actuelles d'utilisation de matrices artificielles reposant sur l'emploi de biomatériaux naturels ou synthétiques ne cherchent pas à reproduire cette complexité. De plus, les biomatériaux disponibles ne possèdent pas l'ensemble des propriétés mécaniques ou des propriétés d'interactions qui seraient nécessaires. Les stratégies les plus intéressantes reposent actuellement sur l'utilisation de matériaux composites comprenant des associations de biomatériaux naturels et synthétiques. L'association de ces deux types de matériaux permet ainsi de mettre à profit les avantages de ces deux approches à savoir de meilleurs propriétés mécaniques et une meilleure intégration au tissu environnant. L'utilisation d'hydrogels est également intéressante. Leur composition fortement aqueuse leur permet de faciliter les

échanges au sein du tissu et avec l'extérieur (218). Afin de reproduire, de manière maîtrisée, une organisation matricielle définie, l'utilisation des technologies de bio-impression sont d'ores et déjà envisagées.

3.4.Limites liées aux facteurs

De nombreux facteurs moléculaires ont été identifiés, *in vitro*, comme outils favorisant les propriétés de différenciation chondrogéniques des MSC. Cependant, il est à garder en mémoire que ces facteurs, identifiés pour leurs rôles au cours du développement du tissu cartilagineux, agissent de concert et les approches visant à utiliser ces facteurs de manière séparée n'ont pas permis l'émergence de solutions viables pour le transfert à l'animal et encore moins à l'homme.

L'utilisation de nombreux facteurs peut représenter un coût important freinant le développement de ces approches. Cependant si les facteurs de croissance et les cytokines sont des moyens de modifier les fonctions biologiques des MSC de « l'extérieur », il est aussi envisageable de modifier ces fonctions de « l'intérieur ». L'utilisation de vecteurs viraux, les techniques d'électroporation ou d'administration liposomale, ou encore les approches nanoparticulaires, sont autant de moyens permettant de modifier les fonctions biologiques des cellules aux niveaux de l'ADN ou de l'ARN (230). L'utilisation de ce type de techniques a déjà montré son efficacité et a permis la mise sur le marché d'un produit de thérapie cellulaire (INVOSSA™ : TissueGene C) consistant en un ratio 3:1 de chondrocytes allogéniques non transduits et de chondrocytes transduits pour surexprimer le TGF- β 1 (152).

L'utilisation de tissu décellularisé, comme matrice ou sous forme d'adjuvant au milieu de culture après réduction du tissu, semble également améliorer les propriétés chondrogéniques des MSC. Cet effet pourrait être dû aux vésicules extracellulaires (EV) contenues au sein de ce tissu décellularisé (219). Cette hypothèse est également supportée par diverses études étudiant l'effet pro-chondrogéniques de co-culture, directes et indirecte, de MSC avec des chondrocytes (303). Il est maintenant bien établi que le dialogue cellulaire passe par la production de divers EV (microvésicules, exosomes) qui permettent le transfert de protéines, ARN messagers, micro ARN, d'une cellule à l'autre. De manière intéressante, l'effet pro-chondrogénique de ces co-cultures fonctionne également entre espèces différentes (303). L'utilisation de tissu décellularisé ou d'EV provenant d'espèces animales peuvent donc être envisagées pour améliorer les propriétés chondrogéniques de MSC humaines.

3.5.Limites liées à la pathologie et aux modèles utilisés

L'arthrose est une pathologie complexe. On retrouve des manifestations de la maladie dans l'ensemble des tissus qui composent l'articulation. Cependant les stratégies d'ingénierie tissulaire et les modèles utilisés pour étudier ces stratégies ne prennent pas en compte cette complexité. Que ce soit *in vitro*, où la différenciation chondrogénique est induite dans des conditions favorables, ou *in vivo*, chez l'animal, où les modèles de défaut cartilagineux diffèrent de ceux utilisés pour étudier l'arthrose comme nous avons pu le voir. Cette simplification, qui s'explique pour des domaines émergents, peut expliquer l'absence de transfert de cette approche thérapeutique à la clinique humaine.

L'effet de l'inflammation sur le phénotype chondrocytaire permet en partie d'expliquer le peu d'études concernant l'approche d'ingénierie tissulaire dans le traitement de l'arthrose. En effet, les médiateurs de l'inflammation retrouvés au sein des articulation arthrosiques (IL-1 β , TNF- α) stimulent le catabolisme et inhibent l'anabolisme au niveau des chondrocytes (304). Ces médiateurs activent le facteur de transcription NF κ B qui a été montré comme inhibant la chondrogenèse (305). Enfin le rôle de la dexaméthasone (un corticoïde aux propriétés anti-inflammatoires) dans l'induction des propriétés chondrogéniques des MSC n'est pas parfaitement élucidé mais semble nécessaire (163).

La prise en charge des lésions cartilagineuses liées à l'arthrose par une approche d'ingénierie tissulaire peut donc nécessiter d'avoir préalablement pris en charge certaines des autres manifestations pathologiques associées à cette maladie.

*Les cellules souches comme médicaments de
thérapie cellulaire dans l'arthrose*

1. Rationnel

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, l'utilisation des MSC dans une approche d'ingénierie tissulaire présente un certain intérêt pour la prise en charge de défauts cartilagineux localisés. Cependant, la pathologie arthrosique ne s'exprime pas uniquement par une lésion du tissu cartilagineux. Un ensemble d'atteintes mécaniques, inflammatoires, dégénératives sont à l'œuvre et s'expriment dans l'ensemble des tissus de l'articulation. Or les propriétés chondrogéniques des MSC sont inhibées dans des environnements inflammatoires (305). De plus, même associées à une matrice et différenciées *in vitro*, l'application d'un produit d'ingénierie tissulaire dans un défaut cartilagineux au sein d'une articulation arthrosique ne peut être qu'une solution temporaire si les autres manifestations de l'arthrose ne sont pas prises en charge.

Historiquement l'utilisation des MSC pour le traitement de l'arthrose a reposé sur l'expression de leurs propriétés chondrogéniques. Cependant, diverses études cherchant à évaluer la sécurité d'utilisation de ces cellules par injection intraveineuse ou intra-articulaire, ont montré des bénéfices thérapeutiques vis-à-vis de l'arthrose, induite dans des modèles animaux. Ceci malgré les limitations évoquées ci-dessus, ainsi que l'impossibilité de retrouver ces MSC, différenciées ou non, dans les tissus articulaires quelques mois après leur administration.

La recherche menée pour comprendre l'origine et le rôle physiologique de ces MSC a conduit à la mise en évidence de diverses propriétés d'intérêts thérapeutique : capacités trophiques, capacités de recrutement et d'éducation du système immunitaire, capacité de protection des cellules environnantes. Ainsi l'idée que ces MSC pourraient, à travers leurs activités de sécrétion, interagir avec les différents acteurs de la maladie, a permis l'émergence d'une seconde approche thérapeutique : l'utilisation des MSC comme médicament de thérapie cellulaire.

Cette approche est envisagée pour le traitement de nombreuses pathologies (pathologies neurodégénératives, cardiovasculaires, hépatiques, pulmonaires, maladies auto-immunes, oncologie, etc.). Les MSC grâce à l'ensemble des facteurs qu'elles sécrètent vont communiquer avec les cellules environnantes et pourront mettre en jeu les propriétés trophiques ou immunomodulatrices nécessaires à un retour vers une situation d'homéostasie.

Se posent alors les questions suivantes :

- Quelles sont les propriétés trophiques ou immunomodulatrices présentant un intérêt pour le traitement de l'arthrose ?
- Avec quels acteurs de la maladie les MSC peuvent-elles interagir ?
- Quelles sont les données relatives à la sécurité d'utilisation de ces MSC comme médicament de thérapie cellulaire, chez l'animal et chez l'homme ?
- Quelles MSC choisir ? Quelles voies d'administration ? Quelles associations thérapeutiques ?
- Quelles sont les limites à l'utilisation des MSC comme médicament de thérapie cellulaire ?

L'approche de thérapie cellulaire a émergé il y a une dizaine d'année, suites aux premiers résultats obtenus de la recherche sur les MSC débutée il y a plus de 20 ans. De nombreux essais cliniques évaluent aujourd'hui cette approche pour la prise en charge de l'arthrose.

2. Preuve de concept

2.1. In vitro

Outre leurs propriétés de différenciation, les MSC sont capable d'interagir avec les cellules les environnant via divers mécanismes : interactions cellules-cellules (interactions juxtacrines), la sécrétion de facteurs solubles, tels que des facteurs de croissance, des cytokines, des chémokines, ou via la production des vésicules extracellulaires (interactions paracrines). Au sein de la cavité intra-articulaire, ces interactions peuvent se produire avec les chondrocytes du cartilage articulaire et les cellules méniscales, mais aussi avec les synoviocytes et les cellules immunes retrouvées dans la membrane synoviale.

2.1.1. Mécanismes d'interaction

2.1.1.1. Interactions juxtacrines

Les MSC possèdent des capacités d'implantation et de migration au sein des tissus (306). Ces propriétés, gouvernées par divers stimuli chimiques (cytokines et chémokines) produites par les tissus endommagés, sont médiées par l'expression membranaire de diverses molécules d'adhésion à la surface des MSC (P- et E-selectines, galectines, vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM-1, intercellular adhesion molecule 1 – ICAM-1, CD44 – HCAM, Very late antigen 4 – VLA-4 aussi appelé CD49d) (306). Ces molécules d'adhésion permettent également l'interaction des MSC avec les cellules immunitaires, recrutées elles aussi au niveau de la lésion. Ce type d'interaction cellule-cellule permet de potentialiser l'activité immunomodulatrice des MSC, d'une part en activant certaines voies de signalisations impliquées dans ces processus d'immunomodulation (galectines, MHC-I sans les molécules co-activatrices CD80 et CD86) (307–309) et d'autre part en favorisant l'activité paracrine des MSC grâce à la proximité induite.

Les MSC sont également capables de produire des nanotubes, appelés tunneling nanotube (TnT), permettant d'interconnecter le cytoplasme des MSC avec celui de cellules cibles. Ces nanotubes permettent ainsi les échanges d'ions ou de petites molécules, à l'instar des gap junctions, des ARN ou des protéines, comme les vésicules extracellulaires, mais également des organites intracellulaires (lysosomes, mitochondries) (310). Mise en évidence dans des co-culture de MSC avec des cellules épithéliales, endothéliales ou avec des cardiomyocytes, l'interaction des MSC avec les cellules de l'articulation, via ce système, n'a pas encore été explorée (310).

2.1.1.2. Interactions paracrines

Une grande partie des propriétés trophiques et immunomodulatrices, permettant aux MSC d'influencer leur microenvironnement, passe par la sécrétion de facteurs solubles et de vésicules extracellulaires. Ces facteurs peuvent agir directement, via leur activité enzymatique ou au travers de l'activation de voies de signalisations intracellulaires au niveau des cellules lésées, ou bien indirectement, en stimulant la production de facteurs actifs par les cellules environnantes. Les MSC peuvent ainsi limiter les atteintes arthrosiques via le rétablissement de l'équilibre homéostatique en promouvant l'activité anabolique et le recrutement de cellules progénitrices, et en inhibant l'activité catabolique des chondrocytes et leur apoptose. Les MSC permettraient également de réduire le stress oxydatif et d'inhiber le remodelage fibrotique au

niveau du cartilage et du synovium. Par ailleurs, les MSC, via le recrutement des cellules immunes et leur éducation vers des phénotypes régulateurs, participeraient à la résolution des phénomènes inflammatoires (311).

Facteurs solubles

Les principaux facteurs de croissance impliqués dans les propriétés chondroprotectrices des MSC sont le transforming growth factor β (TGF- β), l'insuline-like growth factor-1 (IGF-1), le basic fibroblast growth factor (bFGF), appelé aussi FGF2, et l'hépatique growth factor (HGF), qui présentent à la fois des propriétés pro-prolifératives et anti-apoptotiques sur les chondrocytes et participent au maintien de leur phénotype articulaire (169). HGF et FGF2 sont également impliqués dans les propriétés anti-fibrotique des MSC s'exerçant au niveau du cartilage et de la membrane synoviale, en régulant l'expression de matrix métalloprotéinases (MMPs) et des inhibiteurs de ces MMPs (TIMPs) (168,312).

En réponse à une stimulation par l'interleukine-1 β (IL-1 β) ou le tumor necrosis factor- α (TNF- α), deux cytokines pro-inflammatoires retrouvées dans le liquide synovial des articulations arthrosiques, les MSC peuvent produire diverses molécules telles que l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO), la prostaglandine E2 (PGE2), le tumor necrosis factor-inducible gene (TSG-6), l'interleukin-6 (IL-6), l'interleukin-10 (IL-10), l'interleukin-1 receptor antagonist (IL1Ra) ou encore l'hème oxygénase (HO-1) (313), qui vont impacter la prolifération et la fonction de différentes cellules de l'immunité innée et acquise impliquées dans la pathologie arthrosique.

Les propriétés sécrétrices des MSC ne se limitent pas à leur environnement local. En effet, par diffusion de certains facteurs sécrétés au sein du liquide interstitiel puis au sein de liquides biologiques (liquide synovial, sang) les MSC peuvent recruter les cellules du système immunitaire. Ce recrutement des cellules immunitaires se fait notamment via la production de chémokines (SDF-1 α , MCP-1, MCP-2, etc.) (314,315). Une fois les cellules immunitaires recrutées, les MSC vont induire leur polarisation via la production des facteurs précités, et ainsi promouvoir un environnement favorable à la régénération des tissus articulaires (315).

Vésicules extracellulaires

Les vésicules extracellulaires (EVs) produites par les MSC peuvent également être les vecteurs de la promotion d'un environnement favorable à la régénération des tissus articulaires (219,314–316). Les EVs représentent une population hétérogène de vésicules lipidiques produites par les cellules et permettant le dialogue intercellulaire. Parmi les EVs, on distingue les exosomes des microvésicules (MVs), sur la base de leur taille (30 à 150 nm pour les exosomes et 100 à 1000 nm pour les MVs) et de la façon dont ces vésicules sont produites par les cellules (endo/exocytose pour les exosomes et bourgeonnement membranaires pour les MVs) (219). La petite taille et la nature biologique de ces EVs leur permet de diffuser facilement et d'interagir avec les composants matriciels et cellulaires au sein des tissus (317). Ces EVs sont un moyen pour les cellules d'encapsuler divers lipides de signalisation, protéines et ARN (ARN messagers et ARN non codants : micro ARN et long ARN non codant) (318) facilitant ainsi leur diffusion et les protégeant des phénomènes de dégradation/inactivation enzymatique, augmentant de cette manière leur demi-vie (318).

Plusieurs facteurs solubles produits par les MSC sont également retrouvés au sein des EVs produites par ces MSC. Les EVs produites par les MSC sont aussi riches en micro ARN (miRNA) (314), capables d'inhiber l'expression de gènes cibles par dégradation de l'ARN messager correspondant. Plusieurs de ces miRNA ont été identifiés comme facteurs permettant une protection vis-à-vis de l'arthrose (miR-140-5p, miR-92a-3p) (319,320) ou favorisant un retour à l'homéostasie du cartilage (miR-23b, miR-125b, miR-145, miR-221) (321–325).

2.1.2. Interactions cellulaires

Lors d'une injection intra-articulaire de MSC, voie d'abord la plus simple d'utilisation pour cette thérapie cellulaire, les MSC sont distribuées au sein de la cavité articulaire et peuvent interagir avec les différents tissus présents dans la cavité articulaire (cartilage, ménisques, membrane synoviale). Les MSC peuvent alors interférer avec les différentes cellules et surfaces présentes. *In vitro* il a ainsi été étudié les différentes interactions possibles entre MSC et cellules de l'articulation.

2.1.2.1. Les chondrocytes

Nous avons mentionné précédemment que la co-culture de chondrocytes et de MSC augmentait le potentiel chondrogéniques de ces dernières (303). Et que cette propriété était dirigée par un dialogue intercellulaire reposant sur la production de diverses EVs, protéines sécrétées, ARN messagers et micro ARN. Ce dialogue intercellulaire permet également aux MSC d'influencer le devenir des chondrocytes. Il a ainsi été démontré *in vitro* qu'une co-culture par contact indirect de MSC et de chondrocytes permettait de réduire l'expression géniques de marqueurs hypertrophiques (MMP13, Runx2, Col X) et fibrotiques (Col I, Col III) du cartilage (326), tout en augmentant l'expression de marqueurs spécifiques du cartilage articulaire (ACAN, Col II, SOX9) (327,328). Divers marqueurs inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, PGE2, NO) ainsi que la production de plusieurs chémokines (CXCL1, CCL2, CCL3, CCL5) sont également diminués suite à la co-culture de chondrocytes avec des MSC (329). L'utilisation d'un milieu conditionné par des MSC pour la culture de chondrocytes stimulés par l'IL-1 β permet notamment d'augmenter l'autophagie dans les chondrocytes et de réduire le nombre de chondrocytes sénescents (330,188). Enfin, il a été reporté que les exosomes produits par les MSC étaient capable d'inhiber l'apoptose induite par l'IL-1 β des chondrocytes (331), et promouvait la prolifération des chondrocytes (332).

2.1.2.2. Les synoviocytes

La co-culture de MSC avec des synoviocytes permet également la réduction de l'expression de marqueurs inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, PGE2, NO) ainsi que la production de plusieurs chémokines (CXCL1, CCL2, CCL3, CCL5) par les synoviocytes (329). En revanche, contrairement aux propriétés anti-apoptotique et pro-proliférative des MSC sur les chondrocytes, la co-culture de MSC avec les synoviocytes permet de réduire la prolifération induite par le TNF- α des synoviocytes et d'augmenter leur apoptose (333).

2.1.2.1. Les cellules de l'immunité

Les interactions des MSC avec le système immunitaire ont été très largement décrites (pour revue voir : Li et Hua Cell. Mol. Life Sci. 2017 (334)). Selon les conditions les MSC peuvent soit promouvoir l'inflammation soit l'inhiber pour permettre un retour à la situation d'équilibre homéostatique. Au cours de l'arthrose, macrophages et lymphocytes infiltrent la membrane et le liquide synoviale produisant un ensemble de facteurs pro-inflammatoires délétères pour l'ensembles des tissus articulaires.

Les macrophages

De nombreuses études ont montré que la co-culture de MSC avec des macrophages, naïf (M0) ou activés (M1), mène à la génération de macrophages pro-régénératifs (M2) via la production de divers facteurs solubles (IDO, PGE2, TSG-6, IL-1Ra, IL-10, TGF- β) (185,335–338). Outre, la réduction du nombre de cellules participant à la situation inflammatoire pathologique, la promotion de ce phénotype pro-régénératif participe à l'activité globale pro-régénérative des MSC de manière indirect. En effet, les macrophages M2 produisent également divers facteurs anti-inflammatoires, possèdent peu de molécules co-activatrice (comme les MSC) et présentent une activité de phagocytose élevée permettant l'élimination des débris activateurs du système immunitaire. L'ensemble de ces actions permet alors une réduction de l'activation des cellules de l'immunité acquise : les lymphocytes.

Les lymphocytes T

Les MSC sont capables d'inhiber l'activité des lymphocytes T (LT) de plusieurs façons. Tout d'abord, les MSC peuvent inhiber la prolifération des LT via la sécrétion de TGF- β et de HGF qui vont induire l'arrêt du cycle cellulaire des LT en phase G1 (339,340). Les MSC peuvent aussi induire l'apoptose des LT activés par la conversion du tryptophane en kynurénine via la production de IDO (341). Grâce à l'absence d'expression de molécules co-activatrice (CD80, CD86), les MSC sont capables d'induire le phénomène d'anergie chez les LT encore inactif (342). Via la production d'IL-10 les MSC peuvent antagoniser la différenciation des LT vers des phénotype pro-inflammatoires (Th1, Th17) et promouvoir la différenciation de ces LT vers un phénotype régulateur (Treg) (343,344). Enfin, de manière indirecte, les MSC peuvent supprimer la production de signaux activateurs des LT en régulant les population de cellules dendritiques, de cellules NK et, comme indiqué précédemment, de macrophages (185,345).

2.2. Pré-clinique

Contrairement à l'approche d'ingénierie tissulaire, de nombreuses données chez l'animal sont disponibles pour évaluer la sécurité d'utilisation, la biodistribution ou l'efficacité de la stratégie de thérapie cellulaire à base de MSC pour le traitement de l'arthrose.

2.2.1. Les modèles utilisés

De nombreux modèles animaux sont disponibles pour étudier l'arthrose, que ce soit chez des petits animaux (souris, rat, lapin, cochon d'inde) ou des grands animaux (chien, mouton, chèvre, cheval) (294). La pathologie arthrosique présente l'avantage de s'exprimer de manière naturelle chez plusieurs de ces animaux (chez certaines souches de souris, chez le chien ou encore le cheval) ce qui a permis l'étude de cette maladie dans sa complexité (346). Il est également possible d'induire l'arthrose chez ces animaux : de manière traumatique (chirurgicalement – sections ligamentaires ou méniscales (347) – ou de manière non invasive (348)) ou inflammatoire (à l'aide de composants chimiques ou enzymatiques – mono-iodoacétate, collagénase (349,350)), via l'induction de désordres métaboliques (régimes riches en graisses ou en sucres), ou encore grâce à l'utilisation d'animaux transgéniques (348). Ces modèles induits servent alors à explorer de manière plus fine les mécanismes impliqués dans la pathologie et les thérapeutiques étudiées.

2.2.2. Sécurité d'utilisation

Sur la base de multiples études chez l'animal comme chez l'homme, l'utilisation des MSC comme outils thérapeutique apparaît sûre. L'administration de MSC par voie intraveineuse ou intra-articulaire n'est pas associée à la survenue d'effets indésirables graves (décès, tumorigenèse, infections, formation de tissus ectopiques, etc.) (351,352). En raison de leur propriété d'échappement immunitaire, l'utilisation de MSC, autologues comme allogéniques, n'induit pas de réaction immunogène (187). Contrairement aux cellules souches embryonnaires, les MSC ne possèdent pas d'activité de télomérase, ce qui conduit à leur entrée en sénescence après une amplification importante (352). Il s'agit d'un inconvénient pour la stratégie d'amplification de ces MSC. En revanche, cette propriété représente un avantage *in vivo*, puisqu'elle permet de réduire le risque de tumorigénicité (218). Malgré cela, quelques études ont relaté des risques de transformation et de développement tumoral de MSC chez des souris immunodéprimées (351). Ces études ont aujourd'hui été retirées, la formation tumorale observée étant le résultat d'une contamination par une lignée cellulaire. Si cette rétractation soutient le faible risque tumorigénique des thérapies cellulaires à base de MSC, ces études

soulèvent tout de même les risques liés à la pureté et à la stérilité (au sens d'absence d'agent pathogène) des produits de thérapie cellulaire. La formation de tissu ectopique représente l'un des risques les plus importants associés à l'utilisation des MSC comme médicament de thérapie cellulaire, notamment à cause de leurs propriétés de différenciations. Cependant, comme indiqué précédemment, les études jusqu'ici réalisées n'ont pas montré de tendance à la réalisation de ce risque (351,352).

L'effet des conditions de prélèvement, d'amplification, de stockage et de formulation doivent encore être explorées et ce pour l'ensemble des sources des MSC. Ce manque d'information n'a cependant pas été un frein à l'exploration précliniques de MSC isolées de différentes sources : BM-MSC (353), AT-MSC (354), UC-MSC (WJ-MSC et UCB-MSC) (355,356) et Synovial-MSC (357).

2.2.3. Dosage, routes d'administration et biodistribution

Il existe deux manières d'administrer les thérapies cellulaires : la voie systémique, reposant sur l'administration intraveineuse ou intra-artérielle du médicament de thérapie cellulaire, et l'application locale, dans le cas de l'arthrose il s'agit d'une administration du médicament de thérapie cellulaire par voie intra-articulaire. Privilégiée pour le traitement des pathologies systémiques, telle que la réaction du greffon contre l'hôte, ou de pathologies touchant des organes très vascularisés (intestin dans le cas de la maladie de Crohn), la voie systémique n'est pas très adaptée à la prise en charge de l'arthrose par l'approche de thérapie cellulaire. En effet, malgré la tendance des MSC à migrer vers les sites inflammatoires (306), l'absence de perfusion du cartilage articulaire et la forte rétention des MSC injectées par voie systémique, au niveau des poumons (358) conduisent à une faible biodisponibilité des MSC pour une action au niveau de l'articulation. En revanche, une administration intra-articulaire des MSC permet de limiter leur diffusion en dehors de l'articulation. Des MSC peuvent alors être détectées jusqu'à 10 semaines après injection dans les tissus articulaires, sans être retrouvées en dehors de l'articulation (354).

La dose de MSC injectées varie selon l'espèce et l'articulation traitée. Ainsi chez la souris la dose administrée varie de 1×10^4 à 1×10^5 MSC par articulation (fémoro-tibiale) (359), alors que chez le chien la dose administrée sera de 3×10^6 au niveau de l'articulation huméro-radiale et de 30×10^6 MSC au niveau de la hanche (346). La plupart des études reposaient jusqu'ici sur une administration unique de MSC par voie intra-articulaire néanmoins plusieurs études récentes suggèrent un effet thérapeutique amélioré de l'injection répétée de MSC au niveau des articulations lésées (360,361).

2.2.4. Efficacité thérapeutique

L'effet bénéfique de l'injection intra-articulaire des MSC a été démontré pour la première fois dans un modèle caprin de ménisectomie. Dans cette étude, l'administration des MSC a permis la régénération du ménisque, limitant de cette façon le développement de l'arthrose (362). L'administration intra-articulaire des MSC a depuis été réalisée dans de nombreux modèles d'arthrose : modèles traumatiques induits chirurgicalement (363–365) ou de manière non invasive (366), modèles induit de manière chimique (1), ou encore modèles spontanés d'arthrose (367). Ces études ont mis en évidence la capacité de ce traitement thérapeutique à limiter la progression de l'arthrose (en limitant l'érosion du cartilage ainsi que la formation d'ostéophytes) (168), mais également sa capacité à diminuer les symptômes douloureux et la perte de fonction des articulations déjà touchées (346,351).

2.3. Clinique

Plusieurs essais cliniques ont montré que les thérapies cellulaires à base de MSC représentent une solution thérapeutique sûre pour le traitement de diverses affections (infarctus, maladie de Crohn, cardiomyopathies, réaction du greffon contre l'hôte, arthrose). De plus, une méta-analyse, regroupant plus de mille patients, n'a pas fait ressortir la survenue d'évènements indésirables graves (décès, tumorigenèse, infections, etc.) des suites d'une administration de MSC (autologues et allogéniques) par voie intraveineuse (368). Une autre revue systématique de la littérature, concernant l'administration intra-articulaire de MSC, a également montré une absence d'association de ce traitement avec la survenue d'évènement indésirables graves (369).

Dans la base donnée clinicaltrials.gov (295), une recherche correspondant aux mots clés « arthrose » (« Osteoarthritis ») et « cellules souches » (« stem cell ») a permis d'identifier 113 essais cliniques, tous statuts (en cours, terminé ou inconnu), toutes sources de MSC (BM-MSC, AT-MSC, UC-MSC, etc.) et toutes phases (essais de phases 1 à 4) confondus. Les BM-MSC (44 essais) et AT-MSC (42 essais) sont les deux types de MSC les plus utilisées. La plupart des essais utilisent des cellules autologues (BM-MSC : 39 essais avec des cellules autologues, 5 avec des cellules allogéniques ; AT-MSC : 35 avec des cellules autologues, 7 avec des cellules allogéniques, la plupart étant en phase de recrutement). 16 essais s'intéressent à l'utilisation des UC-MSC et un seul essai à l'utilisation des placental-MSC. Ces études consistant exclusivement en l'administration de cellules allogéniques. La majorité des essais terminés s'intéressaient aux BM-MSC (25 essais) contre 12 pour les AT-MSC et 6 pour les UC-MSC, tandis que les essais en cours sont répartis différemment, avec 18 essais pour les BM-MSC, 22 pour les AT-MSC et 9 pour les UC-MSC. Les études complétées correspondent à des essais de phase 1, 1/2 ou 2, tandis que les essais en cours sont plutôt des essais de phase 2 ou 3.

Il n'existe pas encore de critères d'uniformisation au regard de la dose de MSC à administrer, celles-ci pouvant varier de 2×10^6 à 5×10^7 cellules par articulations. Le nombre de passage (traduisant l'amplification préalable des MSC), les adjuvants utilisés (solution saline, sérum, biomatériaux, plasma riche en plaquette – PRP) ou la durée de suivi font aussi partie des données non standardisées (314–316).

La plupart des études recrutent des patients dont l'arthrose, diagnostiquée au stade 2, est réfractaire aux traitements pharmacologiques (370). Lorsqu'elles excluent les patients âgés (plus de 65 ans) et/ou présentant une arthrose sévère, il est observé une amélioration du cartilage en imagerie IRM, suggérant une régénération (371). Les scores subjectifs de douleur et de fonction articulaire se trouvent également augmentés dans ces études. Les études n'excluant pas ces patients âgés présentant des lésions importantes, montrent que la thérapie cellulaire à base de MSC permet une amélioration sur 6 mois puis un nouveau déclin (372). Ces résultats conduisent à penser que les patients présentant une arthrose modérée seraient de bons candidats pour les stratégies de thérapie cellulaire à base de MSC (371).

Les critères d'évaluations utilisés dans ces études reposent principalement sur l'utilisation de scores permettant d'évaluer l'évolution subjective des symptômes douloureux et fonctionnels de la maladie : Western Ontario and McMaster Universities OA Index (WOMAC), visual analog scale for pain (VAS) the intermittent and constant OA pain score (ICOAP), Lequesne, Tegner-Lysholm activity score, American Orthopaedic Foot and Ankle Society Score (AOFAS), Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), etc. (299). Ces critères permettent ainsi d'évaluer l'efficacité des traitements face au ressenti des patients, critère principal recherché par les praticiens. Cependant, ces scores de douleur ou évaluant la fonction articulaire des patients arthrosiques ne permettent pas de mesurer l'action régénératrice des traitements. Afin d'évaluer la régénération cartilagineuse, certaines études utilisent alors diverses techniques d'imagerie (radiographies, IRM) permettant d'évaluer des critères comme l'interligne articulaire ou le temps de relaxation du tissu cartilagineux. Il est également possible, grâce aux techniques d'arthroscopie de réaliser une évaluation visuelle de l'aspect des lésions, ou encore de prélever une partie des tissus pour une évaluation histologique (314–316).

Les résultats obtenus à la suite de ces études montrent des améliorations en terme de ressenti de la douleur, de mobilité et de fonction articulaire et de qualité de vie (314–316), sur des périodes allant de 6 mois à 2 ans. Comme indiqué précédemment, aucun effet indésirable grave n'est survenu des suites de l'administrations de MSC à des patients arthrosiques. Les effets indésirables reportés correspondant à des manifestations inflammatoires passagères telles que des douleurs au niveau de l'articulation traitée, des épanchements articulaires, une augmentation des neutrophiles sanguins, une augmentation de la protéine C-reactive et d'autres symptômes divers (diarrhée, hypertension artérielle, légers problèmes oculaires, nasaux, urinaires, etc.) (314–316).

3. Limites

3.1. Limites liées aux mécanismes non encore élucidés

L'approche de thérapie cellulaire à base de MSC pour le traitement de l'arthrose découle des observations faites lors des études précliniques et cliniques cherchant à démontrer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'approche d'ingénierie tissulaire. En effet, en cherchant à régénérer le cartilage, via l'administration de MSC au niveau de l'articulation, il a été observé une amélioration thérapeutique malgré l'absence de maintien des MSC, différenciées ou non, au sein de cette articulation. Les mécanismes exactes soutenant l'utilisation des MSC comme médicament de thérapie cellulaire dans l'arthrose ne sont donc pas parfaitement élucidés et méritent donc de plus amples investigations.

3.2. Limites liées au processus de production des MSC

L'injection de MSC par voie intra-articulaire n'a pas entraîné d'évènements indésirables graves et ce dans de nombreux essais cliniques. Cependant, les risques liés à la sécurité d'utilisation des médicaments s'étendent à l'ensemble du processus de fabrication et il est noté une grande variabilité dans les méthodes d'obtention, d'isolement, d'amplification, de stockage, de formulation et d'administration des MSC. Chacune de ces étapes est sujet à divers risques allant de la contamination par des agents pathogènes à la perte d'activité thérapeutique des MSC administrées. Il existe donc un besoin de standardisation dont les autorités de régulations se sont emparées, édictant de nouvelles recommandations vis-à-vis du développement de ces nouvelles thérapeutiques à base de cellules somatiques (Dir. 2001/83/EC Annex I, part IV ; EMEA/CHMP/410869/2006 ; ICH Q5D).

3.3. Limites liées à la mortalité des MSC suite à leur administration

Plusieurs études relatent une disparition rapide (quelques semaines) des MSC injectées au sein de la cavité articulaire et ce malgré leurs propriétés d'échappement immun observé *in vitro*. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène. Face à l'environnement inflammatoire arthrosiques, les MSC peuvent modifier l'expression de divers marqueurs de surface les rendant alors « visibles » pour le système immunitaire (158). Au niveau du mécanisme de délivrance, l'intégrité des MSC peut être altérée en raisons de forces mécaniques exercées sur ces dernières lors de leur passage dans l'aiguille d'injection résultant d'une vitesse d'injection trop importante, d'un diamètre d'aiguille trop faible ou encore d'une agglomération de ces cellules (352). L'utilisation d'adjuvants tels que des biomatériaux pour encapsuler les

MSC ou modifier la viscosité de la préparation ou des facteurs pour améliorer la survie des MSC peut être envisagée pour limiter la disparition des MSC et permettre aux cellules d'exercer leur activité thérapeutique. Cependant, certaines études suggèrent que ce sont les débris cellulaires des MSC mortes qui possèderaient une activité thérapeutique (373).

Une autre question, soulevée par cette disparition des MSC, réside dans leur mécanisme d'action. Comment expliquer l'effet thérapeutique observé si le « médicament » n'est plus présent. Une des hypothèses avancées serait que les MSC exerceraient leurs effets thérapeutiques par la production de cytokines, de facteurs et de vésicules pouvant être stockés au sein du liquide synovial et des MEC des tissus articulaires. Cette solution permet alors d'envisager des thérapies sans cellule composées uniquement des sécrétions produites par les MSC cultivées *in vitro* (314–316). Une autre hypothèse serait que les MSC déploieraient leur activité d'éducation du système immunitaire au cours des jours suivants leur administration, promouvant ainsi les mécanismes régénératifs endogènes via le système immunitaire du patient. Enfin une hypothèse plus récente suggère que les débris cellulaires produits lors de la mort des MSC, les corps apoptotiques notamment, seraient à l'origine des propriétés thérapeutiques, et plus particulièrement des propriétés immunomodulatrices, des MSC (374).

3.4.Limites liées aux protocoles expérimentaux des études précliniques et cliniques

La plupart des études précliniques, cherchant à étudier l'effet thérapeutiques des MSC dans l'arthrose, présentent des protocoles expérimentaux basés sur l'injection des MSC quelques semaines seulement après l'induction de l'arthrose dans les modèles animaux. Ce type de protocoles résultant d'une nécessité d'étude « rapide » de l'effet thérapeutique attendu, permet de mettre en évidence les capacités des MSC à prévenir ou limiter le développement des lésions liées à l'arthrose et non les propriétés de régénération de cette approche. Etant donné la prévalence de l'arthrose, de manière naturelle, chez certaines espèces animales domestiquées (chien, cheval), la réalisation d'études cliniques vétérinaires pourrait augmenter les données disponibles vis-à-vis de la stratégie de thérapie cellulaires à base de MSC dans l'arthrose (346,352).

Malgré un nombre bien plus important d'études cliniques démontrant l'efficacité et la sûreté d'utilisation des MSC, pour le traitement de l'arthrose, par l'approche de thérapie cellulaire que par l'approche d'ingénierie tissulaire, il n'existe aujourd'hui qu'un seul médicament de thérapie cellulaire à base de MSC pour le traitement de l'arthrose sur le marché (Stem peucel ® : BM-MSC humaines, allogéniques, poolées, autorisées en Inde). Plusieurs revues de la littérature appellent à la réalisation d'essais de grande envergure (en terme de nombre de patients et de durée de suivi), plus rigoureux et en double aveugle (314–316) explorant l'effet des MSC face à des groupes placebo, afin de valider l'efficacité thérapeutique des cellules et non des adjuvants administrés (314–316).

L'appellation sous le nom de cellules souches, de produits cellulaires hétérogènes que sont les concentrés de moelle osseuse (BMAC) et la fraction stromal vasculaire adipeuse (SVF), participe également à la confusion vis-à-vis de l'efficacité des thérapies à base de MSC (314–316).

Discussion et Conclusion

L'arthrose est la plus fréquente des pathologies rhumatismales et sa prévalence ne cesse d'augmenter (375). Maladie incapacitante, source de douleurs et de perte de fonction articulaire, l'arthrose est associée à de nombreuses comorbidités et représente un coût important pour la société. Assortie de nombreux facteurs de risques, l'arthrose s'exprime dans l'ensemble des tissus articulaires faisant d'elle une maladie de toute l'articulation (376).

Les stratégies thérapeutiques actuelles de l'arthrose sont principalement symptomatiques et se concentrent sur la réduction des symptômes douloureux, notamment à travers la gestion de l'inflammation, sans impacter la progression dégénérative de la maladie (377). Lorsque ces traitements échouent à soulager la douleur, les recommandations thérapeutiques dirigent les patients vers la chirurgie : greffes ostéochondrales (mosaicplastie), microfractures, ostéotomie. Ces interventions chirurgicales apportent un soulagement temporaire, toutefois la progression de la pathologie entraîne en définitive le besoin d'un remplacement de l'articulation par une pose de prothèse, acte chirurgical associé à une morbidité sévère (120,123,124,126). Il n'existe donc actuellement aucune thérapeutique satisfaisante pour la prévention, le traitement ou la restauration des lésions induite par l'arthrose (figure 21).

L'approche « une maladie, une cible, un médicament », sur laquelle repose de nombreuses stratégies de recherche de nouveaux médicaments, n'est pas adaptée à la pathologie arthrosique. Cette approche a abouti à l'abandon de nombreuses stratégies thérapeutiques en phase clinique (219). Les diverses solutions thérapeutiques explorées, notamment les biothérapies visant le TNF- α , l'IL-1 β ou l'IL-6 (148–150), restent imparfaites du fait d'une non prise en compte de la maladie dans sa complexité. Finalement, la technique d'implantation de chondrocytes, autologues ou allogéniques, associés à une matrice ou non, a permis la mise sur le marché d'un produit d'ingénierie tissulaire (INVOSSA™ : TissueGene C). Néanmoins ce traitement ne peut être appliqué aux larges lésions et l'efficacité à long-terme de cette solution reste à être étudiée. De nouvelles approches thérapeutiques visant à prévenir durablement la dégradation du cartilage et à promouvoir sa régénération sont donc encore nécessaires. Parmi les approches pertinentes, l'utilisation des MSC revêt un caractère prometteur. Les MSC sont des cellules multipotentes adultes capables de différenciation, notamment en chondrocytes. Elles peuvent donc servir comme « ingrédient » dans des stratégies d'ingénierie tissulaire du cartilage. Les MSC possèdent également des propriétés trophiques et des propriétés d'immunomodulation, tout aussi intéressantes d'un point de vue thérapeutique, permettant également d'envisager leur utilisation comme médicament de thérapie cellulaire.

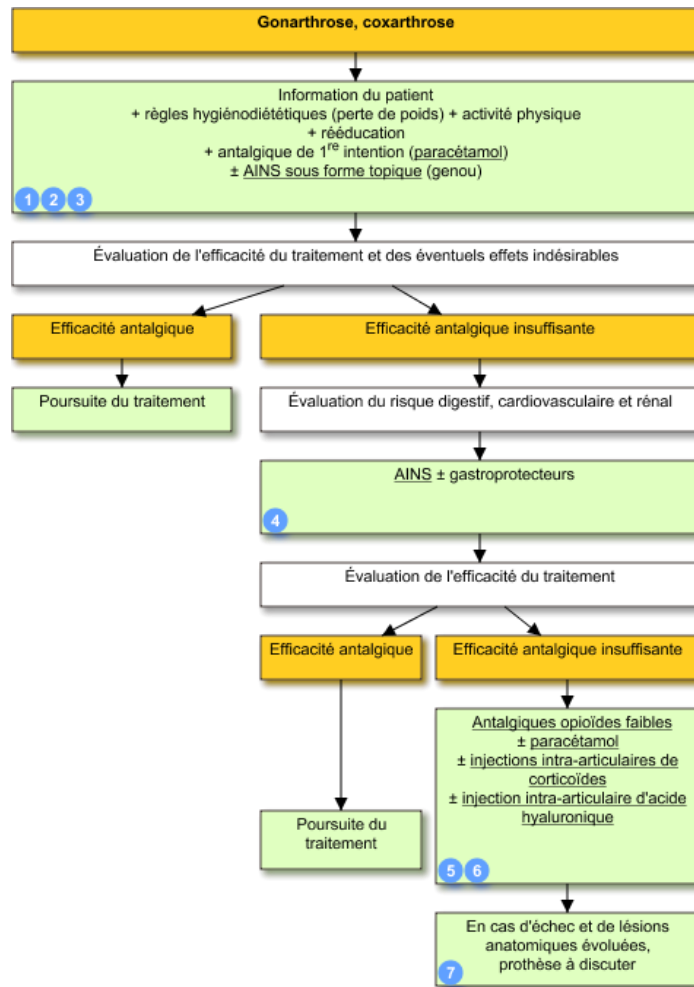


Figure 21 : Stratégie de prise en charge de la gonarthrose et de la coxarthrose proposé par la Haute autorité de Santé (HAS) (reproduit d'après (378)).

Les MSC sont présent de manière endogène au niveau des tissus articulaires (154). Elles y ont pour rôle le maintien de l'homéostasie tissulaire à travers des activités de sécrétion, de migration et de différenciation si nécessaire (156). Il est possible de mobiliser ces MSC via la technique de microfracture ou l'administration de facteurs solubles exogènes, tels que le TGF- β (379). Cependant, il est supposé que le nombre de ces MSC serait diminué ou que leurs fonctions seraient altérées dans le cadre d'une pathologie dégénérative telle que l'arthrose. En effet, les MSC isolées de patients arthrosiques présentent, *in vitro*, des propriétés de prolifération et de différenciation diminuées (213). L'administration de MSC exogènes, allogéniques ou autologues après amplification *ex vivo*, est donc envisagée comme une méthode pour renforcer le pool de MSC nécessaire à la réparation des tissus lésés (168). Aujourd'hui, un certain nombre de données cliniques et précliniques (*in vitro* et *in vivo*) soutiennent la sécurité d'utilisation et l'efficacité thérapeutique des deux approches, ingénierie tissulaire et thérapie cellulaire, pour le traitement de l'arthrose. Cependant, ces données indiquent également que ces approches possèdent des limites.

L'ingénierie tissulaire du cartilage vise à restaurer le tissu cartilagineux suite à une lésion traumatique ou dégénérative. En rétablissant la structure et la fonction du cartilage, cette approche permet de limiter l'induction ou la progression de l'arthrose. L'approche d'ingénierie tissulaire repose sur l'utilisation d'une combinaison de cellules, de biomatériaux servant de matrice et de molécules bioactives permettant de guider le processus régénératif. Malgré un nombre d'études cliniques relativement peu important, un produit (Cartistem®) composé de MSC issues de cordon ombilical (UC-MSC) et d'une matrice à base d'acide hyaluronique a reçu l'approbation des autorités de santé sud-coréennes en 2012. Bien qu'une amélioration ait pu être observée en terme de gestion de la douleur, suite à l'administration chez l'animal et chez l'homme de produits d'ingénierie tissulaire du cartilage, les études récentes peinent à mettre en évidence la régénération d'un cartilage hyalin, non fibrotique ou hypertrophique (315). Les limites actuelles de cette approche d'ingénierie tissulaire résident, d'une part, dans le manque de maîtrise des conditions de différenciation chondrocytaire des MSC, notamment l'impact des conditions de culture des MSC et le choix de la source de MSC optimale. Mais aussi dans la difficulté de reproduire la matrice extracellulaire cartilagineuse dans sa complexité, une structure assurant à la fois la résistance et la capacité de transmission des forces mécaniques s'exerçant au niveau de l'articulation et l'induction et le maintien du phénotype chondrocytaire. Plusieurs techniques sont à l'étude pour dépasser ces limites, à l'image du développement de matrices incorporant des vecteurs de thérapie génique pour guider la différenciation des MSC (380,381) ou encore l'utilisation de stimulation électromagnétiques favorisant leur différenciation chondrogénique (382).

L'approche de thérapie cellulaire, quant à elle, vise à promouvoir un environnement pro-régénératif, favorisant alors les mécanismes endogènes de régénération. L'avantage de cette approche est qu'elle permet de répondre à une situation complexe par une solution « complexe ». A travers leur capacité à sentir les déséquilibres homéostatiques et à répondre de manière adapté, les MSC sont capables d'induire cet environnement pro-régénératif. En effet, grâce à leurs propriétés trophiques et immunomodulatrices, les MSC peuvent inhiber les mécanismes cellulaires participant à la dégénérescence des tissus (catabolisme, senescence, inflammation) et induire ceux participant à la régénération (anabolisme, polarisation pro-régénérative du système immunitaire) (169). Plusieurs études cliniques et pré-cliniques supportent l'utilisation des MSC comme médicament de thérapie cellulaire dans l'arthrose, tant d'un point de vue de leur sécurité d'utilisation que de leur efficacité thérapeutique. Cependant, des freins existent encore à la mise sur le marché de produits de thérapies cellulaires pour le

traitement de l'arthrose. Les risques liés aux conditions de production des MSC, leur devenir après administration ou leur mécanisme d'action *in vivo* sont autant d'inconnues limitant encore leur autorisation de mise sur le marché.

Une autre limite importante à la mise sur le marché de produits à base de MSC, commune à ces deux approches, réside dans le choix de la source de MSC la plus adaptée. Ce choix repose, d'une part, sur la démonstration de propriétés particulières : de meilleures propriétés de différenciation chondrogéniques pour l'approche d'ingénierie tissulaire ou de meilleures propriétés trophiques pour l'approche de thérapie cellulaire. Mais également sur l'abondance de cette source. En raison du principe de précaution, l'utilisation de MSC autologues a été jusqu'ici privilégiée, cependant les MSC obtenues de patients arthrosiques, souvent âgés, ne sont pas aussi efficaces que des MSC isolées de patients sains souvent plus jeunes (213). Les MSC allogéniques qui ont désormais démontré une certaine sécurité d'utilisation, sont actuellement privilégiées pour le développement de nouvelles stratégies. Les BM-MSCs sont actuellement les MSC de référence car historiquement découvertes les premières. Les AT-MSCs découvertes ensuite ont été comparées aux BM-MSCs et ont montré une capacité de différenciation chondrogénique moindre (218). Malgré cela, leur méthode d'obtention par lipoaspiration, présente beaucoup moins de morbidité que la méthode d'obtention des BM-MSCs par prélèvement de moelle osseuse (218). De plus les AT-MSCs présentent des capacités d'amplification plus importantes : un temps de doublement plus rapide et une entrée en sénescence plus tardive (218). Les AT-MSCs restent donc une source intéressante, notamment pour l'approche de thérapie cellulaire. Les UC-MSCs, identifiées plus récemment, représentent elles aussi un espoir. En effet, les UC-MSCs sont isolées du cordon ombilical, un organe considéré comme un déchet opératoire suite à l'accouchement, leur méthode d'obtention n'induit donc aucune morbidité (208). De plus, les UC-MSCs possèdent également des qualités d'amplification importante (204) et leurs propriétés immunomodulatrices semblent supérieures aux autres MSC (383).

Ces deux approches thérapeutiques, toutes deux basées sur l'utilisation des MSC, nécessitent de repenser la stratégie de prise en charge de l'arthrose. Du fait des diverses présentations de la maladie, les classifications évoluent pour mieux décrire les différentes manifestations cliniques de l'arthrose (384). De même, les stratégies thérapeutiques doivent évoluer pour répondre de manière optimales à ces différentes présentations cliniques. Les approches d'ingénierie tissulaire du cartilage ou de thérapie cellulaire ne permettent pas de répondre aux mêmes situations. La différenciation chondrogénique est inhibée dans un

environnement inflammatoire et la réparation de lésions cartilagineuses de tailles conséquentes ne peut reposer uniquement sur la promotion d'un environnement favorable. Ainsi, l'utilisation de l'approche d'ingénierie tissulaire du cartilage peut être envisagée pour combler un défaut cartilagineux résultant d'un accident traumatique, mais n'ayant pas encore enclenché les phénomènes dégénératifs au niveau de l'articulation dans son ensemble. Cette approche peut également être envisagée comme stratégie de prévention tertiaire, suite à l'établissement d'un environnement pro-régénératif par l'approche de thérapie cellulaire. L'approche de thérapie cellulaire consiste, quant à elle, à prendre en charge un état précoce ou intermédiaire de déséquilibre, lorsqu'il est encore possible de moduler l'activité des cellules actrices de ce déséquilibre. La confusion naissant d'une non séparation de ces approches dans la littérature scientifique participe au ralentissement du développement de ces thérapies. Ainsi, une meilleure précision des indications d'applications de chaque thérapie facilitera certainement leur développement clinique et leur future mise sur le marché.

Bibliographie

1. Dequeker J, Luyten FP. The history of osteoarthritis-osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis.* janv 2008;67(1):5-10.
2. Medline trend: automated yearly statistics of PubMed results for any query [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <http://dan.corlan.net/medline-trend.html>
3. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(6):1445-51.
4. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage.* août 2015;23(8):1233-41.
5. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primer.* 13 2016;2:16072.
6. Tankó LB, Karsdal MA, Christiansen C. The clinical potential of estrogen for the prevention of osteoarthritis: what is known and what needs to be done? *Womens Health Lond Engl.* juill 2005;1(1):125-32.
7. Livre Blanc : Chapitre 3 : Épidémiologie des maladies rhumatismales [Internet]. [cité 2 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/Livre-Blanc/C6-epidemiologie.asp>
8. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet Lond Engl.* 27 avr 2019;393(10182):1745-59.
9. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* nov 2011;19(11):1270-85.
10. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* sept 2014;73(9):1659-64.
11. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 17 juin 2019;
12. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 8 mars 2011;342:d1165.
13. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 16 sept 2017;390(10100):1211-59.
14. Le Pen C, Reygrobelle C, Gérentes I. Financial cost of osteoarthritis in France. The « COART » France study. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* déc 2005;72(6):567-70.

15. Chen A, Gupte C, Akhtar K, Smith P, Cobb J. The Global Economic Cost of Osteoarthritis: How the UK Compares. *Arthritis*. 2012;2012:698709.
16. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56.
17. Kotlarz H, Gunnarsson CL, Fang H, Rizzo JA. Osteoarthritis and absenteeism costs: evidence from US National Survey Data. *J Occup Environ Med*. mars 2010;52(3):263-8.
18. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. juill 2014;10(7):437-41.
19. Belo JN, Berger MY, Reijman M, Koes BW, Bierma-Zeinstra SMA. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2007;57(1):13-26.
20. Lane NE, Shidara K, Wise BL. Osteoarthritis year in review 2016: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. févr 2017;25(2):209-15.
21. Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. *Autoimmun Rev*. nov 2018;17(11):1097-104.
22. de Klerk BM, Schiphof D, Groeneveld FPMJ, Koes BW, van Osch GJVM, van Meurs JBJ, et al. Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl*. févr 2009;48(2):104-12.
23. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S39-44.
24. Faschingbauer M, Kasperek M, Waldstein W, Schadler P, Reichel H, Boettner F. Cartilage survival of the knee strongly depends on malalignment: a survival analysis from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 6 mars 2019;
25. Harvey WF, Yang M, Cooke TDV, Segal NA, Lane N, Lewis CE, et al. Association of leg-length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2 mars 2010;152(5):287-95.
26. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. janv 2010;18(1):24-33.
27. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. avr 2015;23(4):507-15.
28. Roos H, Laurén M, Adalberth T, Roos EM, Jonsson K, Lohmander LS. Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. *Arthritis Rheum*. avr 1998;41(4):687-93.

29. IDF Metabolic syndrome Consensus [Internet]. 2018 [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/60:idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>
30. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* avr 2010;69(4):761-5.
31. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:35-40.
32. Kontny E, Zielińska A, Księżopolska-Orłowska K, Głuszko P. Secretory activity of subcutaneous abdominal adipose tissue in male patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis - association with clinical and laboratory data. *Reumatologia.* 2016;54(5):227-35.
33. Zhang W. Risk factors of knee osteoarthritis--excellent evidence but little has been done. *Osteoarthritis Cartilage.* janv 2010;18(1):1-2.
34. Liu Y, Ding W, Wang HL, Dai LL, Zong WH, Wang YZ, et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 27 mai 2019;
35. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* nov 2015;23(11):1955-65.
36. Zhang Y-M, Wang J, Liu X-G. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* août 2017;96(32):e7584.
37. Morović-Vergles J, Salamon L, Marasović-Krstulović D, Kehler T, Sakić D, Badovinac O, et al. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease? *Rheumatol Int.* mai 2013;33(5):1185-92.
38. Cheung BM, Ong KL, Tso AWK, Leung RYH, Cherny SS, Sham PC, et al. Relationship of plasma interleukin-6 and its genetic variants with hypertension in Hong Kong Chinese. *Am J Hypertens.* déc 2011;24(12):1331-7.
39. Qu XQ, Wang WJ, Tang SS, Liu Y, Wang JL. Correlation between interleukin-6 expression in articular cartilage bone and osteoarthritis. *Genet Mol Res GMR.* 13 nov 2015;14(4):14189-95.
40. Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, Mani A, Mani M-A, Nelson-Williams C, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science.* 2 mars 2007;315(5816):1278-82.
41. Zhou Y, Wang T, Hamilton JL, Chen D. Wnt/ β -catenin Signaling in Osteoarthritis and in Other Forms of Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* sept 2017;19(9):53.
42. Tsioufis C, Dimitriadis K, Katsiki N, Tousoulis D. Microcirculation in Hypertension: An Update on Clinical Significance and Therapy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(3):413-7.

43. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000077.
44. Alentorn-Geli E, Samuelsson K, Musahl V, Green CL, Bhandari M, Karlsson J. The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. juin 2017;47(6):373-90.
45. Jones G, Ding C, Glisson M, Hynes K, Ma D, Cicuttini F. Knee articular cartilage development in children: a longitudinal study of the effect of sex, growth, body composition, and physical activity. *Pediatr Res*. août 2003;54(2):230-6.
46. Vanwanseele B, Eckstein F, Knecht H, Spaepen A, Stüssi E. Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury. *Arthritis Rheum*. déc 2003;48(12):3377-81.
47. Zhang Y, Hunter DJ, Nevitt MC, Xu L, Niu J, Lui L-Y, et al. Association of squatting with increased prevalence of radiographic tibiofemoral knee osteoarthritis: the Beijing Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. avr 2004;50(4):1187-92.
48. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. févr 2014;28(1):5-15.
49. Atlas d'anatomie Prométhée [Internet]. De Boeck Supérieur. 2019 [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782804185527-atlas-d-anatomie-promethee>
50. Little CB, Hunter DJ. Post-traumatic osteoarthritis: from mouse models to clinical trials. *Nat Rev Rheumatol*. août 2013;9(8):485-97.
51. Waldstein W, Perino G, Gilbert SL, Maher SA, Windhager R, Boettner F. OARSI osteoarthritis cartilage histopathology assessment system: A biomechanical evaluation in the human knee. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. janv 2016;34(1):135-40.
52. Englund M, Guermazi A, Lohmander LS. The meniscus in knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. août 2009;35(3):579-90.
53. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev*. juin 2019;4(6):221-9.
54. Wong SHJ, Chiu KY, Yan CH. Review Article: Osteophytes. *J Orthop Surg Hong Kong*. déc 2016;24(3):403-10.
55. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. janv 2017;29(1):79-85.
56. Neogi T. Structural correlates of pain in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2017;35 Suppl 107(5):75-8.
57. Quinn TM, Häuselmann H-J, Shintani N, Hunziker EB. Cell and matrix morphology in articular cartilage from adult human knee and ankle joints suggests depth-associated

- adaptations to biomechanical and anatomical roles. *Osteoarthritis Cartilage*. déc 2013;21(12):1904-12.
58. Heinegård D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. janv 2011;7(1):50-6.
 59. Darling EM, Hu JCY, Athanasiou KA. Zonal and topographical differences in articular cartilage gene expression. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. nov 2004;22(6):1182-7.
 60. Youn I, Choi JB, Cao L, Setton LA, Guilak F. Zonal variations in the three-dimensional morphology of the chondron measured in situ using confocal microscopy. *Osteoarthritis Cartilage*. sept 2006;14(9):889-97.
 61. Alsalameh S, Amin R, Gemba T, Lotz M. Identification of mesenchymal progenitor cells in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. mai 2004;50(5):1522-32.
 62. Hunziker EB, Lippuner K, Keel MJB, Shintani N. An educational review of cartilage repair: precepts & practice--myths & misconceptions--progress & prospects. *Osteoarthritis Cartilage*. mars 2015;23(3):334-50.
 63. Wilusz RE, Sanchez-Adams J, Guilak F. The structure and function of the pericellular matrix of articular cartilage. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. oct 2014;39:25-32.
 64. Loeser RF. Integrins and chondrocyte-matrix interactions in articular cartilage. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. oct 2014;39:11-6.
 65. Maes C, Araldi E, Haigh K, Khatri R, Van Looveren R, Giaccia AJ, et al. VEGF-independent cell-autonomous functions of HIF-1 α regulating oxygen consumption in fetal cartilage are critical for chondrocyte survival. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. mars 2012;27(3):596-609.
 66. Terman A, Kurz T, Navratil M, Arriaga EA, Brunk UT. Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. *Antioxid Redox Signal*. avr 2010;12(4):503-35.
 67. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):224.
 68. Ruhlen R, Marberry K. The chondrocyte primary cilium. *Osteoarthritis Cartilage*. août 2014;22(8):1071-6.
 69. Arthroscopy Association of Canada, Kopka M, Sheehan B, Degen R, Wong I, Hiemstra L, et al. Arthroscopy Association of Canada Position Statement on Intra-articular Injections for Knee Osteoarthritis. *Orthop J Sports Med*. juill 2019;7(7):2325967119860110.
 70. Noyes FR, Stabler CL. A system for grading articular cartilage lesions at arthroscopy. *Am J Sports Med*. août 1989;17(4):505-13.

71. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1971;53(3):523-37.
72. Hoemann C, Kandel R, Roberts S, Saris DBF, Creemers L, Mainil-Varlet P, et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guidelines for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials. *Cartilage.* avr 2011;2(2):153-72.
73. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther.* 2 févr 2017;19(1):18.
74. Hellio Le Graverand MP, Sciore P, Eggerer J, Rattner JP, Vignon E, Barclay L, et al. Formation and phenotype of cell clusters in osteoarthritic meniscus. *Arthritis Rheum.* août 2001;44(8):1808-18.
75. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2012;8(11):665-73.
76. Barr AJ, Campbell TM, Hopkinson D, Kingsbury SR, Bowes MA, Conaghan PG. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:228.
77. Yuan XL, Meng HY, Wang YC, Peng J, Guo QY, Wang AY, et al. Bone-cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies. *Osteoarthritis Cartilage.* août 2014;22(8):1077-89.
78. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primer.* 13 2016;2:16072.
79. Bowes MA, McLure SW, Wolstenholme CB, Vincent GR, Williams S, Grainger A, et al. Osteoarthritic bone marrow lesions almost exclusively collocate with denuded cartilage: a 3D study using data from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1852-7.
80. Lopes EBP, Filiberti A, Husain SA, Humphrey MB. Immune Contributions to Osteoarthritis. *Curr Osteoporos Rep.* 2 nov 2017;
81. Smith MD. The normal synovium. *Open Rheumatol J.* 2011;5:100-6.
82. Blom AB, van Lent PLEM, Holthuysen AEM, van der Kraan PM, Roth J, van Rooijen N, et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* août 2004;12(8):627-35.
83. Li Y-S, Luo W, Zhu S-A, Lei G-H. T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond. *Front Immunol.* 2017;8:356.
84. Kraus VB, McDaniel G, Huebner JL, Stabler TV, Pieper CF, Shipes SW, et al. Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* sept 2016;24(9):1613-21.

85. Wu C-L, McNeill J, Goon K, Little D, Kimmerling K, Huebner J, et al. Conditional Macrophage Depletion Increases Inflammation and Does Not Inhibit the Development of Osteoarthritis in Obese Macrophage Fas-Induced Apoptosis-Transgenic Mice. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. sept 2017;69(9):1772-83.
86. Hügle T, Geurts J. What drives osteoarthritis?-synovial versus subchondral bone pathology. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 sept 2017;56(9):1461-71.
87. de Lange-Brokaar BJE, Ioan-Facsinay A, van Osch GJVM, Zuurmond A-M, Schoones J, Toes REM, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*. déc 2012;20(12):1484-99.
88. Pottenger LA, Phillips FM, Draganich LF. The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum*. juin 1990;33(6):853-8.
89. Felson DT, Gale DR, Elon Gale M, Niu J, Hunter DJ, Goggins J, et al. Osteophytes and progression of knee osteoarthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2005;44(1):100-4.
90. Cicuttini FM, Baker J, Hart DJ, Spector TD. Association of pain with radiological changes in different compartments and views of the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. juin 1996;4(2):143-7.
91. van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis Cartilage*. mars 2007;15(3):237-44.
92. Asahara H, Inui M, Lotz MK. Tendons and Ligaments: Connecting Developmental Biology to Musculoskeletal Disease Pathogenesis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. sept 2017;32(9):1773-82.
93. Prescrire l'activité physique : un guide pratique pour les médecins [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2875944/fr/prescrire-l-activite-physique-un-guide-pratique-pour-les-medecins
94. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 févr 2008;16(2):137-62.
95. Ernst E, Posadzki P. Complementary and Alternative Medicine for Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis: an Overview of Systematic Reviews. *Curr Pain Headache Rep*. 1 déc 2011;15(6):431-7.
96. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 oct 2002;99(21):13926-31.
97. Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thromb Res*. 15 juin 2003;110(5):269-72.

98. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 [cité 29 août 2019];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004257.pub2/full>
99. Zhang W, Robertson WB, Zhao J, Chen W, Xu J. Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front Endocrinol*. 2019;10:431.
100. Bar-Or D, Salottolo KM, Loose H, Phillips MJ, McGrath B, Wei N, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate Two Doses of an Intra-Articular Injection of LMWF-5A in Adults with Pain Due to Osteoarthritis of the Knee. *PLOS ONE*. 3 févr 2014;9(2):e87910.
101. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse Effects of Analgesics Commonly Used by Older Adults With Osteoarthritis: Focus on Non-Opioid and Opioid Analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother*. 1 déc 2012;10(6):331-42.
102. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 1 juill 2004;329(7456):15-9.
103. García Rodríguez L, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet*. 26 mars 1994;343(8900):769-72.
104. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RFA, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet*. 30 avr 1994;343(8905):1075-8.
105. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 9 mai 2017;357:j1909.
106. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cité 29 août 2019];(10). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005328.pub3/full>
107. Ventura A, Brunetti G, Colucci S, Oranger A, Ladisa F, Cavallo L, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Children with 21-Hydroxylase Deficiency [Internet]. *BioMed Research International*. 2013 [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/250462/>
108. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med*. 1 juill 2015;16(7):1373-85.
109. Kelly K, Posternak M, Alpert JE. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):409-18.
110. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 août 2007;15(8):957-65.

111. Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, Bensen W, Thomson G, Wade J, et al. Once-Daily, Controlled-Release Tramadol and Sustained-Release Diclofenac Relieve Chronic Pain due to Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial [Internet]. Pain Research and Management. 2008 [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/prm/2008/903784/abs/>
112. Gana TJ, Pascual MLG, Fleming RRB, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 1 juill 2006;22(7):1391-401.
113. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1507771>. 2016 [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1507771>
114. ART 50, CHONDROSULF, PIASCLEDINE : déremboursement au 1er mars 2015, comme les anti-arthrosiques à base de glucosamine [Internet]. VIDAL. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15035/art_50_chondrosulf_piascledine_deremboursement_au_1er_mars_2015_comme_les_anti_arthrosiques_a_base_de_glucosamine/
115. Miller LE. Towards reaching consensus on hyaluronic acid efficacy in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 17 mai 2019;
116. Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 janv 2008;(1):CD005118.
117. Dervin GF, Stiell IG, Rody K, Grabowski J. Effect of arthroscopic débridement for osteoarthritis of the knee on health-related quality of life. *J Bone Joint Surg Am.* janv 2003;85(1):10-9.
118. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ. [The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint]. *Orthopade.* janv 1999;28(1):26-32.
119. Insall J. The Pridie debridement operation for osteoarthritis of the knee. *CLINORTHOP.* 1974;no. 101:61-7.
120. Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage.* juin 2002;10(6):432-63.
121. Furukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ. Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. *J Bone Joint Surg Am.* janv 1980;62(1):79-89.
122. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1993;75(4):532-53.
123. Sledge SL. Microfracture techniques in the treatment of osteochondral injuries. *Clin Sports Med.* avr 2001;20(2):365-77.

124. Bodó G, Hangody L, Szabó Z, Peham C, Schinzel M, Girtler D, et al. Arthroscopic autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of subchondral cystic lesion in the medial femoral condyle in a horse. *Acta Vet Hung.* 2000;48(3):343-54.
125. Hurtig M, Pearce S, Warren S, Kalra M, Miniaci A. Arthroscopic mosaic arthroplasty in the equine third carpal bone. *Vet Surg VS.* juin 2001;30(3):228-39.
126. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1597-606.
127. Dowsey MM, Gunn J, Choong PFM. Selecting those to refer for joint replacement: who will likely benefit and who will not? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* févr 2014;28(1):157-71.
128. Matullo KS, Ilyas A, Thoder JJ. CMC arthroplasty of the thumb: a review. *Hand N Y N.* déc 2007;2(4):232-9.
129. Ibrahim MS, Jordan RW, Kallala R, Koris J, Chakrabarti I. Total proximal interphalangeal joint arthroplasty for osteoarthritis versus rheumatoid arthritis--a systematic review. *Hand Surg Int J Devoted Hand Up Limb Surg Relat Res J Asia-Pac Fed Soc Surg Hand.* 2015;20(1):181-90.
130. Prothèse totale du genou - Clinique Ostéo Articulaire des Cèdres - Grenoble [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <http://centre-osteo-articulaire.fr/index.php?page=prothese-totale-du-genou>
131. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangsnæs CT. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* févr 2019;15(2):77-90.
132. Galindo T, Reyna J, Weyer A. Evidence for Transient Receptor Potential (TRP) Channel Contribution to Arthritis Pain and Pathogenesis. *Pharmaceuticals.* déc 2018;11(4):105.
133. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, et al. The Cloned Capsaicin Receptor Integrates Multiple Pain-Producing Stimuli. *Neuron.* 1 sept 1998;21(3):531-43.
134. Alcaraz MJ, Guillén MI, Ferrándiz ML. Emerging therapeutic agents in osteoarthritis. *Biochem Pharmacol.* 28 févr 2019;
135. Schuelert N, McDougall JJ. Involvement of Nav 1.8 sodium ion channels in the transduction of mechanical pain in a rodent model of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 7 janv 2012;14(1):R5.
136. Aloe L, Tuveri MA, Carcassi U, Levi-Montalcini R. Nerve growth factor in the synovial fluid of patients with chronic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(3):351-5.
137. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, Dixon MR, Fransès RE, Mapp PI, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology.* 1 oct 2010;49(10):1852-61.

138. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, Tive L, Shelton DL. Antagonism of Nerve Growth Factor-TrkA Signaling and the Relief of Pain. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 juill 2011;115(1):189-204.
139. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Titration-to-Effect Study of Orally Administered CR845 in Patients with Osteoarthritis of the Hip or Knee [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 1 août 2019]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-2-randomized-double-blind-placebo-controlled-titration-to-effect-study-of-orally-administered-cr845-in-patients-with-osteoarthritis-of-the-hip-or-knee/>
140. Lietman C, Wu B, Lechner S, Shinar A, Sehgal M, Rossomacha E, et al. Inhibition of Wnt/ β -catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis. *JCI Insight* [Internet]. [cité 1 août 2019];3(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821202/>
141. Deshmukh V, Hu H, Barroga C, Bossard C, Kc S, Dellamary L, et al. A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 janv 2018;26(1):18-27.
142. Yazici Y, McAlindon TE, Fleischmann R, Gibofsky A, Lane NE, Kivitz AJ, et al. A novel Wnt pathway inhibitor, SM04690, for the treatment of moderate to severe osteoarthritis of the knee: results of a 24-week, randomized, controlled, phase 1 study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 oct 2017;25(10):1598-606.
143. Yazici Y, McAlindon TE, Gibofsky A, Lane NE, Clauw DJ, Jones MH, et al. Results from a 52-week randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of a novel, intra-articular wnt pathway inhibitor (SM04690) for the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 avr 2018;26:S293-4.
144. Poulet B, Staines KA. New developments in osteoarthritis and cartilage biology. *Curr Opin Pharmacol*. juin 2016;28:8-13.
145. Jobke B, Milovanovic P, Amling M, Busse B. Bisphosphonate-osteoclasts: changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. *Bone*. févr 2014;59:37-43.
146. Davidson D, Blanc A, Filion D, Wang H, Plut P, Pfeffer G, et al. Fibroblast Growth Factor (FGF) 18 Signals through FGF Receptor 3 to Promote Chondrogenesis. *J Biol Chem*. 27 mai 2005;280(21):20509-15.
147. Reker D, Kjelgaard-Petersen CF, Siebuhr AS, Michaelis M, Gigout A, Karsdal MA, et al. Sprifermin (rhFGF18) modulates extracellular matrix turnover in cartilage explants ex vivo. *J Transl Med*. 12 déc 2017;15(1):250.
148. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res*. 2009;61(3):344-52.

149. Aitken D, Laslett LL, Pan F, Haugen IK, Otahal P, Bellamy N, et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand Osteoarthritis – the HUMOR trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 juill 2018;26(7):880-7.
150. Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, et al. Efficacy of Direct Injection of Etanercept into Knee Joints for Pain in Moderate and Severe Knee Osteoarthritis. *Yonsei Med J*. 1 sept 2015;56(5):1379-83.
151. Minas T, Gomoll AH, Solhpour S, Rosenberger R, Probst C, Bryant T. Autologous Chondrocyte Implantation for Joint Preservation in Patients with Early Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 1 janv 2010;468(1):147-57.
152. Alcaraz MJ, Megías J, García-Arnandis I, Clérigues V, Guillén MI. New molecular targets for the treatment of osteoarthritis. *Biochem Pharmacol*. 1 juill 2010;80(1):13-21.
153. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Latsinik NV, Panasyuk AF, Keiliss-Borok IV. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation*. avr 1974;17(4):331-40.
154. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci*. 1 juin 2006;119(Pt 11):2204-13.
155. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. sept 2008;8(9):726-36.
156. Stoddart MJ, Bara J, Alini M. Cells and secretome--towards endogenous cell re-activation for cartilage repair. *Adv Drug Deliv Rev*. avr 2015;84:135-45.
157. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7.
158. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*. 4 janv 2008;102(1):77-85.
159. Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, et al. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol*. juill 2006;208(1):64-76.
160. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells Dayt Ohio*. nov 2007;25(11):2739-49.
161. Vater C, Kasten P, Stiehler M. Culture media for the differentiation of mesenchymal stromal cells. *Acta Biomater*. févr 2011;7(2):463-77.
162. Merceron C, Portron S, Masson M, Lesoeur J, Fellah BH, Gauthier O, et al. The effect of two- and three-dimensional cell culture on the chondrogenic potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells after subcutaneous transplantation with an injectable hydrogel. *Cell Transplant*. 2011;20(10):1575-88.

163. Yoo JU, Barthel TS, Nishimura K, Solchaga L, Caplan AI, Goldberg VM, et al. The chondrogenic potential of human bone-marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am.* déc 1998;80(12):1745-57.
164. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 2 avr 1999;284(5411):143-7.
165. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen C-W, Corselli M, Park TS, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell.* 11 sept 2008;3(3):301-13.
166. Rumman M, Dhawan J, Kassem M. Concise Review: Quiescence in Adult Stem Cells: Biological Significance and Relevance to Tissue Regeneration. *Stem Cells Dayt Ohio.* oct 2015;33(10):2903-12.
167. Caplan AI. MSCs: The Sentinel and Safe-Guards of Injury. *J Cell Physiol.* juill 2016;231(7):1413-6.
168. Maumus M, Guérit D, Toupet K, Jorgensen C, Noël D. Mesenchymal stem cell-based therapies in regenerative medicine: applications in rheumatology. *Stem Cell Res Ther.* 18 mars 2011;2(2):14.
169. da Silva Meirelles L, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* déc 2009;20(5-6):419-27.
170. Krampera M, Galipeau J, Shi Y, Tarte K, Sensebe L, MSC Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT). Immunological characterization of multipotent mesenchymal stromal cells--The International Society for Cellular Therapy (ISCT) working proposal. *Cytotherapy.* sept 2013;15(9):1054-61.
171. Chan JL, Tang KC, Patel AP, Bonilla LM, Pierobon N, Ponzio NM, et al. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon-gamma. *Blood.* 15 juin 2006;107(12):4817-24.
172. Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol.* août 2007;149(2):353-63.
173. Suga H, Eto H, Shigeura T, Inoue K, Aoi N, Kato H, et al. IFATS collection: Fibroblast growth factor-2-induced hepatocyte growth factor secretion by adipose-derived stromal cells inhibits postinjury fibrogenesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanism. *Stem Cells Dayt Ohio.* janv 2009;27(1):238-49.
174. Waterman RS, Tomchuck SL, Henkle SL, Betancourt AM. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an Immunosuppressive MSC2 phenotype. *PloS One.* 26 avr 2010;5(4):e10088.
175. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell.* 3 oct 2013;13(4):392-402.

176. Gordon S, Mantovani A. Diversity and plasticity of mononuclear phagocytes. *Eur J Immunol.* sept 2011;41(9):2470-2.
177. Raicevic G, Rouas R, Najjar M, Stordeur P, Boufker HI, Bron D, et al. Inflammation modifies the pattern and the function of Toll-like receptors expressed by human mesenchymal stromal cells. *Hum Immunol.* mars 2010;71(3):235-44.
178. Li W, Ren G, Huang Y, Su J, Han Y, Li J, et al. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses. *Cell Death Differ.* sept 2012;19(9):1505-13.
179. Mo IFY, Yip KHK, Chan WK, Law HKW, Lau YL, Chan GCF. Prolonged exposure to bacterial toxins downregulated expression of toll-like receptors in mesenchymal stromal cell-derived osteoprogenitors. *BMC Cell Biol.* 18 sept 2008;9:52.
180. Maumus M, Jorgensen C, Noël D. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine applied to rheumatic diseases: role of secretome and exosomes. *Biochimie.* déc 2013;95(12):2229-34.
181. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood.* 1 janv 2006;107(1):367-72.
182. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells Dayt Ohio.* janv 2006;24(1):74-85.
183. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood.* 15 févr 2006;107(4):1484-90.
184. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 15 févr 2005;105(4):1815-22.
185. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, Mayer B, Parmelee A, Doi K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med.* janv 2009;15(1):42-9.
186. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet Lond Engl.* 1 mai 2004;363(9419):1439-41.
187. Rasmusson I, Uhlén M, Le Blanc K, Levitsky V. Mesenchymal stem cells fail to trigger effector functions of cytotoxic T lymphocytes. *J Leukoc Biol.* oct 2007;82(4):887-93.
188. Platas J, Guillén MI, Pérez Del Caz MD, Gomar F, Castejón MA, Mirabet V, et al. Paracrine effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells in inflammatory stress-induced senescence features of osteoarthritic chondrocytes. *Aging.* août 2016;8(8):1703-17.

189. Jiang L-B, Lee S, Wang Y, Xu Q-T, Meng D-H, Zhang J. Adipose-derived stem cells induce autophagic activation and inhibit catabolic response to pro-inflammatory cytokines in rat chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(6):1071-81.
190. Maumus M, Pers Y-M, Ruiz M, Jorgensen C, Noël D. [Mesenchymal stem cells and regenerative medicine: future perspectives in osteoarthritis]. *Med Sci MS*. déc 2018;34(12):1092-9.
191. Hung S-C, Pochampally RR, Chen S-C, Hsu S-C, Prockop DJ. Angiogenic effects of human multipotent stromal cell conditioned medium activate the PI3K-Akt pathway in hypoxic endothelial cells to inhibit apoptosis, increase survival, and stimulate angiogenesis. *Stem Cells Dayt Ohio*. sept 2007;25(9):2363-70.
192. Sorrell JM, Baber MA, Caplan AI. Influence of adult mesenchymal stem cells on in vitro vascular formation. *Tissue Eng Part A*. juill 2009;15(7):1751-61.
193. Sanz L, Santos-Valle P, Alonso-Camino V, Salas C, Serrano A, Vicario JL, et al. Long-term in vivo imaging of human angiogenesis: critical role of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the generation of durable blood vessels. *Microvasc Res*. avr 2008;75(3):308-14.
194. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 16 janv 2014;505(7483):327-34.
195. Hsu Y-C, Li L, Fuchs E. Emerging interactions between skin stem cells and their niches. *Nat Med*. août 2014;20(8):847-56.
196. Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 13 déc 2006;26(50):13007-16.
197. Xiang Y, Zheng Q, Jia B, Huang G, Xu Y, Wang J, et al. Ex vivo expansion and pluripotential differentiation of cryopreserved human bone marrow mesenchymal stem cells. *J Zhejiang Univ Sci B*. févr 2007;8(2):136-46.
198. Van RL, Bayliss CE, Roncari DA. Cytological and enzymological characterization of adult human adipocyte precursors in culture. *J Clin Invest*. sept 1976;58(3):699-704.
199. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. juin 2013;15(6):641-8.
200. Parker AM, Katz AJ. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues. *Expert Opin Biol Ther*. juin 2006;6(6):567-78.
201. Im G-I, Shin Y-W, Lee K-B. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells? *Osteoarthritis Cartilage*. oct 2005;13(10):845-53.

202. Estes BT, Wu AW, Guilak F. Potent induction of chondrocytic differentiation of human adipose-derived adult stem cells by bone morphogenetic protein 6. *Arthritis Rheum.* avr 2006;54(4):1222-32.
203. Shintani N, Hunziker EB. Chondrogenic differentiation of bovine synovium: bone morphogenetic proteins 2 and 7 and transforming growth factor beta1 induce the formation of different types of cartilaginous tissue. *Arthritis Rheum.* juin 2007;56(6):1869-79.
204. Park Y-B, Ha C-W, Rhim JH, Lee H-J. Stem Cell Therapy for Articular Cartilage Repair: Review of the Entity of Cell Populations Used and the Result of the Clinical Application of Each Entity. *Am J Sports Med.* août 2018;46(10):2540-52.
205. Valenti MT, Dalle Carbonare L, Donatelli L, Bertoldo F, Zanatta M, Lo Cascio V. Gene expression analysis in osteoblastic differentiation from peripheral blood mesenchymal stem cells. *Bone.* déc 2008;43(6):1084-92.
206. Roufosse CA, Direkze NC, Otto WR, Wright NA. Circulating mesenchymal stem cells. *Int J Biochem Cell Biol.* avr 2004;36(4):585-97.
207. Kassis I, Zangi L, Rivkin R, Levdansky L, Samuel S, Marx G, et al. Isolation of mesenchymal stem cells from G-CSF-mobilized human peripheral blood using fibrin microbeads. *Bone Marrow Transplant.* mai 2006;37(10):967-76.
208. Code de la santé publique - Article L1245-2. Code de la santé publique.
209. Wagner JE, Gluckman E. Umbilical cord blood transplantation: the first 20 years. *Semin Hematol.* janv 2010;47(1):3-12.
210. Zhang X, Hirai M, Cantero S, Ciubotariu R, Dobrila L, Hirsh A, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood: Reevaluation of critical factors for successful isolation and high ability to proliferate and differentiate to chondrocytes as compared to mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *J Cell Biochem.* 2011;112(4):1206-18.
211. Weiss ML, Anderson C, Medicetty S, Seshareddy KB, Weiss RJ, VanderWerff I, et al. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells Dayt Ohio.* nov 2008;26(11):2865-74.
212. Sordi V, Piemonti L. Therapeutic plasticity of stem cells and allograft tolerance. *Cytotherapy.* juill 2011;13(6):647-60.
213. Murphy JM, Dixon K, Beck S, Fabian D, Feldman A, Barry F. Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* mars 2002;46(3):704-13.
214. Galipeau J, Krampera M, Barrett J, Dazzi F, Deans RJ, DeBruijn J, et al. International Society for Cellular Therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials. *Cytotherapy.* févr 2016;18(2):151-9.

215. Vinatier C, Mrugala D, Jorgensen C, Guicheux J, Noël D. Cartilage engineering: a crucial combination of cells, biomaterials and biofactors. *Trends Biotechnol.* mai 2009;27(5):307-14.
216. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Sjögren-Jansson E, Peterson L. [Autologous cartilage cell transplantation. The goal is pain relief and restored joint function]. *Nord Med.* 1995;110(12):330-4.
217. Angele P, Kujat R, Nerlich M, Yoo J, Goldberg V, Johnstone B. Engineering of osteochondral tissue with bone marrow mesenchymal progenitor cells in a derivatized hyaluronan-gelatin composite sponge. *Tissue Eng.* déc 1999;5(6):545-54.
218. Żylińska B, Silmanowicz P, Sobczyńska-Rak A, Jarosz Ł, Szponder T. Treatment of Articular Cartilage Defects: Focus on Tissue Engineering. *Vivo Athens Greece.* déc 2018;32(6):1289-300.
219. Armiento AR, Alini M, Stoddart MJ. Articular fibrocartilage - Why does hyaline cartilage fail to repair? *Adv Drug Deliv Rev.* 31 déc 2018;
220. Bouffi C, Djouad F, Mathieu M, Noël D, Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and rheumatoid arthritis: risk or benefit? *Rheumatol Oxf Engl.* oct 2009;48(10):1185-9.
221. Berg L, Koch T, Heerkens T, Bessonov K, Thomsen P, Betts D. Chondrogenic potential of mesenchymal stromal cells derived from equine bone marrow and umbilical cord blood. *Vet Comp Orthop Traumatol VCOT.* 2009;22(5):363-70.
222. Reinisch A, Etchart N, Thomas D, Hofmann NA, Fruehwirth M, Sinha S, et al. Epigenetic and in vivo comparison of diverse MSC sources reveals an endochondral signature for human hematopoietic niche formation. *Blood.* 8 janv 2015;125(2):249-60.
223. Jeon Y-J, Kim J, Cho JH, Chung H-M, Chae J-I. Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells Derived From Bone Marrow, Placenta, and Adipose Tissue as Sources of Cell Therapy. *J Cell Biochem.* mai 2016;117(5):1112-25.
224. Koyama E, Shibukawa Y, Nagayama M, Sugito H, Young B, Yuasa T, et al. A distinct cohort of progenitor cells participates in synovial joint and articular cartilage formation during mouse limb skeletogenesis. *Dev Biol.* 1 avr 2008;316(1):62-73.
225. Kubosch EJ, Lang G, Furst D, Kubosch D, Izadpanah K, Rolauffs B, et al. The Potential for Synovium-derived Stem Cells in Cartilage Repair. *Curr Stem Cell Res Ther.* 23 févr 2018;13(3):174-84.
226. Sun Y, Chen S, Pei M. Comparative advantages of infrapatellar fat pad: an emerging stem cell source for regenerative medicine. *Rheumatol Oxf Engl.* 01 2018;57(12):2072-86.
227. Wang S-J, Yin M-H, Jiang D, Zhang Z-Z, Qi Y-S, Wang H-J, et al. The Chondrogenic Potential of Progenitor Cells Derived from Peripheral Blood: A Systematic Review. *Stem Cells Dev.* 15 2016;25(16):1195-207.
228. Evans ND, Gentleman E, Polak JM. Scaffolds for stem cells. *Mater Today.* 1 déc 2006;9(12):26-33.

229. The National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Program: Clinical Applications of Biomaterials [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://consensus.nih.gov/1982/1982Biomaterials034html.htm>
230. Kwon SG, Kwon YW, Lee TW, Park GT, Kim JH. Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. *Biomater Res.* 2018;22:36.
231. Vinatier C, Bouffi C, Merceron C, Gordeladze J, Brondello J-M, Jorgensen C, et al. Cartilage tissue engineering: towards a biomaterial-assisted mesenchymal stem cell therapy. *Curr Stem Cell Res Ther.* déc 2009;4(4):318-29.
232. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI, et al. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1994;76(4):579-92.
233. Wilke MM, Nydam DV, Nixon AJ. Enhanced early chondrogenesis in articular defects following arthroscopic mesenchymal stem cell implantation in an equine model. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* juill 2007;25(7):913-25.
234. Awad HA, Wickham MQ, Leddy HA, Gimple JM, Guilak F. Chondrogenic differentiation of adipose-derived adult stem cells in agarose, alginate, and gelatin scaffolds. *Biomaterials.* juill 2004;25(16):3211-22.
235. Selmi T a. S, Verdonk P, Chambat P, Dubrana F, Potel J-F, Barnouin L, et al. Autologous chondrocyte implantation in a novel alginate-agarose hydrogel: outcome at two years. *J Bone Joint Surg Br.* mai 2008;90(5):597-604.
236. Mierisch CM, Wilson HA, Turner MA, Milbrandt TA, Berthoux L, Hammarskjöld M-L, et al. Chondrocyte transplantation into articular cartilage defects with use of calcium alginate: the fate of the cells. *J Bone Joint Surg Am.* sept 2003;85(9):1757-67.
237. Paige KT, Cima LG, Yaremchuk MJ, Schloo BL, Vacanti JP, Vacanti CA. De novo cartilage generation using calcium alginate-chondrocyte constructs. *Plast Reconstr Surg.* janv 1996;97(1):168-78; discussion 179-180.
238. Tognana E, Padera RF, Chen F, Vunjak-Novakovic G, Freed LE. Development and remodeling of engineered cartilage-explant composites in vitro and in vivo. *Osteoarthritis Cartilage.* oct 2005;13(10):896-905.
239. Knudson W, Casey B, Nishida Y, Eger W, Kuettner KE, Knudson CB. Hyaluronan oligosaccharides perturb cartilage matrix homeostasis and induce chondrocytic chondrolysis. *Arthritis Rheum.* mai 2000;43(5):1165-74.
240. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs.* mars 1994;47(3):536-66.
241. Bulpitt P, Aeschlimann D. New strategy for chemical modification of hyaluronic acid: preparation of functionalized derivatives and their use in the formation of novel biocompatible hydrogels. *J Biomed Mater Res.* nov 1999;47(2):152-69.

242. Chang C-H, Liu H-C, Lin C-C, Chou C-H, Lin F-H. Gelatin-chondroitin-hyaluronan tri-copolymer scaffold for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*. nov 2003;24(26):4853-8.
243. Montembault A, Tahiri K, Korwin-Zmijowska C, Chevalier X, Corvol M-T, Domard A. A material decoy of biological media based on chitosan physical hydrogels: application to cartilage tissue engineering. *Biochimie*. mai 2006;88(5):551-64.
244. Di Martino A, Sittinger M, Risbud MV. Chitosan: a versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering. *Biomaterials*. oct 2005;26(30):5983-90.
245. Müller FA, Müller L, Hofmann I, Greil P, Wenzel MM, Staudenmaier R. Cellulose-based scaffold materials for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*. juill 2006;27(21):3955-63.
246. Märtson M, Viljanto J, Laippala P, Saukko P. Connective tissue formation in subcutaneous cellulose sponge implants in the rat. The effect of the size and cellulose content of the implant. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur*. 1998;30(6):419-25.
247. Andrews GP, Gorman SP, Jones DS. Rheological characterisation of primary and binary interactive bioadhesive gels composed of cellulose derivatives designed as ophthalmic viscosurgical devices. *Biomaterials*. févr 2005;26(5):571-80.
248. Vinatier C, Magne D, Moreau A, Gauthier O, Malard O, Vignes-Colombeix C, et al. Engineering cartilage with human nasal chondrocytes and a silanized hydroxypropyl methylcellulose hydrogel. *J Biomed Mater Res A*. janv 2007;80(1):66-74.
249. Vinatier C, Gauthier O, Fatimi A, Merceron C, Masson M, Moreau A, et al. An injectable cellulose-based hydrogel for the transfer of autologous nasal chondrocytes in articular cartilage defects. *Biotechnol Bioeng*. 1 mars 2009;102(4):1259-67.
250. Darling EM, Athanasiou KA. Rapid phenotypic changes in passaged articular chondrocyte subpopulations. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. mars 2005;23(2):425-32.
251. van Beuningen HM, Glansbeek HL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Differential effects of local application of BMP-2 or TGF-beta 1 on both articular cartilage composition and osteophyte formation. *Osteoarthritis Cartilage*. sept 1998;6(5):306-17.
252. Sekiya I, Larson BL, Vuoristo JT, Reger RL, Prockop DJ. Comparison of effect of BMP-2, -4, and -6 on in vitro cartilage formation of human adult stem cells from bone marrow stroma. *Cell Tissue Res*. mai 2005;320(2):269-76.
253. Sargar KM, Singh AK, Kao SC. Imaging of Skeletal Disorders Caused by Fibroblast Growth Factor Receptor Gene Mutations. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. oct 2017;37(6):1813-30.
254. Moore EE, Bendele AM, Thompson DL, Littau A, Waggle KS, Reardon B, et al. Fibroblast growth factor-18 stimulates chondrogenesis and cartilage repair in a rat model of injury-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. juill 2005;13(7):623-31.

255. Weizmann S, Tong A, Reich A, Genina O, Yayon A, Monsonogo-Ornan E. FGF upregulates osteopontin in epiphyseal growth plate chondrocytes: implications for endochondral ossification. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* déc 2005;24(8):520-9.
256. Stewart AA, Byron CR, Pondenis H, Stewart MC. Effect of fibroblast growth factor-2 on equine mesenchymal stem cell monolayer expansion and chondrogenesis. *Am J Vet Res.* sept 2007;68(9):941-5.
257. Dupont J, Holzenberger M. Biology of insulin-like growth factors in development. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* nov 2003;69(4):257-71.
258. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med.* 31 oct 1996;335(18):1363-7.
259. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage.* mai 2006;14(5):403-12.
260. Davies LC, Blain EJ, Gilbert SJ, Caterson B, Duance VC. The potential of IGF-1 and TGFbeta1 for promoting « adult » articular cartilage repair: an in vitro study. *Tissue Eng Part A.* juill 2008;14(7):1251-61.
261. Uebersax L, Merkle HP, Meinel L. Insulin-like growth factor I releasing silk fibroin scaffolds induce chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 7 avr 2008;127(1):12-21.
262. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. *Dev Cell.* mai 2005;8(5):739-50.
263. Church V, Nohno T, Linker C, Marcelle C, Francis-West P. Wnt regulation of chondrocyte differentiation. *J Cell Sci.* 15 déc 2002;115(Pt 24):4809-18.
264. Ho JE, Chung EH, Wall S, Schaffer DV, Healy KE. Immobilized sonic hedgehog N-terminal signaling domain enhances differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A.* 15 déc 2007;83(4):1200-8.
265. Warzecha J, Göttig S, Brüning C, Lindhorst E, Arabmothlagh M, Kurth A. Sonic hedgehog protein promotes proliferation and chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in vitro. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc.* oct 2006;11(5):491-6.
266. Fontaine C, Cousin W, Plaisant M, Dani C, Peraldi P. Hedgehog signaling alters adipocyte maturation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dayt Ohio.* avr 2008;26(4):1037-46.
267. Genome-Wide MicroRNA and Gene Analysis of Mesenchymal Stem Cell Chondrogenesis Identifies an Essential Role and Multiple Targets for miR-140-5p - Barter - 2015 - STEM CELLS - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://stemcells.journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/stem.2093>

268. Lolli A, Narcisi R, Lambertini E, Penolazzi L, Angelozzi M, Kops N, et al. Silencing of Antichondrogenic MicroRNA-221 in Human Mesenchymal Stem Cells Promotes Cartilage Repair In Vivo. *STEM CELLS*. 2016;34(7):1801-11.
269. Yoshizuka M, Nakasa T, Kawanishi Y, Hachisuka S, Furuta T, Miyaki S, et al. Inhibition of microRNA-222 expression accelerates bone healing with enhancement of osteogenesis, chondrogenesis, and angiogenesis in a rat refractory fracture model. *J Orthop Sci*. 1 nov 2016;21(6):852-8.
270. Zhang L, Sun X, Chen S, Yang C, Shi B, Zhou L, et al. Long noncoding RNA DANCR regulates miR-1305-Smad 4 axis to promote chondrogenic differentiation of human synovium-derived mesenchymal stem cells. *Biosci Rep*. 31 août 2017;37(4):BSR20170347.
271. Simkin PA. Synovial perfusion and synovial fluid solutes. *Ann Rheum Dis*. 1 mai 1995;54(5):424-8.
272. Fernández-Muñíos T, Recha-Sancho L, López-Chicón P, Castells-Sala C, Mata A, Semino CE. Bimolecular based heparin and self-assembling hydrogel for tissue engineering applications. *Acta Biomater*. 1 avr 2015;16:35-48.
273. Seelbach RJ, Fransen P, Pulido D, D'Este M, Duttonhoefer F, Sauerbier S, et al. Injectable Hyaluronan Hydrogels with Peptide-Binding Dendrimers Modulate the Controlled Release of BMP-2 and TGF- β 1. *Macromol Biosci*. 2015;15(8):1035-44.
274. Park Y, Lutolf MP, Hubbell JA, Hunziker EB, Wong M. Bovine Primary Chondrocyte Culture in Synthetic Matrix Metalloproteinase-Sensitive Poly(ethylene glycol)-Based Hydrogels as a Scaffold for Cartilage Repair. *Tissue Eng*. 1 mars 2004;10(3-4):515-22.
275. Martino MM, Briquez PS, Güç E, Tortelli F, Kilarski WW, Metzger S, et al. Growth Factors Engineered for Super-Affinity to the Extracellular Matrix Enhance Tissue Healing. *Science*. 21 févr 2014;343(6173):885-8.
276. Miller RE, Grodzinsky AJ, Cummings K, Plaas AHK, Cole AA, Lee RT, et al. Intraarticular injection of heparin-binding insulin-like growth factor 1 sustains delivery of insulin-like growth factor 1 to cartilage through binding to chondroitin sulfate. *Arthritis Rheum*. 2010;62(12):3686-94.
277. Schnabel M, Marlovits S, Eckhoff G, Fichtel I, Gotzen L, Vécsei V, et al. Dedifferentiation-associated changes in morphology and gene expression in primary human articular chondrocytes in cell culture. *Osteoarthritis Cartilage*. janv 2002;10(1):62-70.
278. Bonaventure J, Kadhon N, Cohen-Solal L, Ng KH, Bourguignon J, Lasselin C, et al. Reexpression of cartilage-specific genes by dedifferentiated human articular chondrocytes cultured in alginate beads. *Exp Cell Res*. mai 1994;212(1):97-104.
279. Domm C, Schünke M, Christesen K, Kurz B. Redifferentiation of dedifferentiated bovine articular chondrocytes in alginate culture under low oxygen tension. *Osteoarthritis Cartilage*. janv 2002;10(1):13-22.

280. Malda J, van Blitterswijk CA, Grojec M, Martens DE, Tramper J, Riesle J. Expansion of bovine chondrocytes on microcarriers enhances redifferentiation. *Tissue Eng.* oct 2003;9(5):939-48.
281. Lefebvre V, Smits P. Transcriptional control of chondrocyte fate and differentiation. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* sept 2005;75(3):200-12.
282. Fedele AO, Whitelaw ML, Peet DJ. Regulation of gene expression by the hypoxia-inducible factors. *Mol Interv.* juill 2002;2(4):229-43.
283. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 juill 1998;95(14):7987-92.
284. Guillemin K, Krasnow MA. The hypoxic response: huffing and HIFing. *Cell.* 4 avr 1997;89(1):9-12.
285. Schipani E, Ryan HE, Didrickson S, Kobayashi T, Knight M, Johnson RS. Hypoxia in cartilage: HIF-1alpha is essential for chondrocyte growth arrest and survival. *Genes Dev.* 1 nov 2001;15(21):2865-76.
286. Lafont JE, Talma S, Murphy CL. Hypoxia-inducible factor 2alpha is essential for hypoxic induction of the human articular chondrocyte phenotype. *Arthritis Rheum.* oct 2007;56(10):3297-306.
287. Robins JC, Akeno N, Mukherjee A, Dalal RR, Aronow BJ, Koopman P, et al. Hypoxia induces chondrocyte-specific gene expression in mesenchymal cells in association with transcriptional activation of Sox9. *Bone.* sept 2005;37(3):313-22.
288. Wang DW, Fermor B, Gimble JM, Awad HA, Guilak F. Influence of oxygen on the proliferation and metabolism of adipose derived adult stem cells. *J Cell Physiol.* juill 2005;204(1):184-91.
289. Elder BD, Athanasiou KA. Hydrostatic Pressure in Articular Cartilage Tissue Engineering: From Chondrocytes to Tissue Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 13 janv 2009;15(1):43-53.
290. Zhang Y, Chen S, Pei M. Biomechanical signals guiding stem cell cartilage engineering: from molecular adaption to tissue functionality. *Eur Cell Mater.* 5 janv 2016;31:59-78.
291. Grodzinsky AJ, Levenston ME, Jin M, Frank EH. Cartilage tissue remodeling in response to mechanical forces. *Annu Rev Biomed Eng.* 2000;2:691-713.
292. Arokoski JP, Jurvelin JS, Väättäinen U, Helminen HJ. Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading. *Scand J Med Sci Sports.* août 2000;10(4):186-98.
293. Goldberg A, Mitchell K, Soans J, Kim L, Zaidi R. The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: a systematic review. *J Orthop Surg.* 9 mars 2017;12(1):39.

294. McCoy AM. Animal Models of Osteoarthritis: Comparisons and Key Considerations. *Vet Pathol.* sept 2015;52(5):803-18.
295. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
296. Barry F, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2013;9(10):584-94.
297. Im G-I. Tissue Engineering in Osteoarthritis: Current Status and Prospect of Mesenchymal Stem Cell Therapy. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* juin 2018;32(3):183-92.
298. Negoro T, Takagaki Y, Okura H, Matsuyama A. Trends in clinical trials for articular cartilage repair by cell therapy. *NPJ Regen Med.* 2018;3:17.
299. Maryam S, Jianing S, Wilson SL. The efficacy of different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res.* 15 juill 2019;
300. Wang K, Li J, Li Z, Wang B, Qin Y, Zhang N, et al. Chondrogenic Progenitor Cells Exhibit Superiority Over Mesenchymal Stem Cells and Chondrocytes in Platelet-Rich Plasma Scaffold-Based Cartilage Regeneration. *Am J Sports Med.* juill 2019;47(9):2200-15.
301. Sugita N, Moriguchi Y, Sakaue M, Hart DA, Yasui Y, Koizumi K, et al. Optimization of human mesenchymal stem cell isolation from synovial membrane: Implications for subsequent tissue engineering effectiveness. *Regen Ther.* 1 déc 2016;5:79-85.
302. Knudson CB, Knudson W. Cartilage proteoglycans. *Semin Cell Dev Biol.* 1 avr 2001;12(2):69-78.
303. Rai V, Dilisio MF, Dietz NE, Agrawal DK. Recent strategies in cartilage repair: A systemic review of the scaffold development and tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* août 2017;105(8):2343-54.
304. Chevalier X. Upregulation of enzymatic activity by interleukin-1 in osteoarthritis. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* 1997;51(2):58-62.
305. Wehling N, Palmer GD, Pilapil C, Liu F, Wells JW, Müller PE, et al. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor α inhibit chondrogenesis by human mesenchymal stem cells through NF- κ B-dependent pathways. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):801-12.
306. Nitzsche F, Müller C, Lukomska B, Jolkkonen J, Deten A, Boltze J. Concise Review: MSC Adhesion Cascade-Insights into Homing and Transendothelial Migration. *Stem Cells Dayt Ohio.* 2017;35(6):1446-60.
307. Sioud M, Mobergslien A, Boudabous A, Fløisand Y. Evidence for the involvement of galectin-3 in mesenchymal stem cell suppression of allogeneic T-cell proliferation. *Scand J Immunol.* avr 2010;71(4):267-74.
308. Sioud M, Mobergslien A, Boudabous A, Fløisand Y. Mesenchymal stem cell-mediated T cell suppression occurs through secreted galectins. *Int J Oncol.* févr 2011;38(2):385-90.

309. Fan J, Tang X, Wang Q, Zhang Z, Wu S, Li W, et al. Mesenchymal stem cells alleviate experimental autoimmune cholangitis through immunosuppression and cytoprotective function mediated by galectin-9. *Stem Cell Res Ther.* 17 2018;9(1):237.
310. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther.* 31 2016;7(1):125.
311. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse H-F, Lian Q. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy: Current Status and Perspectives. *Cell Transplant.* 1 sept 2014;23(9):1045-59.
312. Ruiz M, Cosenza S, Maumus M, Jorgensen C, Noël D. Therapeutic application of mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(1):33-42.
313. Ghannam S, Bouffi C, Djouad F, Jorgensen C, Noël D. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem Cell Res Ther.* 15 mars 2010;1(1):2.
314. Wang A-T, Feng Y, Jia H-H, Zhao M, Yu H. Application of mesenchymal stem cell therapy for the treatment of osteoarthritis of the knee: A concise review. *World J Stem Cells.* 26 avr 2019;11(4):222-35.
315. Lee WY-W, Wang B. Cartilage repair by mesenchymal stem cells: Clinical trial update and perspectives. *J Orthop Transl.* avr 2017;9:76-88.
316. Iturriaga L, Hernáez-Moya R, Erezuma I, Dolatshahi-Pirouz A, Orive G. Advances in stem cell therapy for cartilage regeneration in osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(8):883-96.
317. Vader P, Mol EA, Pasterkamp G, Schiffelers RM. Extracellular vesicles for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 15 nov 2016;106:148-56.
318. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 18 févr 2013;200(4):373-83.
319. Tao S-C, Yuan T, Zhang Y-L, Yin W-J, Guo S-C, Zhang C-Q. Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model. *Theranostics.* 2017;7(1):180-95.
320. Mao G, Zhang Z, Hu S, Zhang Z, Chang Z, Huang Z, et al. Exosomes derived from miR-92a-3p-overexpressing human mesenchymal stem cells enhance chondrogenesis and suppress cartilage degradation via targeting WNT5A. *Stem Cell Res Ther.* 26 sept 2018;9(1):247.
321. Ono M, Kosaka N, Tominaga N, Yoshioka Y, Takeshita F, Takahashi R, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells. *Sci Signal.* 1 juill 2014;7(332):ra63.
322. Wang D, Gao B, Yue J, Liu F, Liu Y, Fu W, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells expressing miR-125b inhibit neointimal hyperplasia via myosin IE. *J Cell Mol Med.* févr 2019;23(2):1528-40.

323. Fang S, Xu C, Zhang Y, Xue C, Yang C, Bi H, et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor- β /SMAD2 Pathway During Wound Healing. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1425-39.
324. Zhu Z, Zhang Y, Zhang Y, Zhang H, Liu W, Zhang N, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells accelerate growth of VK2 vaginal epithelial cells through MicroRNAs in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1 févr 2019;34(2):248-60.
325. Toh WS, Lai RC, Hui JHP, Lim SK. MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: Implications for osteoarthritis treatment. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;67:56-64.
326. Maumus M, Manferdini C, Toupet K, Peyrafitte J-A, Ferreira R, Facchini A, et al. Adipose mesenchymal stem cells protect chondrocytes from degeneration associated with osteoarthritis. *Stem Cell Res.* sept 2013;11(2):834-44.
327. Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, Jorgensen C, Noël D. Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. *Sci Rep.* 24 2017;7(1):16214.
328. Neybecker P, Henrionnet C, Pape E, Mainard D, Galois L, Loeuille D, et al. In vitro and in vivo potentialities for cartilage repair from human advanced knee osteoarthritis synovial fluid-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 28 2018;9(1):329.
329. Manferdini C, Maumus M, Gabusi E, Piacentini A, Filardo G, Peyrafitte J-A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E2. *Arthritis Rheum.* mai 2013;65(5):1271-81.
330. Chen W, Sun Y, Gu X, Hao Y, Liu X, Lin J, et al. Conditioned Medium of mesenchymal stem cells Delays Osteoarthritis Progression in a Rat Model by Protecting Subchondral Bone, Maintaining Matrix Homeostasis and Enhancing Autophagy. *J Tissue Eng Regen Med.* 18 juin 2019;
331. Liu Y, Lin L, Zou R, Wen C, Wang Z, Lin F. MSC-derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA-KLF3-AS1/miR-206/GIT1 axis in osteoarthritis. *Cell Cycle Georget Tex.* 2018;17(21-22):2411-22.
332. Liu Y, Zou R, Wang Z, Wen C, Zhang F, Lin F. Exosomal KLF3-AS1 from hMSCs promoted cartilage repair and chondrocyte proliferation in osteoarthritis. *Biochem J.* 28 nov 2018;475(22):3629-38.
333. Liu Y, Mu R, Wang S, Long L, Liu X, Li R, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R210.
334. Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2017;74(13):2345-60.

335. Zhang Q-Z, Su W-R, Shi S-H, Wilder-Smith P, Xiang AP, Wong A, et al. Human Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells Elicit Polarization of M2 Macrophages and Enhance Cutaneous Wound Healing. *STEM CELLS*. 2010;28(10):1856-68.
336. Cho D-I, Kim MR, Jeong H, Jeong HC, Jeong MH, Yoon SH, et al. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages. *Exp Mol Med*. janv 2014;46(1):e70.
337. François M, Romieu-Mourez R, Li M, Galipeau J. Human MSC Suppression Correlates With Cytokine Induction of Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Bystander M2 Macrophage Differentiation. *Mol Ther*. 1 janv 2012;20(1):187-95.
338. Selleri S, Bifsha P, Civini S, Pacelli C, Dieng MM, Lemieux W, et al. Human mesenchymal stromal cell-secreted lactate induces M2-macrophage differentiation by metabolic reprogramming. *Oncotarget*. 6 avr 2016;7(21):30193-210.
339. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*. 15 mai 2002;99(10):3838-43.
340. Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW-F, Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood*. 1 avr 2005;105(7):2821-7.
341. Plumas J, Chaperot L, Richard M-J, Molens J-P, Bensa J-C, Favrot M-C. Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells. *Leukemia*. sept 2005;19(9):1597-604.
342. Batten P, Sarathchandra P, Antoniow JW, Tay SS, Lowdell MW, Taylor PM, et al. Human mesenchymal stem cells induce T cell anergy and downregulate T cell allo-responses via the TH2 pathway: relevance to tissue engineering human heart valves. *Tissue Eng*. août 2006;12(8):2263-73.
343. Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegría J, Contreras R, Nova-Lamperti E, Tejedor G, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res Ther*. 4 juin 2013;4(3):65.
344. Selmani Z, Naji A, Zidi I, Favier B, Gaiffe E, Obert L, et al. Human Leukocyte Antigen-G5 Secretion by Human Mesenchymal Stem Cells Is Required to Suppress T Lymphocyte and Natural Killer Function and to Induce CD4+CD25highFOXP3+ Regulatory T Cells. *STEM CELLS*. 2008;26(1):212-22.
345. Consentius C, Akyüz L, Schmidt-Lucke JA, Tschöpe C, Pinzur L, Ofir R, et al. Mesenchymal Stromal Cells Prevent Allostimulation In Vivo and Control Checkpoints of Th1 Priming: Migration of Human DC to Lymph Nodes and NK Cell Activation. *STEM CELLS*. 2015;33(10):3087-99.
346. Hoffman AM, Dow SW. Concise Review: Stem Cell Trials Using Companion Animal Disease Models. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2016;34(7):1709-29.
347. Kamekura S, Hoshi K, Shimoaka T, Chung U, Chikuda H, Yamada T, et al. Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 juill 2005;13(7):632-41.

348. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg.* 2 févr 2016;11:19.
349. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Monoiodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum.* sept 1997;40(9):1670-9.
350. van Osch GJ, van der Kraan PM, Blankevoort L, Huiskes R, van den Berg WB. Relation of ligament damage with site specific cartilage loss and osteophyte formation in collagenase induced osteoarthritis in mice. *J Rheumatol.* juill 1996;23(7):1227-32.
351. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K, Barnard A, Huguenin L, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy - a review. *BMC Musculoskelet Disord.* 26 2016;17:230.
352. Bogers SH. Cell-Based Therapies for Joint Disease in Veterinary Medicine: What We Have Learned and What We Need to Know. *Front Vet Sci.* 2018;5:70.
353. Desando G, Giavaresi G, Cavallo C, Bartolotti I, Sartoni F, Aldini NN, et al. Autologous Bone Marrow Concentrate in a Sheep Model of Osteoarthritis: New Perspectives for Cartilage and Meniscus Repair. *Tissue Eng - Part C Methods.* 1 juin 2016;22(6):608-19.
354. Li M, Luo X, Lv X, Liu V, Zhao G, Zhang X, et al. In vivo human adipose-derived mesenchymal stem cell tracking after intra-articular delivery in a rat osteoarthritis model. *Stem Cell Res Ther.* 10 nov 2016;7(1):160.
355. Liu S, Jia Y, Yuan M, Guo W, Huang J, Zhao B, et al. Repair of Osteochondral Defects Using Human Umbilical Cord Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Rabbit Model. *BioMed Res Int.* 2017;2017:8760383.
356. Park Y-B, Song M, Lee C-H, Kim J-A, Ha C-W. Cartilage repair by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells with different hydrogels in a rat model. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* nov 2015;33(11):1580-6.
357. Mak J, Jablonski CL, Leonard CA, Dunn JF, Raharjo E, Matyas JR, et al. Intra-articular injection of synovial mesenchymal stem cells improves cartilage repair in a mouse injury model. *Sci Rep.* 17 mars 2016;6:23076.
358. Marquina M, Collado JA, Pérez-Cruz M, Fernández-Pernas P, Fafián-Labora J, Blanco FJ, et al. Biodistribution and Immunogenicity of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in a Rat Model of Intraarticular Chondrocyte Xenotransplantation. *Front Immunol.* 2017;8:1465.
359. Xing D, Kwong J, Yang Z, Hou Y, Zhang W, Ma B, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells in treating knee osteoarthritis: a systematic review of animal studies. *Osteoarthritis Cartilage.* avr 2018;26(4):445-61.
360. Mahmoud EE, Adachi N, Mawas AS, Deie M, Ochi M. Multiple intra-articular injections of allogeneic bone marrow-derived stem cells potentially improve knee lesions resulting from surgically induced osteoarthritis. *Bone Jt J.* juill 2019;101-B(7):824-31.

361. Cabon Q, Febre M, Gomez N, Cachon T, Pillard P, Carozzo C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Single or Repeated Intra-Articular Injection of Allogeneic Neonatal Mesenchymal Stromal Cells for Managing Pain and Lameness in Moderate to Severe Canine Osteoarthritis Without Anti-inflammatory Pharmacological Support: Pilot Clinical Study. *Front Vet Sci.* 2019;6:10.
362. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3464-74.
363. Toghraie F, Razmkhah M, Gholipour MA, Faghieh Z, Chenari N, Torabi Nezhad S, et al. Scaffold-free adipose-derived stem cells (ASCs) improve experimentally induced osteoarthritis in rabbits. *Arch Iran Med.* août 2012;15(8):495-9.
364. Horie M, Choi H, Lee RH, Reger RL, Ylostalo J, Muneta T, et al. Intra-articular injection of human mesenchymal stem cells (MSCs) promote rat meniscal regeneration by being activated to express Indian hedgehog that enhances expression of type II collagen. *Osteoarthritis Cartilage.* oct 2012;20(10):1197-207.
365. Al Faqeh H, Nor Hamdan BMY, Chen HC, Aminuddin BS, Ruszymah BHI. The potential of intra-articular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model. *Exp Gerontol.* juin 2012;47(6):458-64.
366. Diekman BO, Wu C-L, Louer CR, Furman BD, Huebner JL, Kraus VB, et al. Intra-articular Delivery of Purified Mesenchymal Stem Cells from C57BL/6 or MRL/MpJ Superhealer Mice Prevents Posttraumatic Arthritis. *Cell Transplant.* 1 août 2013;22(8):1395-408.
367. Sato M, Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, Guerrero AR, Watanabe S, et al. Direct transplantation of mesenchymal stem cells into the knee joints of Hartley strain guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 7 févr 2012;14(1):R31.
368. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PloS One.* 2012;7(10):e47559.
369. Peeters CMM, Leijns MJC, Reijman M, van Osch GJVM, Bos PK. Safety of intra-articular cell-therapy with culture-expanded stem cells in humans: a systematic literature review. *Osteoarthritis Cartilage.* oct 2013;21(10):1465-73.
370. Bateman ME, Strong AL, Gimble JM, Bunnell BA. Concise Review: Using Fat to Fight Disease: A Systematic Review of Nonhomologous Adipose-Derived Stromal/Stem Cell Therapies. *Stem Cells Dayt Ohio.* sept 2018;36(9):1311-28.
371. Afizah H, Hui JHP. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis. *J Clin Orthop Trauma.* sept 2016;7(3):177-82.
372. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L, Fazeli R, Moghadasali R, Jahangir S, et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med.* juill 2012;15(7):422-8.
373. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell.* 1 juin 2018;22(6):824-33.

374. Weiss DJ, English K, Krasnodembskaya A, Isaza-Correa JM, Hawthorne IJ, Mahon BP. The Necrobiology of Mesenchymal Stromal Cells Affects Therapeutic Efficacy. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cité 27 août 2019];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01228/full>
375. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci*. 29 août 2017;114(35):9332-6.
376. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697-707.
377. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden N, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 3 juill 2019;
378. VIDAL - Gonarthrose, coxarthrose - Prise en charge [Internet]. [cité 18 août 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1586/gonarthrose_coxarthrose/prise_en_charge/
379. Bian L, Zhai DY, Tous E, Rai R, Mauck RL, Burdick JA. Enhanced MSC chondrogenesis following delivery of TGF- β 3 from alginate microspheres within hyaluronic acid hydrogels in vitro and in vivo. *Biomaterials*. 1 sept 2011;32(27):6425-34.
380. Lolli A, Penolazzi L, Narcisi R, van Osch GJVM, Piva R. Emerging potential of gene silencing approaches targeting anti-chondrogenic factors for cell-based cartilage repair. *Cell Mol Life Sci*. 1 oct 2017;74(19):3451-65.
381. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. The Role of Gene Therapy in Cartilage Repair. *Arch Bone Jt Surg*. mars 2019;7(2):79-90.
382. Ahmed TAE, Hincke MT. Mesenchymal stem cell-based tissue engineering strategies for repair of articular cartilage. *Histol Histopathol*. juin 2014;29(6):669-89.
383. Islam A, Urbarova I, Bruun JA, Martinez-Zubiaurre I. Large-scale secretome analyses unveil the superior immunosuppressive phenotype of umbilical cord stromal cells as compared to other adult mesenchymal stromal cells. *Eur Cell Mater*. 20 2019;37:153-74.
384. McGonagle D, Tan AL, Carey J, Benjamin M. The anatomical basis for a novel classification of osteoarthritis and allied disorders. *J Anat*. mars 2010;216(3):279-91.

Vu, le Président du jury,
Pr Johann CLOUET

Signature ⇨

Vu, le Directeur de thèse,
Dr Claire VINATIER

Signature ⇨

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : BODIC Benoît François Louis

Titre de la thèse :

**Les cellules souches mésenchymateuses pour le traitement de l'arthrose :
Entre ingénierie tissulaire et thérapie cellulaire**

Résumé de la thèse :

La prévalence croissante de l'arthrose, ainsi que son aspect handicapant, font de cette maladie un problème de santé publique. Sa prise en charge thérapeutique, principalement symptomatique, est insuffisante pour prévenir, stopper ou réparer les lésions induites par l'arthrose. Parmi les nouvelles approches thérapeutiques à l'étude l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses (MSC) revêt un caractère prometteur. Suite à l'étude des propriétés des MSC deux stratégies thérapeutiques ont émergé. La première consiste à utiliser les propriétés de différenciation chondrogéniques des MSC, qui associées à une matrice dans une approche d'ingénierie tissulaire, permettent de restaurer le tissu cartilagineux. La seconde repose sur l'utilisation des MSC comme médicament de thérapie cellulaire grâce à leurs propriétés trophiques et immunomodulatrices. Ces deux approches présentent des résultats encourageant in vitro et in vivo, mais peinent à aboutir à la mise sur le marché de produits thérapeutiques. La non séparation de ces approches mise en évidence par une revue de la littérature scientifique est notamment l'un des freins au développement de ces traitements.

MOTS CLÉS :

**ARTHROSE, CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES, INGENIERIE
TISSULAIRE, THERAPIE CELLULAIRE**

JURY

PRÉSIDENT :

**Pr Johann CLOUET, Pharmacien, PU-PH,
Faculté de Pharmacie de Nantes**

ASSESEURS :

**Dr Claire VINATIER, MCU,
Faculté d'Odontologie de Nantes**

**Dr Farida DJOUAD, CR INSERM,
U1183 Montpellier**

**Adresse de l'auteur : 1, Place Alexis Ricordeau – 44000 NANTES
(benoit.bodic@univ-nantes.fr)**