

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE NANTES

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : *Médecine régénératrice*

Par

Benoît BODIC

Amélioration des propriétés anti-arthrosiques des MSC : Développement de nouvelles méthodes

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 24 mars 2021

Unité de recherche : INSERM, UMR1229, RMeS Regenerative Medicine and Skeleton

Rapporteurs avant soutenance :

Patricia Albanese	Professeur des Universités - Université Paris Est Créteil Val de Marne, CNRS Laboratoire Gly-CRRET, Paris, France.
Jérémie Sellam	Professeur des Universités/Praticien Hospitalier – Sorbonne université, INSERM UMRS_938 Centre De Recherche Saint Antoine, Paris, France.

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Patricia Albanese	Professeur des Universités - Université Paris Est Créteil Val de Marne, CNRS Laboratoire Gly-CRRET, Paris, France.
	Jérémie Sellam	Professeur des Universités/Praticien Hospitalier – Sorbonne université, INSERM UMRS_938 Centre De Recherche Saint Antoine, Paris, France.
	David Moulin	Chargé de Recherche – Université de Lorraine, CNRS UMR 7365 IMoPA, Nancy, France.
Dir. de thèse :	Jérôme Guicheux	Directeur de Recherche – Université de Nantes, Inserm U1229 RMeS, Nantes, France.
Co-dir. de thèse :	Farida Djouad	Directeur de Recherche – Université de Montpellier, Inserm U1183 IRMB, Montpellier, France.
Co-encadrant :	Claire Vinatier	Maitre de Conférence Universitaire – Université de Nantes, Inserm U1229 RMeS, Nantes, France.

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIERES	2
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLES	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
GENERALITES	10
I. L'ARTHROSE	10
A. GENERALITES CLINIQUES	11
1. <i>Définition</i>	11
2. <i>Présentation clinique</i>	12
a) Diagnostic de l'arthrose	12
Examen clinique	12
Imagerie	13
Biologie	15
3. <i>Epidémiologie</i>	16
a) Incidence et prévalence	16
b) Impact de l'arthrose	17
Handicap et comorbidités	17
Analyse médico-économique	18
4. <i>Etiologie</i>	18
a) Facteurs de risques non modifiables	18
b) Facteurs de risques modifiables	20
B. PHYSIOPATHOLOGIE	21
1. <i>L'Anatomo-pathologie de l'arthrose</i>	21
a) L'Articulation	21
2. <i>Spécificités tissulaires</i>	23
a) Cartilage et chondrocytes	23
L'évolution pathologique	28
b) Les ménisques	31
L'évolution pathologique	32
c) Os sous-chondral et ostéoblastes/ostéoclastes	33
L'évolution pathologique	34

Le remodelage osseux :	34
Microlésion de la moelle osseuse.....	35
Kystes synoviaux.....	35
d) Tissu synovial et synoviocytes	35
L'évolution pathologique.....	39
e) Ostéophytes.....	41
C. TRAITEMENTS	42
1. <i>Approche non interventionnelle</i>	42
2. <i>Approche pharmacologique</i>	43
3. <i>Approche chirurgicale</i>	45
4. <i>Pistes thérapeutiques</i>	46
II. LES MODELES D'ARTHROSE POUR LA RECHERCHE	47
A. LES MODELES IN VITRO D'ARTHROSE	47
1. <i>Les cellules cibles</i>	47
1. <i>Les méthodes de culture</i>	48
2. <i>L'induction de phénotypes arthrosiques</i>	50
a) Les cytokines inflammatoires.....	50
b) La surstimulation mécanique	53
c) Autres modèles	54
Les produits de dégradation matricielle	54
L'activation de voies de signalisation spécifiques.....	54
3. <i>Les limites de l'approche vitro</i>	55
B. LES MODELES IN VIVO D'ARTHROSE	56
1. <i>Les animaux utilisés</i>	56
2. <i>Les méthodes d'induction de l'arthrose</i>	59
a) Les modèles spontanés	60
b) Les modèles transgéniques	61
c) Les modèles chirurgicaux	62
d) Les modèles par induction chimique.....	64
e) Les modèles non invasifs.....	65
3. <i>Les limites des modèles in vivo d'arthrose</i>	66
Différences entre les réponses immunitaires chez l'homme et la souris	67
C. UN NOUVEAU MODELE POUR L'ARTHROSE : LA SOURIS HUMANISEE	69
1. <i>La génération de lignées de souris hôtes pour la greffe de cellules humaines</i>	69
2. <i>Les différentes méthodes d'humanisation</i>	71
3. <i>Les limites du modèle NSG Hu-SRC-SCID et développement récents des modèles de souris humanisées</i> 73	
4. <i>Le potentiel des modèles de souris humanisées pour l'arthrose</i>	74
III. LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES POUR TRAITER L'ARTHROSE	75

A.	CARACTERISATION DES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES	76
B.	LES SOURCES DE CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES POUR LA RECHERCHE ET LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE	76
1.	<i>Greffe autologue ou cellules allogéniques</i>	77
2.	<i>Les tissus sources</i>	78
	Concentré de moelle osseuse (BMAC) et Fraction stromale vasculaire (SVF)	79
C.	PROPRIETES D'INTERET THERAPEUTIQUE.....	80
1.	<i>Propriétés de différenciation</i>	80
a)	Différenciation ostéogénique.....	80
b)	Différenciation chondrogénique	80
c)	Différenciation adipogénique.....	81
d)	Différenciation dans les autres lignages.....	81
2.	<i>Propriétés immunomodulatrices</i>	82
a)	Propriétés immunosuppressives	82
	Echappement immun	82
	Rôle des cellules souches mésenchymateuses sur les macrophages	82
	Rôle des cellules souches mésenchymateuses sur les lymphocytes B.....	84
	Rôle des cellules souches mésenchymateuses sur les cellules T	85
	Interaction des cellules souches mésenchymateuses avec les autres cellules immunes	86
b)	Polarisation	86
3.	<i>Propriétés thérapeutiques des MSC dans l'arthrose</i>	87
a)	Rôle de protection.....	88
	Propriétés anti-fibrotiques	88
	Propriétés anti-apoptotiques.....	88
	Propriétés anti-sénescentes	89
	Propriétés anti-inflammatoires.....	89
b)	Rôle de support à la croissance du tissu	89
	Propriétés pro-prolifératives	90
	Propriétés de soutien au phénotype chondrocytaire	90
	Propriétés de chemo-attraction	90
D.	EVIDENCE DE L'EFFICACITES THERAPEUTIQUE DES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES POUR TRAITER L'ARTHROSE	91
1.	<i>Évidences précliniques de l'intérêt des MSC pour traiter l'arthrose</i>	91
a)	Sécurité d'utilisation	91
b)	Efficacité thérapeutique.....	92
2.	<i>Évidences cliniques de l'intérêt des MSC pour traiter l'arthrose</i>	92
E.	LES LIMITES DE LA THERAPIE CELLULAIRE A BASE DE MSC.....	94
1.	<i>Limites liées aux mécanismes non encore élucidés</i>	94
2.	<i>Limites liées au processus de production des MSC</i>	94
3.	<i>Limites liées à la mortalité des MSC suite à leur administration</i>	95

4. Limites liées aux protocoles expérimentaux des études précliniques et cliniques	96
--	----

IV. LE RECEPTEUR NUCLEAIRE PPARB/Δ POUR AMELIORER LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES.....	97
A. LE RECEPTEUR NUCLEAIRE PPARB/Δ	99
1. <i>La découverte des récepteurs PPARs</i>	99
2. <i>Propriétés moléculaires du récepteur nucléaire PPARβ/δ</i>	99
a) Le gène PPARD	99
b) Le profil d'expression du récepteur nucléaire PPARβ/δ.....	100
c) La protéine PPARβ/δ	100
d) Les interactions du récepteur nucléaire PPARβ/δ.....	102
e) Les ligands du récepteur nucléaire PPARβ/δ.....	104
f) Les modifications post-traductionnels du récepteur nucléaire PPARβ/δ.....	105
1. <i>Les fonctions du récepteur nucléaire PPARβ/δ</i>	105
a) Le métabolisme et l'homéostasie énergétique	105
b) Le fonctionnement cellulaire	106
Différenciation cellulaire	106
Survie cellulaire.....	107
Prolifération cellulaire	107
c) La modulation de l'inflammation	108
B. LE RECEPTEUR NUCLEAIRE PPARB/Δ POUR AMELIORER LES PROPRIETES DES ANTI-ARTHROSIQUES DES MSC..	109
1. <i>L'activation du récepteur nucléaire PPARβ/δ</i>	109
2. <i>L'inhibition du récepteur nucléaire PPARβ/δ</i>	109
V. DEVELOPPEMENT D'UN MODELE HUMANISES D'ARTHROSE	111
A. INTRODUCTION	111
B. ARTICLE 1 DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF A HUMANIZED MOUSE MODEL OF OSTEOARTHRITIS.	111
C. CONCLUSION	111
VI. AMELIORATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DES	111
A. INTRODUCTION	111
B. ARTICLE 2 EN PREPARATION.....	111
C. CONCLUSION	111
VII. DISCUSSION CONCLUSION	112
VIII. REFERENCES.....	113

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ATLAS RADIOGRAPHIQUE DE KELLGREN-LAWRENCE.	13
FIGURE 2 : ILLUSTRATION DES POSSIBILITES DIAGNOSTIC APORTEES PAR L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE.	14
FIGURE 3 : VARIATION DE L'INCIDENCE DE L'ARTHROSE EN FONCTION DE L'AGE, DU SEXE ET DE LA LOCALISATION DE L'ARTHROSE	16
FIGURE 4 : REPARTITION DES CHARGES IMPUTABLES A L'ARTHROSE	18
FIGURE 5 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE DIARTHROSE ET DES DIFFERENTS ELEMENTS PARTICIPANT A L'ARTICULATION.	21
FIGURE 6 : COMPOSITION DE LA MEC DU CARTILAGE ARTICULAIRE.	24
FIGURE 7 : ORGANISATION TISSULAIRE DU CARTILAGE.	26
FIGURE 8 ORGANISATION MOLECULAIRE DE LA MEC CARTILAGINEUSE DANS LE CARTILAGE NORMAL.	26
FIGURE 9 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTS STADES CLINIQUE DE L'ARTHROSE (ICRS)	29
FIGURE 10 : REPRESENTATIONS SCHEMATIQUES DES MENISQUES.	31
FIGURE 11 : ORGANISATION SPATIALE DE L'OS SOUS-CHONDRAL.	33
FIGURE 12 : STRUCTURE DE LA CAPSULE ARTICULAIRE.	36
FIGURE 13 : COUPE HISTOLOGIQUE DE LA MEMBRANE SYNOVIALE.	38
FIGURE 14 : ILLUSTRATION HISTOLOGIQUE DES DIFFERENTS TYPES DE SUBINTIMA.	38
FIGURE 15 : ROLE DU TISSU SYNOVIAL DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE ARTHROSIQUE.	40
FIGURE 16 : REPRESENTATION SCHEMATIQUES DES STRATEGIES DE RECHERCHES POUR LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE	46
FIGURE 17 VOIES DE SIGNALISATIONS ACTIVEES DANS LES MODELES IN VITRO D'ARTHROSE..	50
FIGURE 18 CLASSIFICATION DES MODELES D'ARTHROSE BASEE SUR LES ETIOLOGIES ETUDIEES CHEZ L'HOMME	59
FIGURE 19 : SCHEMA DES DIFFERENTS CIBLES LIGAMENTAIRES ET MENISCALE DES MODELES CHIRURGICAUX D'ARTHROSE.	62
FIGURE 20 : VOIE D'APPROCHE POUR LA TRANSPLANTATION D'UN SYSTEME IMMUNITAIRE HUMAIN CHEZ LA SOURIS IMMUNODEFICIENTE	71
FIGURE 18 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA MULTIPOTENCE DES MSC	75
FIGURE 19 : MECANISMES D'ACTIONS DES MSC VIS-A-VIS DES MACROPHAGES.	83
FIGURE 20 : PROPRIETES PARACRINES IMMUNOMODULATRICES DES MSC.	84
FIGURE 21 : PROPRIETES PARACRINES PRO-REGENERATIVES DES MSC.	88
FIGURE 25 : STRUCTURE, EN DOMAINE, DES RECEPTEURS NUCLEAIRES	102
FIGURE 26 : MECANISMES INDIRECTS DE MODULATRION DE L'ACTIVITE DE TRANSCRIPTIONS PAR PPARB/ Δ	103

LISTE DES TABLES

TABLEAU 1 : FACTEURS DE RISQUES NON MODIFIABLES DE L'ARTHROSE.	19
TABLEAU 2 : FACTEURS DE RISQUES MODIFIABLES DE L'ARTHROSE	20
TABLEAU 3 : LES MOYENS THERAPEUTIQUES CHIRURGICAUX POUR L'ARTHROSE	45
TABLEAU 4 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIFFERENTES METHODES DE CULTURE UTILISEES DANS LES MODELES IN VITRO D'ARTHROSE	49
TABLEAU 5 : CONCENTRATION EN IL-1B ET TNFA DANS LE LIQUIDE SYNOVIAL ARTHROSIQUE IN VIVO.	52
TABLEAU 6 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES PETITS MODELES ANIMAUX POUR L'ARTHROSE	57
TABLEAU 7 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES GRANDS MODELES ANIMAUX POUR L'ARTHROSE	58
TABLEAU 6 : LES CRITERES MINIMUM PERMETTANT DE CARACTERISER LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES	76
TABLEAU 5 : LES DIFFERENTES SOURCES DE MSC POUR LE TRAITEMENT DE L'ARTHROSE	78
TABLEAU 10 : LES VARIANTS ARN ET LES ISOFORMES DE PPARB/ Δ	101

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

GENERALITES

I. L'ARTHROSE

L'arthrose a longtemps été considérée comme une fatalité associée au vieillissement. Décrite depuis le XVIIIème siècle (1), la maladie arthrosique se caractérise de façon clinique par des douleurs au niveau des articulations touchées et une perte de leur fonction articulaire. Ces symptômes sont source de souffrance et limitent l'utilisation de ces articulations, faisant de l'arthrose une maladie handicapante pour les patients.

Dans un premier temps, l'arthrose était perçue comme une pathologie dégénérative touchant uniquement le tissu cartilagineux articulaire, avant d'évoluer vers une vision plus large impliquant l'ensemble des tissus composant l'articulation. Certaines des manifestations physiopathologiques de l'arthrose se répercutant même de façon systémique. Les recherches récentes tendent à décrire non pas une arthrose mais des arthroses. L'arthrose pouvant alors être considérée comme un ensemble d'affections dégénératives articulaires (2).

L'initiation de l'arthrose est souvent asymptomatique (3). Le diagnostic de la maladie, qui résulte d'une progression avancée des différentes atteintes tissulaires, est donc souvent tardif. L'ensemble des troubles présentés culmine alors en une présentation pathologique arborant des caractères biologiques et cliniques communs, ne reflétant pas les diverses origines possibles de l'atteinte (2).

Malgré une description ancienne de la maladie, l'arsenal thérapeutique à disposition des praticiens reste très insatisfaisant. L'étude des causes et mécanismes de l'initiation et de la progression de l'arthrose est donc primordiale pour permettre l'émergence d'outils thérapeutiques permettant de soulager les patients.

A. Généralités cliniques

1. Définition

L'Osteoarthritis Research Society International (OARSI) a donné pour l'arthrose la définition générale suivante :

« 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, initié par des micro et macro-lésions qui activent 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. »

Cette définition, bio-mécanistique, se veut générale pour englober les différentes présentations de l'arthrose, et de ce fait ne prend pas en compte la possibilité de l'arthrose comme un ensemble d'affections dégénératives articulaires. Elle décrit certains mécanismes physiopathologiques communs aux différents phénotypes arthrosiques suite à l'évolution de la maladie. Toutefois, elle n'évoque pas les critères qui permettent à l'heure actuelle de poser le diagnostic (symptômes de l'arthrose : douleur « mécanique » et gêne fonctionnelle ; critères différenciant), ce qui la rend inadaptée à la clinique. En se voulant générale elle écarte également toute différence de présentation et donc de classification, pourtant nécessaire à l'épidémiologie.

Cette définition se retrouve donc utile pour décrire l'arthrose dans sa vision la plus large, d'autres définitions plus précises étant utilisées, de fait, pour les divers usages liés à la prise en charge des patients, à l'analyse de l'impact de cette maladie sur la société ou pour l'étude des mécanismes et la recherche de nouvelles thérapies.

2. Présentation clinique

a) *Diagnostic de l'arthrose*

Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, la symptomatologie de l'arthrose repose sur deux grands paramètres qui poussent le patient à la consultation : une douleur au niveau articulaire, dite « mécanique » car déclenchée et aggravée par le mouvement, et une gêne fonctionnelle de l'articulation atteinte, qualifiée de « raideur ».

Examen clinique

L'examen clinique repose sur l'interrogatoire (anamnèse) et l'auscultation du patient. L'objectif de l'examen clinique est d'écarter, via le diagnostic différentiel, les diverses affections articulaires, autres que l'arthrose, nécessitant des prises en charges spécifiques différentes. Les autres affections articulaires chroniques sont : les arthrites (atteintes inflammatoire rhumatismales), qu'elles soient infectieuses, auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique), dues à la réaction du système immunitaire vis-à-vis de divers dépôts cristallins (goutte, arthrite à pyrophosphate de calcium), ou suite à des lésions cancéreuses (souvent secondaires et métastatiques).

La définition clinique de l'arthrose nécessite invariablement la présence de douleurs articulaires, en plus d'autres caractéristiques (5). La douleur est associée au mouvement et généralement calmée par le repos. Elle est chronique et se caractérise aussi par des phases de poussées douloureuses entrecoupées de phases de rémissions. L'articulation arthrosique est en principe non inflammatoire (ni rouge, ni chaude). Les principaux autres signes cliniques de l'arthrose, définis par l'American College of Rheumatology (ACR), sont la raideur articulaire après une période d'inactivité, elle se résout en quelques minutes (habituellement moins de 30 minutes), la limitation/réduction des amplitudes articulaires, l'augmentation de volume articulaire (os, épanchement), ou les déformations associées au remodelage osseux. Ceux-ci ont été déclinés pour la hanche (6), le genou (7) et la main (8).

L'examen clinique doit également apprécier les facteurs de risques associés à l'initiation et à la progression de l'arthrose, afin d'orienter la prise en charge. La progression de l'arthrose est suivie à l'aide d'indices validés évaluant le retentissement de la maladie sur le patient. On peut citer l'échelle visuelle numérique d'évaluation de la douleur (EVA : échelle visuelle analogique), les indices algo-fonctionnel de Lequesne (9) ou de WOMAC (10), les indices HAQ ou OAKHQOL de qualité de vie (11,12).

Imagerie

Lorsque l'arthrose est débutante, ou que le site touché ne dispose pas de critères diagnostics standardisés, ou encore lorsque l'élimination d'autres affections rhumatologiques n'a pas été possible sur la base du seul examen clinique, l'imagerie médicale peut être utilisée pour confirmer ou affiner le diagnostic d'arthrose.

La technique de référence pour explorer les lésions arthrosiques est la radiographie. Différentes méthodes permettent d'évaluer l'atteinte arthrosique à l'aide de ces données d'imagerie (13). La méthode de référence repose sur l'atlas radiographique de Kellgren-Lawrence (K/L) (14) (figure 1). Cette méthode permettant de définir l'arthrose radiographique est utilisée en épidémiologie.

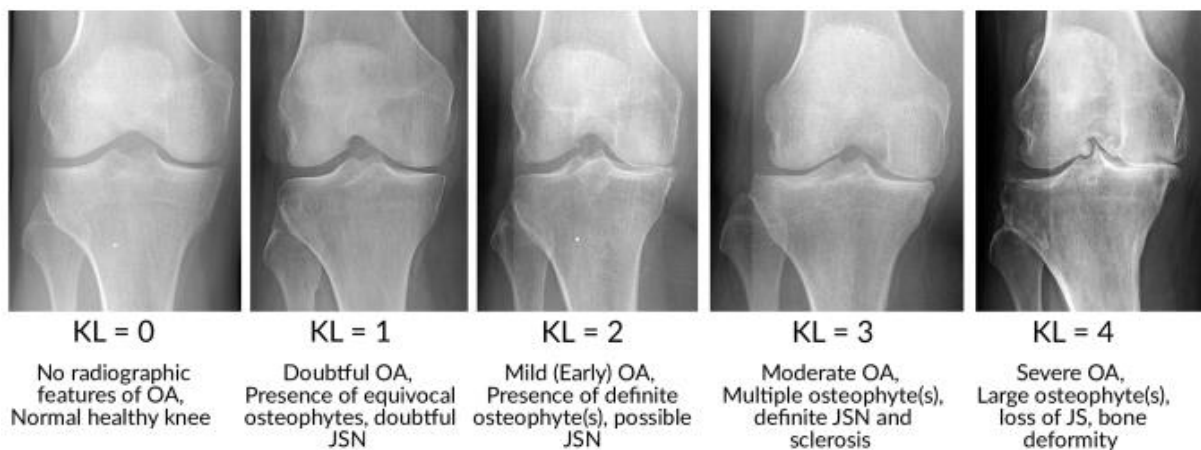


Figure 1 : Atlas radiographique de Kellgren-Lawrence. KL supérieur ou égale à 2 permet de définir une arthrose radiographique. KL : Kellgren-Lawrence, OA : osteoarthritis, JSN : joint space narrowing, JS : joint space. Illustration tirée de Bayramoglu, et al. (15)

L'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont deux autres techniques d'imagerie à disposition des praticiens (figure 2). Ces techniques sont utilisées en seconde intention et permettent notamment d'analyser les tissus non minéralisés de l'articulation.

L'échographie articulaire est très utilisée pour évaluer l'inflammation articulaire et diagnostiquer les atteintes rhumatismales inflammatoires. Elle permet également l'évaluation des petites articulations périphériques dans l'arthrose digitale. L'échographie se révèle alors plus sensible que la radiographie pour détecter des ostéophytes ou des érosions. Elle permet de visualiser des signes d'inflammation (épaississement synovial, néo-vascularisation et augmentation du débit sanguin, épanchement) (16), corrélés aux symptômes douloureux dans cette présentation de l'arthrose (17).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique qui permet d'évaluer l'ensemble des composants de l'articulation (cartilage, ménisques, ligaments, lésions de la moelle osseuse, etc.). Plusieurs études comparant l'IRM à la radiographie conventionnelle ont montré que l'IRM est plus sensible dans la détection des érosions et des ostéophytes (18), et pour l'analyse des stades précoces d'arthrose.

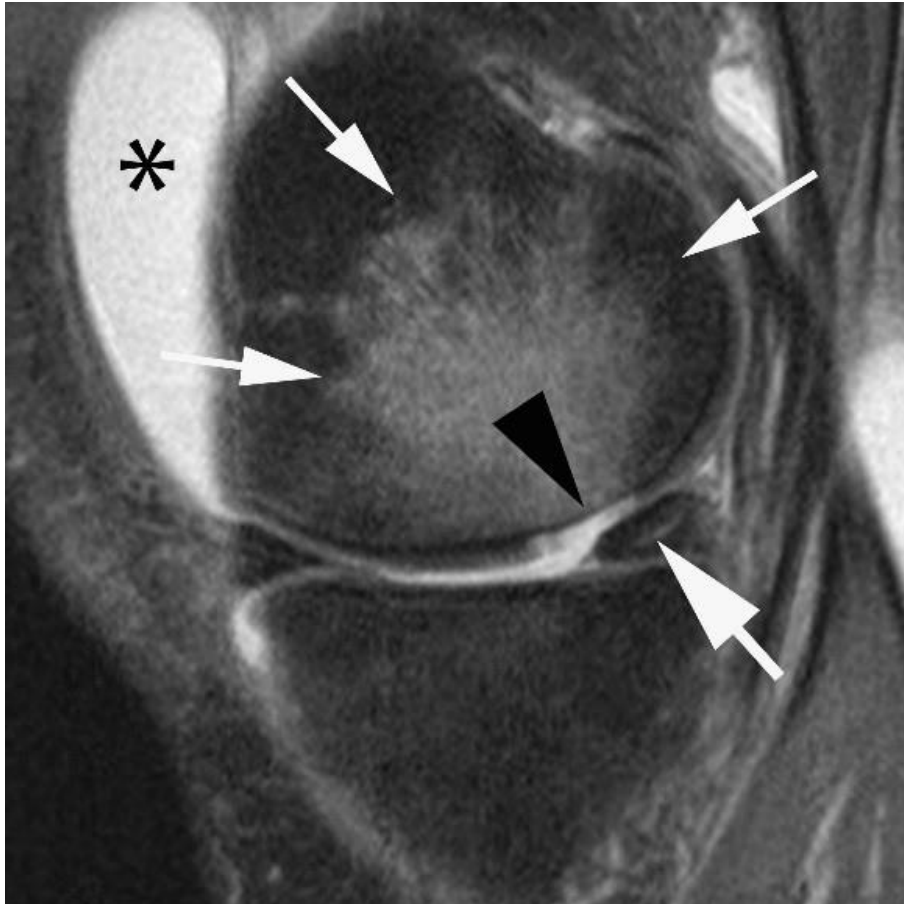


Figure 2 : Illustration des possibilités diagnostiques apportées par l'imagerie par résonance magnétique. En plus de la lésion cartilagineuse (pointe noire), l'atteinte d'autres tissus articulaires peut être mise en évidence : déchirure méniscale (large flèche), inflammation synoviale (astérisque), lésions de la moelle osseuse (petites flèches). Ces différentes manifestations ont été associées à un risque accru de progression de l'arthrose, particulièrement dans les phases précoces. Illustration tirée de Roemer et al. 2015 (19)

Il existe parfois une dissociation entre les images et les observations cliniques. Certains patients atteints d'arthrose douloureuse précoce peuvent être exempts de changements visibles par imagerie et, inversement, certains patients présentant des atteintes sévères à l'imagerie peuvent être entièrement asymptomatiques (près de 50% des arthroses radiologiques seraient silencieuses) (20). Plus que la sévérité des lésions à un moment donné, c'est l'évolution de ces lésions qui donne le plus d'information prédictive. La progression de l'arthrose étant un phénomène relativement lent, seul un suivi sur plusieurs années permet d'être discriminant.

Biologie

La biologie pourrait également aider au diagnostic et au monitoring de l'arthrose. L'usage de biomarqueurs est utile dans de nombreuses pathologies pour la classification des patients, la prise en charge thérapeutique ou encore le développement de nouvelles thérapies. La recherche de biomarqueurs associés à l'arthrose est un domaine de recherche en plein essor qui conduit à de nombreuses publications scientifiques (21). La détection de ces biomarqueurs se fait au sein de fluides biologiques (sang, urine ou liquide synovial). Le prélèvement de ces fluides peut être demandé à visée de recherche. Toutefois, en raison d'un manque de validation, ces examens ne sont actuellement pas utilisables en clinique (22).

Les prélèvements de sang ou des urines, actes peu invasifs, sont privilégiés pour l'étude des biomarqueurs. Le prélèvement du liquide synovial, par ponction intra-articulaire, est en revanche un acte plus invasif. Toutefois, les biomarqueurs retrouvés dans ce fluide biologique reflètent mieux les modifications locales associées à l'arthrose. La plupart des biomarqueurs de l'arthrose sont associés aux modifications de la matrice extracellulaire (MEC) cartilagineuse (23) :

- Marqueurs de la dégradation de la MEC cartilagineuse : marqueurs de dégradation du collagène de type II (CTX-II, Coll2-1, C2C, C2M, Coll2-1NO2), la production de cartilage oligomeric matrix protein (COMP), marqueurs de dégradation de l'aggrécane (ARGS, TEGE, FFGV), marqueurs de dégradation de la fibuline-3 (Fib3-1, Fib3-2, Fib3-3), etc.
- Marqueurs de la synthèse de nouveaux composants de la MEC cartilagineuse : PIIANP, PIIBNP, CPII, CS846, et de nombreux autres

En raison de la prise en compte de plus en plus importante de l'inflammation dans la physiopathologie de l'arthrose, la recherche des biomarqueurs associés à cette inflammation a également fortement augmenté. L'identification de ces biomarqueurs pourrait permettre d'identifier différents sous-types d'arthroses et ainsi d'adapter leur prise en charge. Parmi les biomarqueurs associés à l'inflammation on peut citer : le dosage de la CRP et de diverses cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-6, and IL-1 β) (22). La concentration de ces biomarqueurs est faible chez les patients arthrosiques comparé aux autres pathologies rhumatismales inflammatoires (24). En effet, elle est de l'ordre du pico-gramme, ce qui rend relativement complexe la détection de leur fluctuation dans les fluides biologiques.

3. Epidémiologie

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

L'épidémiologie nécessite une méthode de classification précise pour permettre l'agrégation des données et leur analyse. L'arthrose, par sa diversité de présentation, complique cette classification. Pour étudier l'épidémiologie de l'arthrose, 3 méthodes sont actuellement utilisées : (i) l'arthrose auto-rapportée, utilisant le score KOOS pour déterminer l'atteinte, (ii) l'arthrose symptomatique, utilisant le score ICRS, Outerbridge ou déterminée par IRM et (iii) l'arthrose radiographique, déterminée sur la base du score Kellgren-Lawrence.

En 2005, la société française de rhumatologie (<https://sfr.larhumatologie.fr>) a estimé que sur 100 personnes de plus de 65 ans, 60 présentaient des lésions anatomiques. Parmi ces 60 personnes, 30 présentaient des lésions visibles en radiographie (arthrose « radiographique »). 15 de ces dernières présentaient des symptômes de l'arthrose (arthrose « auto-rapportée ») et seulement 5 consultaient en raison de ces douleurs et de la gêne fonctionnelle liée à l'arthrose (arthrose « symptomatique » ou « clinique »).

a) Incidence et prévalence

Selon la méthode épidémiologique utilisée, la détection de l'arthrose sera plus ou moins précoce (20). Cela influence particulièrement les données d'incidence de l'arthrose qui, de plus, sont relativement peu nombreuses. Cependant, une tendance se dégage et montre que l'incidence de l'arthrose augmente avec l'âge et varie en fonction des articulations touchées (figure 3) (25).

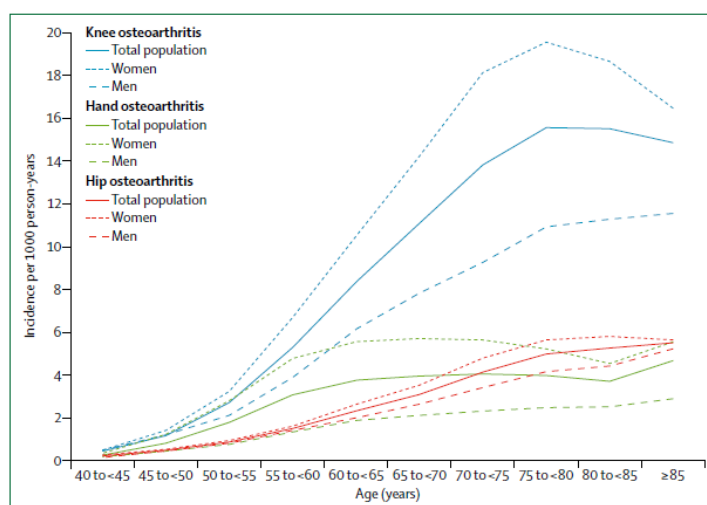


Figure 3 :Variation de l'incidence de l'arthrose en fonction de l'âge, du sexe et de la localisation de l'arthrose : gonarthrose (bleu), arthrose digitale (vert), coxarthrose (rouge) (tirée de Hunter et Bierma-Zeinstra Lancet (2019)(26)).

La prévalence de l'arthrose suit la même tendance. Elle est estimée à 43,3% de la population de plus de 50 ans (tous sexes confondus) pour la main, 23,9% pour le genou et 10,9% pour la hanche (20). Si l'on regarde au niveau de la population générale, l'arthrose toucherait près de 20% de la population dans les pays industrialisés (17% en France, selon la Société Française de Rhumatologie) (27). Ces données font de l'arthrose la plus fréquente des pathologies rhumatismales.

Dans le contexte de vieillissement de la population, on observe une augmentation de l'incidence, et donc de la prévalence, depuis les années 1990 (28). La prévalence de l'arthrose pourrait atteindre 29.5% de la population en 2030 (26).

b) Impact de l'arthrose

Handicap et comorbidités

L'arthrose, dont certaines caractéristiques peuvent être la cause de handicap (douleurs, limitations fonctionnelles, risques de chute, retentissement sur l'aptitude au travail, etc.) à un retentissement important sur la qualité de vie des patients. Selon l'étude «Global Burden of Disease Study» l'arthrose était classée comme la 12^{ième} cause de réduction de l'espérance de vie sans incapacité (EVSI), en 2016 (29). L'impact de l'arthrose sur ce paramètre épidémiologique est en augmentation depuis les années 1990 (28).

L'arthrose est également associée à un risque accru de survenue de comorbidités chez les patients arthrosiques (prévalence : 67% (95%CI: 57%-74%)), comparé aux patients non arthrosiques (prévalence : 56% (95%CI: 44%-68%)) (30). Les comorbidités les plus associées à l'arthrose sont l'infarctus (Prevalence Ratio (PR) 2.61 ; 95%CI : 2.13-3.21), l'ulcère gastro-intestinal (PR 2.36 ; 95%CI : 1.71-3.27) et le syndrome métabolique (PR 1.94 ; 95%CI 1.21-3.12) (30). Ce risque accru de survenue de comorbidités est associé à un taux de mortalité majoré (ratio standardisé de mortalité (SMR) : 1,55 ; 95%CI : 1,41-1,70) (31). Il semblerait que cette surmortalité soit essentiellement liée à la sédentarité et au handicap. En effet, les patients ayant un handicap sont plus susceptibles de souffrir d'un événement cardiovasculaire que les sujets sans handicap (32). Cette augmentation du risque de mortalité est particulièrement importante lorsque l'arthrose est associée aux pathologies cardiovasculaires (SMR : 1,71) et aux démences (SMR : 1,99) (31).

Le retentissement de l'arthrose s'étend également au-delà de l'invalidité avec d'autres problèmes tels que les troubles du sommeil, la dépression (avec idées suicidaires associées), et la douleur neuropathique (33).

Analyse médico-économique

L'arthrose se traduit par de multiples arrêts maladies, des pertes de revenus et des coûts médicaux élevés (chirurgie, rééducation, soins hospitaliers). En 2002, les coûts directs de l'arthrose ont été estimés à 1,6 milliards d'euros par an en France (soit 1,7% des dépenses de l'Assurance Maladie) (34,35). En 2004, ils ont été estimés à 22,6 milliards de dollars aux États-Unis (34,35). Comme le montre le diagramme de répartition de ces coûts (figure 4), tiré de Hunter et al. Nat Rev Rheumatol (2014) (36), la prise en charge hospitalière représente le poste de dépense le plus important de la prise en charge de l'arthrose.

Le coût indirect de l'arthrose, lié à la perte d'activité économique des patients, est lui estimé à environ de 10 milliards de dollars par an aux États-Unis (2010) (37) (figure 4).

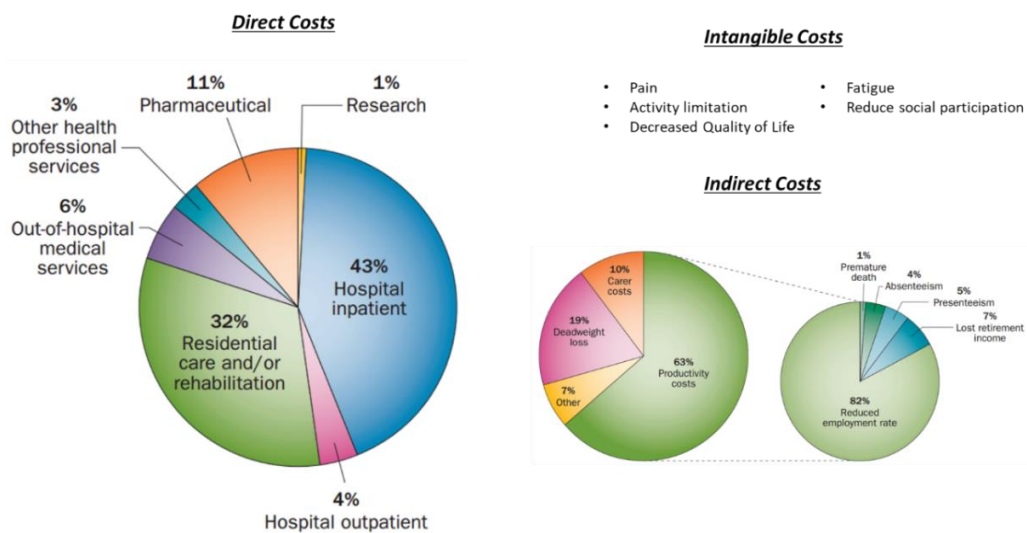


Figure 4 : Répartition des charges imputables à l'arthrose (modifié d'après Hunter et al. Nat Rev Rheumatol (2014) (36)).

4. Etiologie

Comme nous l'avons évoqué, l'arthrose n'est pas une maladie unique, mais un ensemble d'affections dégénératives touchant les articulations. Cette définition est le résultat de l'étude de l'étiologie de cette maladie. De nombreux facteurs de risques de développement et de progression de l'arthrose ont été identifiés. Ces facteurs de risques peuvent être divisés en facteurs non modifiables (table 1) et modifiables (table 2).

a) Facteurs de risques non modifiables

Le vieillissement, le sexe, la présence de diverses variations génétiques ou certains facteurs anatomiques, innés ou acquis, sont associés à un risque accru de développer de l'arthrose. Les mécanismes exacts impliqués n'étant pas tous élucidés, ces facteurs de risques sont considérés comme non modifiables dans l'état actuel des connaissances.

Tableau 1 : Facteurs de risques non modifiables de l'arthrose.

Abréviations : SR : sex ratio, OR : odd ratio, HR : Hasard ratio

Facteurs de risques non modifiables			
Age (vieillesse)	<ul style="list-style-type: none"> Principal facteur de risque Incidence et prévalence augmentent avec l'âge 	Prévalence (38) : <ul style="list-style-type: none"> 3% avant 45 ans 65% à partir de 65 ans 85% chez les plus de 70 ans 	
Sexe	<ul style="list-style-type: none"> Après la ménopause, les femmes sont plus sujettes à l'arthrose (39). Le sexe ratio (SR) varie en fonction des articulations (25). Causes non élucidées (40,41) 	SR (gonarthrose) (42) : <ul style="list-style-type: none"> 1,68 (95% CI 1,37-2,07, I=72,5) 	
Génétique	<ul style="list-style-type: none"> Nombreux facteurs génétiques associés à l'arthrose : <i>COG5, DUS4L, COL6A4P1, HLA QB1, BTNL2, TP63, FTO, GLT8D1, MCF2L, SUPT3H, SMAD3, COMP, CHADL, GDF5, DOTIL, ASTN2, NCOA3, CHST1 1, KLHL42 PTHLH, FILIP1, SNP6, ALDH12, etc.</i> (40). Aucun facteur responsable à lui seul de l'arthrose, effet multigénique (43). 	Hérédité impliquée dans (43) : <ul style="list-style-type: none"> 40% des cas de gonarthrose 60% des cas d'arthrose digitale et de coxarthrose. 	
Facteurs anatomiques	Déformations anatomiques	<ul style="list-style-type: none"> Inné ou acquise : valgus, varus, inégalités de longueurs, dysplasies des membres inférieurs (44,45) Effet sur la répartition des charges au niveau des articulations 	Inégalité de longueur de 1cm (gonarthrose) OR : 1.9 (95%CI 1,5-2.4) (45)
	Antécédents traumatiques	<ul style="list-style-type: none"> Dans ou à proximité des articulations Fracture, entorses, rupture ligamentaire, atteinte méniscale (46) 	Rupture du ligament croisé antérieur (OR= 2,83 (95%CI 1,91-4,19 I=89,1) (47,48) Atteintes méniscales (OR= 14,0 (95%CI 3,5-121,2) (47,48)
	Arthrose préexistante	<ul style="list-style-type: none"> Part systémique de la physiopathologie arthrosique. 	Risque de gonarthrose si coxarthrose HR= 1,15 (99%CI 1.08-1.23) (25) Risque de coxarthrose si gonarthrose HR= 1.35 (99%CI 1,28-1,43) (25) Risque de gonarthrose si arthrose digitale HR=1,20 (99%CI 1,14-1,26) (25) Risque de coxarthrose si arthrose digitale HR= 1,23 (99%CI 1,13-1,34) (25)

b) 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.

Tableau 2 : Facteurs de risques modifiables de l'arthrose
Abréviations : OR : odd ratio

Facteurs non modifiables			
Syndrome métabolique	Surpoids/ Obésité	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur de risque important et bien établi • Influence allant au-delà de la sur-sollicitation mécanique des articulations (arthrose digitale) 	Surpoids : OR : 1,98 95%CI 1,57-2,20, I=98,8 obésité : OR : 2,66 95%CI 2,15-3,28, I=98,7 (47)
	Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur de risque connu des pathologies cardio-vasculaire • Mécanismes impliqués dans l'arthrose inconnus 	OR : 2,83 95%CI 1,91-4,19, I=89,1 (49).
	Hyperglycémie	<ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 	OR=1.46 (95%CI 1.08-1.96) (50).
Activité physique	<ul style="list-style-type: none"> • Effet délétère de la sédentarité • Effet délétère de l'activité physique intense • Rôle protecteur de l'activité physique thérapeutique (51) 	Activité physique modérée (course à pied) : OR=0.6 (95%CI 0.49-0.73) (52) Activité physique importante : OR= 1.34 (95%CI 0.97-1.86) (52)	
Posture	<ul style="list-style-type: none"> • La position assise ou accroupie, prolongée ou répétée entraîne de la gonarthrose (53) • Le port de charge lourde et la station debout entraînent de la coxarthrose (53) • Les activités requérant de la dextérité manuelle entraînent de l'arthrose digitale (54). 	Position accroupie >120min/jour OR : 1.7 (95%CI 0.8–3.5) (53)	

B. Physiopathologie

L'arthrose est donc un ensemble d'affections dégénératives dont la physiopathologie s'exprime, principalement, au niveau des tissus articulaires.

1. L'Anatomo-pathologie de l'arthrose

a) L'Articulation

L'arthrose affecte préférentiellement les articulations de l'épaule (omarthrose), de la hanche (coxarthrose), du genou (gonarthrose), les articulations métacarpo-phalangiennes du pouce (rhizarthrose), articulations inter-phalangiennes proximales et distales (arthrose digitale) ou des parties cervicales et lombaires de la colonne vertébrale (spondylarthrose) (55). Ces articulations étant toutes des diarthroses, aussi appelées articulations synoviales, nous décrirons uniquement l'anatomie de ce type d'articulations.

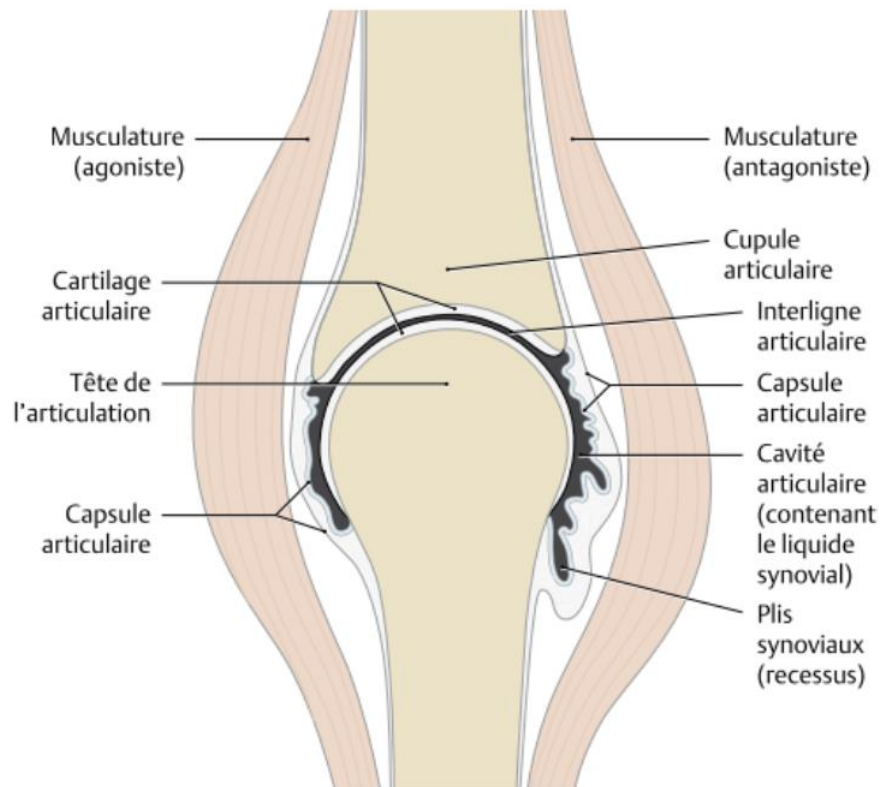


Figure 5 : Représentation schématique d'une diarthrose et des différents éléments participant à l'articulation. A. Structure d'une articulation synoviale. B. Structures intra-articulaires servant de moyens d'union à l'articulation (Figure tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (55)).

L'articulation synoviale est caractérisée par la présence d'une cavité articulaire. Ce type d'articulation s'organise autour de deux pièces osseuses situées en regard l'une de l'autre. La surface articulaire de ces deux pièces osseuses, de forme variable, est recouverte de cartilage articulaire. Le cartilage articulaire, permettant la distribution des forces de compression et de cisaillement au sein de l'articulation, assure la transmission des forces mécaniques d'une pièce osseuse à l'autre, ainsi que le déplacement de l'une par rapport à l'autre. Parfois, les éléments intra-articulaires tels que les ménisques, les disques articulaires ou le labrum, permettent d'améliorer la congruence articulaire et d'accroître les surfaces de transmission des forces.

La capsule articulaire encadre cette jonction entre les pièces osseuses et définit dans l'espace la cavité articulaire. La capsule articulaire peut présenter des surfaces d'expansion de formes variables : des bourrelets (plis alaires), des plis (plis synoviaux) et des villosités (villosités synoviales). Ces surfaces d'expansion de la capsule créent des replis dans la cavité articulaire qui sont appelés récessus articulaires. L'espace de la cavité articulaire situé entre les surfaces cartilagineuses est appelé interligne articulaire. Sa mesure, à l'aide de technique d'imagerie, est utile au diagnostic et au suivi de l'arthrose. Au sein de la cavité articulaire, les tissus baignent dans le liquide synovial (ou synovie). Le fluide synovial a une fonction de lubrification et de nutrition des tissus non vascularisés de l'articulation (notamment les zones superficielles du cartilage). Ce fluide est produit par la séreuse située sur la face intra-articulaire de la capsule, la membrane synoviale.

A l'extérieur de la capsule articulaire, plusieurs tissus de soutien participent à la stabilisation et à l'activité fonctionnelle de l'articulation. Les ligaments, éléments conjonctifs fibreux tendus entre les différentes pièces osseuses, assurent le maintien passif et l'agencement des différents éléments de l'articulation en évitant leur séparation. Ils autorisent les mouvements « normaux » mais limitent la portée de ces mouvements, empêchant ainsi des mouvements articulaires excessifs ou anormaux. Les muscles (agonistes et antagonistes), insérés sur les pièces osseuses via leurs tendons, assurent le maintien actif de l'articulation, sa protection, sa mobilité et sa stabilité.

Les tissus articulaires baignés par le liquide synovial (cartilage et éléments intra-articulaires) ne sont, physiologiquement, ni vascularisés ni innervés. L'apport de nutriment et d'oxygène au sein de ces tissus est permis par la production du liquide synovial par la membrane synoviale, ou par diffusion depuis les tissus environnant (os sous-chondral et capsule articulaire). Le liquide synovial est peu cellularisé. On y retrouve principalement des macrophages et des fibroblastes provenant de la membrane synoviale, ainsi que quelques lymphocytes T CD4 mémoires quiescents (56).

Du point de vue mécanistique, la physiopathologie de l'arthrose s'exprime dans l'ensemble des tissus composant l'articulation (57). Ainsi, on observe une érosion du cartilage articulaire (58) et un délitement des structures intra-articulaires (ménisques et disques articulaires) (59). L'os sous-chondral subit un remodelage résultant en un épaissement et une sclérose de l'os sous-chondral (60). De plus, une calcification des tissus non minéralisés (cartilage, capsule articulaire, etc.) se produit, avec formation en bordure de l'articulation de structures ostéoïdes appelées ostéophytes (61). Par ailleurs, une inflammation systémique se met en place et se répercute au niveau de la capsule articulaire (62).

Ces mécanismes peuvent à la fois être des manifestations initiatrices de la pathologie et/ou des signes de la progression de l'atteinte arthrosique. Suite à la progression de la maladie, chaque manifestation sera à la fois le résultat de la progression de la maladie et un facteur la favorisant.

2. Spécificités tissulaires

a) *Cartilage et chondrocytes*

Le cartilage articulaire recouvre les extrémités des pièces osseuses qui composent l'articulation. L'épaisseur du cartilage dépend de l'articulation et peut varier de 0,2 mm (articulations inter-phalangiennes) jusqu'à 6,4 mm au niveau du genou et de la patella (rotule). À la périphérie de l'articulation, le cartilage se poursuit par une zone de transition (fibrocartilage) avec la couche fibreuse de la capsule articulaire et le périoste épiphysaire.

Le cartilage est composé d'un unique type de cellules différenciées, appelées chondrocytes, qui représentent 1 à 10% du volume du cartilage (63). Ceux-ci sont enchâssés au sein d'une MEC qui constitue le reste du volume tissulaire.

Principalement composée d'eau (70 à 80% du volume du cartilage), la MEC cartilagineuse est également composée de macromolécules comprenant des protéines (collagènes, élastine, fibronectine, laminine), des protéoglycanes (aggrécane, lubricine) et des glycosaminoglycanes (acide hyaluronique, chondroïtine sulfate, keratane sulfate, etc.) (64). Les protéines de la MEC, 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) fournissent une résistance à la compression et assurent l'élasticité et l'hydratation du tissu en emprisonnant de grandes quantités d'eau à travers leurs chaînes latérales hydrophiles (55).

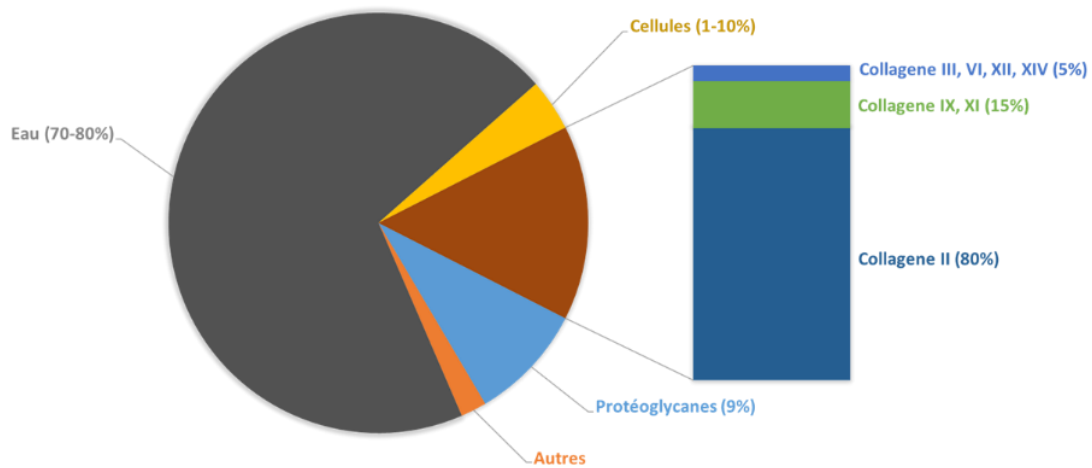


Figure 6 : Composition de la MEC du cartilage articulaire. Répartition des éléments de la MEC du cartilage articulaire (modifié d'après l'atlas d'anatomie Prométhée (55)).

Le cartilage articulaire, qualifié de hyalin en raison de sa coloration blanche nacré vitreuse, est un tissu conjonctif spécialisé, non vascularisé et non innervé. Il possède des propriétés biomécaniques particulières lui permettant d'assurer le coulisement des pièces articulaires l'une par rapport à l'autre, tout en amortissant et répartissant les forces de cisaillement et de compression entre ces pièces. C'est cette structure particulière du cartilage articulaire qui permet ces propriétés biomécaniques, notamment l'organisation des fibres de collagène en arceaux, dont les extrémités semblent s'implanter dans les couches les plus profondes du cartilage et dont la réflexion se fait dans les couches les plus superficielles. Cette organisation assure une véritable armature au tissu cartilagineux.

Le cartilage articulaire est organisé en 4 couches. Au niveau de la lumière articulaire, on trouve la zone superficielle qui représente environ 3% du volume du cartilage. Cette zone du cartilage est très résistante aux forces exercées sur le tissu. La MEC de cette zone comporte peu de protéoglycanes et les fibres de collagènes y sont organisées de façon parallèle à la surface articulaire. Les chondrocytes, y sont nombreux, aplatis et également orientés parallèlement à la surface articulaire (65,66). Certaines de ces cellules ont également été décrites comme chondroprogénitrices, parfois elles sont même considérées comme des cellules souches du cartilage (67). Les apports nutritifs, nécessaires à la survie des chondrocytes, se font ici par diffusion passive depuis la lumière articulaire et le liquide synoviale. Une couche de protéoglycanes (lamina splendens) recouvre, toutefois, la surface articulaire et permet le glissement des surfaces cartilagineuses l'une par rapport à l'autre. Sous la zone superficielle se trouve la zone médiane. Il s'agit de la zone la plus bioactive du cartilage. On y distingue la zone de transition (environ 5% du volume du cartilage) et la zone radiale, ou profonde (la plus volumineuse, environ 90% du volume du cartilage). La zone de transition est une zone moins hydratée. Elle est caractérisée par un changement d'organisation des fibres de collagènes, d'une disposition parallèle à une disposition perpendiculaire des fibres à la surface articulaire. Les chondrocytes y prennent une forme sphérique. Dans la zone radiale, les fibres de collagènes s'organisent en faisceaux perpendiculaires à la surface articulaire. Cette organisation de la MEC entraîne un arrangement des chondrocytes sous forme de colonnes elles-mêmes perpendiculaires à la surface articulaire. Enfin, en relation directe avec l'os sous-chondral, on trouve le cartilage calcifié (environ 3% du volume du cartilage). La MEC y est minéralisée et cette zone est séparée de la zone profonde par une marque histologique appelée « tide-mark ». Dans cette zone, l'apport nutritionnel se fait par diffusion passive depuis l'os sous-chondral vascularisé.

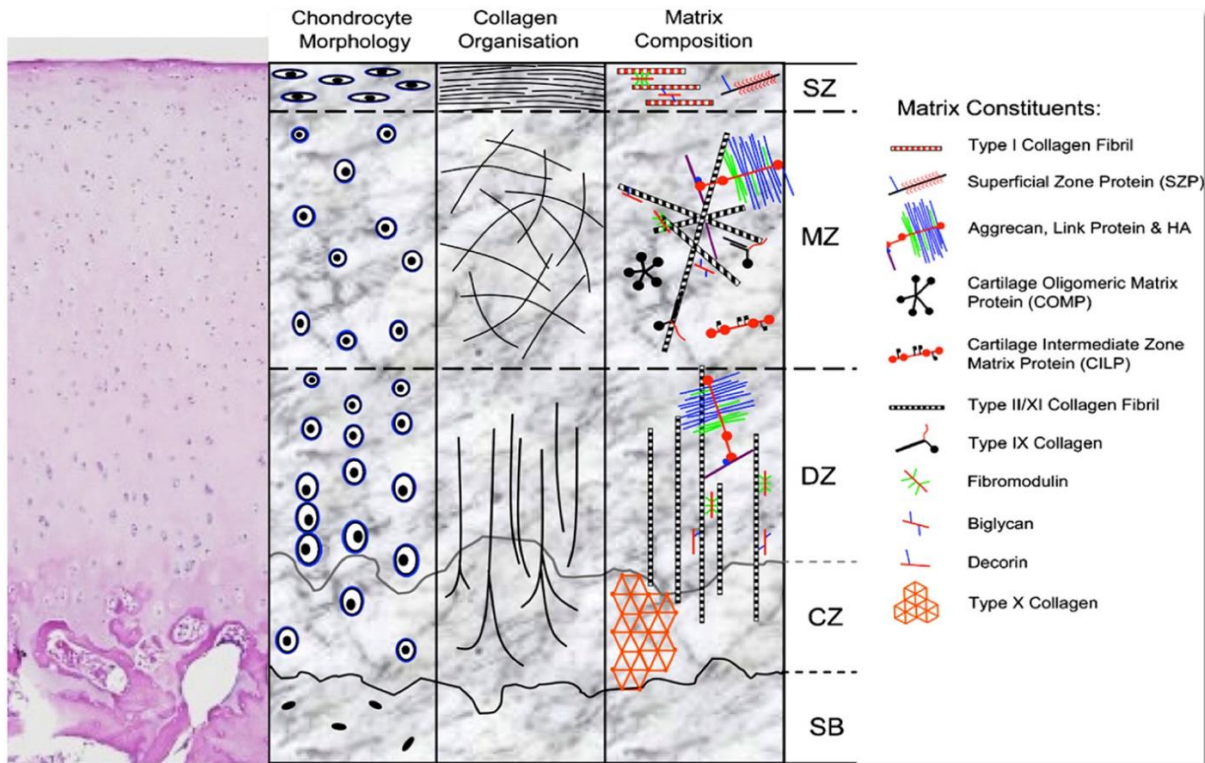


Figure 7 : Organisation tissulaire du cartilage. SZ : zone superficielle, MZ : zone de transition, DZ : zone profonde, CZ : cartilage calcifié, SB : os sous-chondral. Tiré de Di Bella et al. Front. Surg.2015 (68)

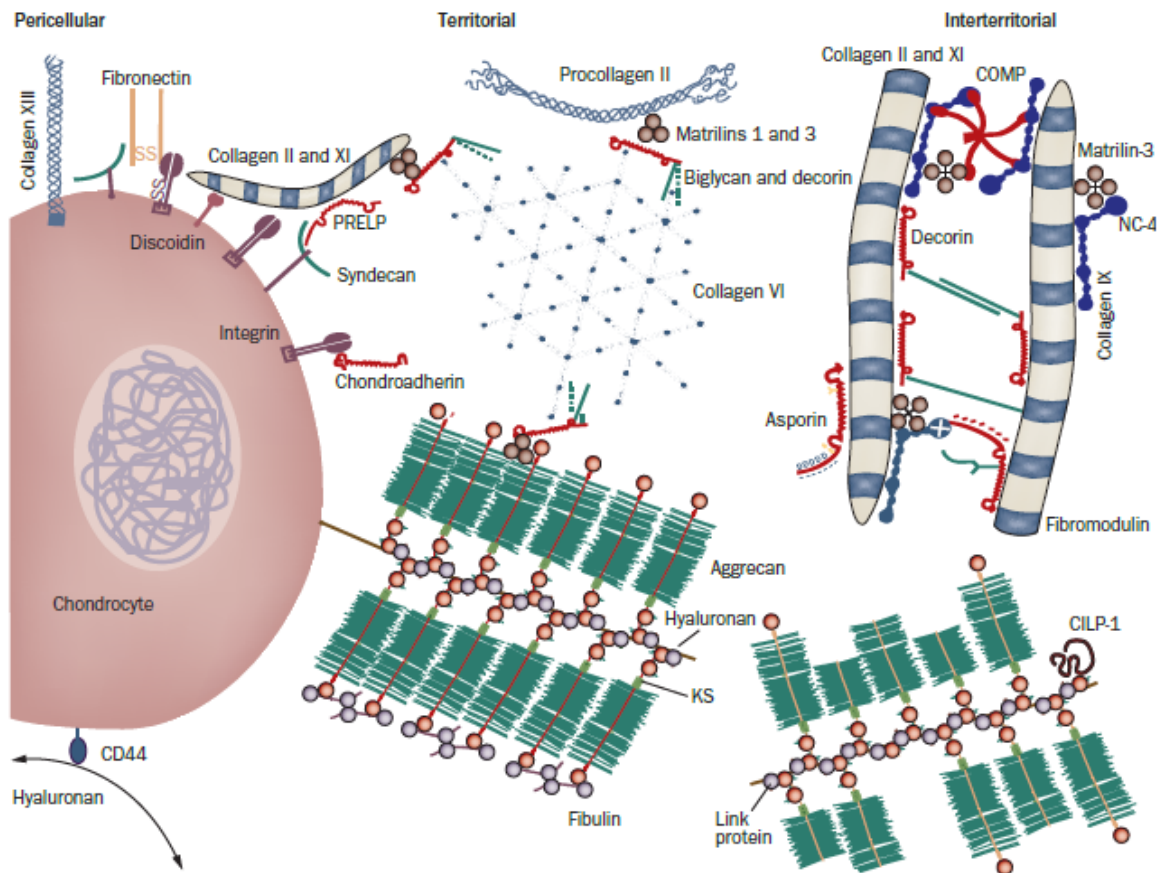


Figure 8 Organisation moléculaire de la MEC cartilagineuse dans le cartilage normal. Tiré de Heinegård et Saxne, Nat Rev Rheumatol 2011 (64)

On le comprend aisément, pour répondre aux exigences biomécaniques du tissu cartilagineux, la composition qualitative de la MEC varie en fonction des zones. Cependant, si l'on regarde de plus près, la complexité de la MEC cartilagineuse est encore plus importante. En effet, la composition qualitative de la MEC cartilagineuse varie également en fonction de la proximité avec le chondrocyte. Ainsi, on distingue la zone péri-chondrocytaire, à proximité du chondrocyte, elle-même entourée de la matrice territoriale du chondrocyte. Ces zones diffèrent du reste de la matrice extracellulaire du cartilage (matrice interterritoriale) par leur composition en collagène et protéoglycanes (figure 8) (64). La matrice péri-cellulaire aide au maintien du phénotype particulier et à l'état de quiescence des chondrocytes articulaires, le protégeant des composants de la matrice interterritoriale du cartilage (69).

Enchâssés dans la MEC, au sein de logettes appelées chondroplastes (ou chondrons), on retrouve les chondrocytes. Parfois groupés par deux au sein d'un même chondroplaste, les chondrocytes sont des cellules volumineuses (20-40 μ m). Ce sont des cellules qui possèdent un métabolisme relativement faible. En condition physiologiques, dans le cartilage adulte, ce sont des cellules quiescentes. Dans la zone superficielle ont été décrites des cellules chondroprogénitrices (67). Ces cellules expriment divers marqueurs spécifiques tels que l'expression du gène *PRG4*, codant pour la lubricine (également exprimée par les cellules de la membrane synoviale) (70) et *HMGB2*, participant à la régulation du phénotype particulier des chondrocytes articulaires (71). Au cœur de ce tissu non-vascularisé, les chondrocytes évoluent dans un environnement pauvre en oxygène et en nutriments. La survie du chondrocyte dans cet environnement nécessite l'intervention de facteurs intracellulaires de survie tels que les hypoxia-inducible factor 1 α et 2 α (HIF-1 α et HIF-2 α) (72) ainsi que des mécanismes d'autophagie qui permettent aux chondrocytes de renouveler leur machinerie cellulaire (73).

Le rôle du chondrocyte consiste à maintenir l'homéostasie tissulaire du cartilage. Ses activités anaboliques et cataboliques sont finement régulées de façon à maintenir un état d'équilibre entre synthèse et recyclage de la MEC cartilagineuse. Cette régulation fait intervenir une association de sollicitations mécaniques et biochimiques pour s'exprimer. L'activité anabolique du chondrocyte, consistant en la synthèse des divers composants de la MEC cartilagineuse, est orchestré par le facteur de transcription SOX9. A l'inverse, l'activité catabolique du chondrocyte se manifeste par la sécrétion d'enzymes de remodelage de la MEC, dont les métalloprotéinases (MMP), ADAMTS5 et les collagénases, sous le contrôle du facteur de transcription NF κ B (74). Les facteurs impliqués dans les sollicitations biochimiques (TGF β , IGF-1, BMP : facteurs anaboliques ; IL-1 α , IL-1 β : facteurs cataboliques) sont également

produits par les chondrocytes et sont intégrés à la MEC. Lors de la dégradation de la MEC, via l'action de ces diverses enzymes cataboliques, ou suite à une sollicitation mécanique, ces facteurs sont libérés et agissent sur les chondrocytes pour réguler leurs métabolismes.

Les chondrocytes sont également recouverts de mécanorécepteurs et possèdent un cil primaire. Ces mécanorécepteurs et ce cil leurs permettent d'adapter leur réponse métabolique aux stimuli physiques ressentis. (69,75). Dans des conditions physiologiques, le chondrocyte maintient un renouvellement finalement modéré de la matrice extracellulaire.

L'évolution pathologique

Au niveau du cartilage articulaire, l'arthrose se manifeste par une érosion du tissu. Cette érosion résulte d'un déséquilibre entre les fonctions anaboliques et cataboliques du chondrocyte. La rupture de la balance anabolisme/catabolisme peut avoir diverses origines (biomécanique, inflammatoire, liée au vieillissement, ou à un désordre métabolique).

L'érosion est progressive et peut être monitorée à l'aide de l'imagerie médicale (radiographie et IRM). Elle a ainsi permis de définir différents stades d'arthrose caractérisant la gravité de l'atteinte tissulaire. Plusieurs systèmes de gradation existent. Certains sont basés sur l'examen arthroscopique (Outerbridge (76), Noyes et Stabler (77)), d'autres utilisables en recherche, sont basés sur une analyse histologique des tissus articulaires (Mankin score (78), International Cartilage Repair Society – ICRS (79), Osteoarthritis Research Society Internationale – OARSI (58)). Ces systèmes de gradation permettent un échelonnage de la prise en charge thérapeutique. Ils sont principalement basés sur une analyse du tissu cartilagineux et prennent parfois en compte d'autres manifestations anatomopathologiques.

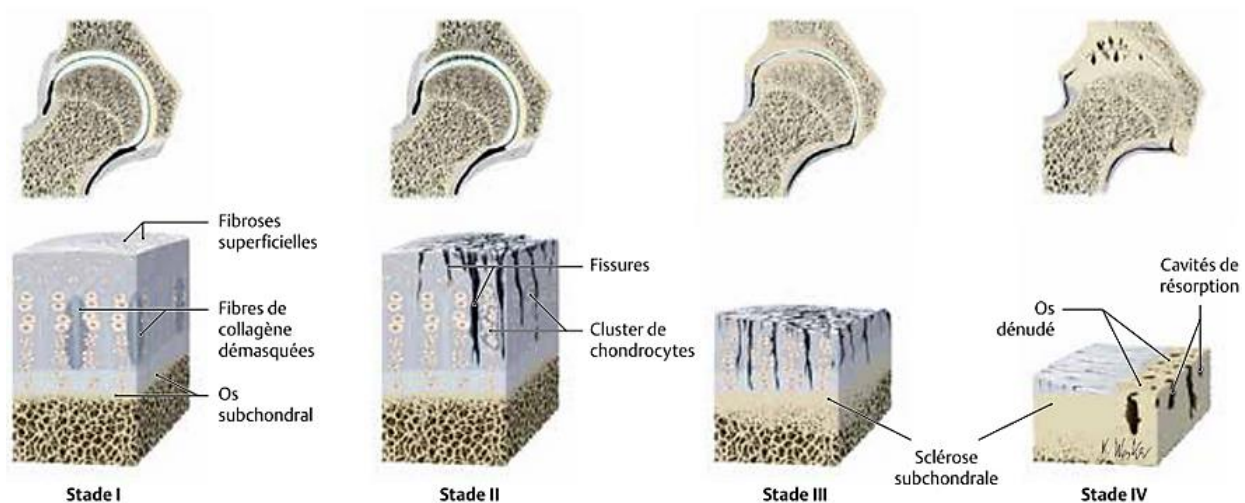


Figure 9 : Représentation schématique des différents stades clinique de l'arthrose (ICRS) (tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (55)).

- **Stade I (Grade 1 et 2 OARSI)**

Au stade I, on observe une fibrillation de la surface articulaire. L'activité catabolique des chondrocytes démasque la matrice interterritoriale, ce qui amorce un changement phénotypique des chondrocytes articulaires. Des fissures apparaissent à la surface articulaire et les chondrocytes situés dans les couches les plus superficielles entrent en apoptose (58).

- **Stade II (Grade 3 OARSI)**

Au stade II, les fissures de la zone superficielle s'étendent aux couches plus profondes. Suivant les arceaux de collagènes, elles se verticalisent. La modification phénotypique des chondrocytes se poursuit entraînant une sortie de leur état de quiescence et la reprise de leur cycle cellulaire. Ceci se traduit histologiquement par la formation de cluster de chondrocytes (58).

- **Stade III (Grade 4 OARSI)**

Au stade III, l'érosion des couches superficielles du cartilage se poursuit. Les chondrocytes soit se différencient et se mettent à produire du collagène de type I (chondrocytes fibrotiques) soit se différencient en chondrocytes hypertrophiques produisant du collagène de type X. Suite aux changements de phénotype des chondrocytes, qui alors ressemblent aux chondrocytes de la plaque de croissance, la MEC de moins bonne qualité (fibrocartilage) se minéralise. Histologiquement cette minéralisation de la MEC se traduit par un dédoublement de la « tide-mark ».

La modification qualitative de la MEC associée à l'érosion du cartilage entraîne une perte des propriétés biomécaniques de ce tissu. Cela modifie la transmission des forces mécaniques au sein de l'articulation et entraîne un remodelage de l'os sous-chondral (60). En bordure d'articulation la différenciation chondrocytaire associée à la minéralisation de la MEC entraîne la formation de structures ostéoïdes appelées ostéophytes (61).

- Stade IV (Grades 5 et 6 OARSI)

L'érosion du cartilage se poursuit jusqu'à la mise à nue de l'os sous-chondral. Face aux contraintes mécaniques exercées sur ce tissu, on observe un phénomène d'ostéonécrose de la plaque osseuse sous-chondrale avec la formation de cavités au sein de l'os sous-chondral dans lesquelles se déverse le liquide synovial inflammatoire (kyste synoviaux). L'ossification des tissus mous se propage à la capsule articulaire et aux systèmes de soutien ligamentaire pouvant à terme entraîner une ankylose articulaire (fusion de l'articulation).

Le but de ces mécanismes physiopathologiques est de compenser la perte de l'activité de transmission des forces mécaniques au sein de l'articulation. Cependant, ils sont associés à l'activation du système de traitement de la douleur et réduisent la fonctionnalité articulaire.

b) Les ménisques

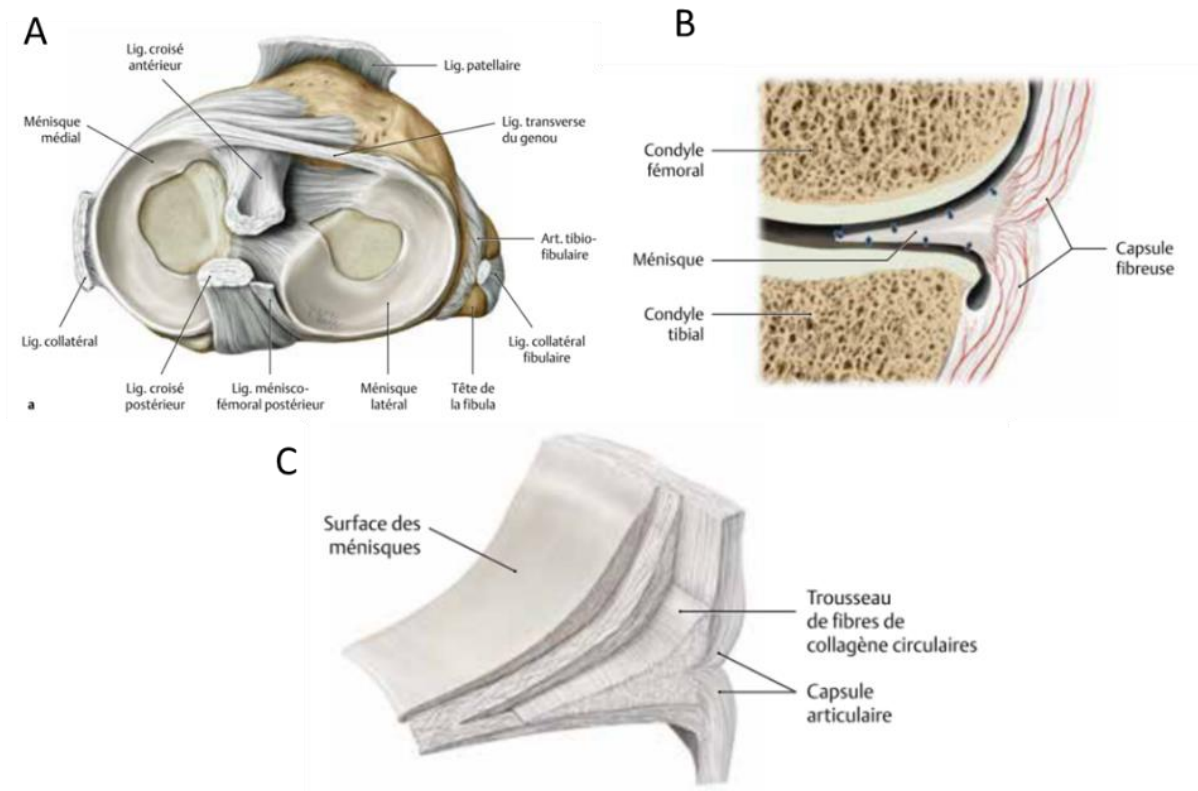


Figure 10 : Représentations schématiques des ménisques. A. Genou droit après retrait du fémur, vue crâniale permettant d'identifier l'emplacement des ménisques et leurs relations avec les structures ligamentaires environnantes. B. Représentation des apports en nutritif au niveau du ménisque. Le tiers 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 (55)).

Les ménisques sont des structures intra-articulaires, fibro-cartilagineuses, semi-circulaires et cunéiformes, retrouvées dans certaines articulations (articulations acromioclaviculaire, sterno-claviculaire, radio-carpienne, temporo-mandibulaire et fémoro-tibiale). Ils participent à la fonction articulaire en améliorant la congruence articulaire. Ils peuvent représenter une surface de contact importante (2/3 du plateau tibial est recouvert par les ménisques au niveau du genou).

Ils sont arrimés aux pièces osseuses composant l'articulation via diverses structures ligamentaires. Ces structures ligamentaires portent des structures vasculaires et nerveuses se déployant au niveau du tiers périphérique du ménisque (59). Les ménisques permettent ainsi la stabilité de l'articulation en participant à la sensibilité proprioceptive (59).

Comme pour le cartilage articulaire, les ménisques sont composés d'un unique type de cellules différenciées, appelées fibro-chondrocytes. Ceux-ci sont également enchâssés au sein d'une MEC qui constitue la plus grande partie du volume tissulaire. Cependant, en ce qui

concerne les ménisques cette MEC est principalement composée de collagène de type I (98%) et contient peu de protéoglycanes (59). La disposition circonférentielle des fibres de collagène au sein du ménisque leur permet d'exercer leurs fonctions d'absorption/transmission des forces de cisaillements/compressions (59).

L'évolution pathologique

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 « traumatiques », se caractérisant par des ruptures verticales, parallèle 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 un risque accru de développement de l'arthrose (59).
- 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 (59).

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. Ces modifications comprennent une augmentation de l'apoptose des fibrochondrocytes, la formation de cluster par les cellules restantes ainsi qu'un remodelage de la MEC entraînant une modification de la structure et de l'organisation du tissu, pouvant se conclure par une minéralisation du ménisque (80). L'altération de cette structure fibrocartilagineuse 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.

c) Os sous-chondral et ostéoblastes/ostéoclastes

L'os sous-chondral est situé au niveau de l'épiphyse des os composant 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. En contact direct avec le cartilage via sa zone calcifiée, l'os sous-chondral est organisé comme le reste des os longs. Il est formé d'une couche d'os dense, semblable à la zone corticale des os longs, appelée plaque osseuse sous-chondral (ou subchondral bone plate - SBP) et d'une région, contiguë, d'os spongieux trabéculaire, contenant la moelle osseuse.

Comme le reste des tissus osseux, l'os sous-chondral est en perpétuel renouvellement. Il est maintenu dans un état d'équilibre, entre anabolisme et catabolisme, grâce à l'action des ostéoblastes, synthétisant l'os, et des ostéoclastes le résorbant.

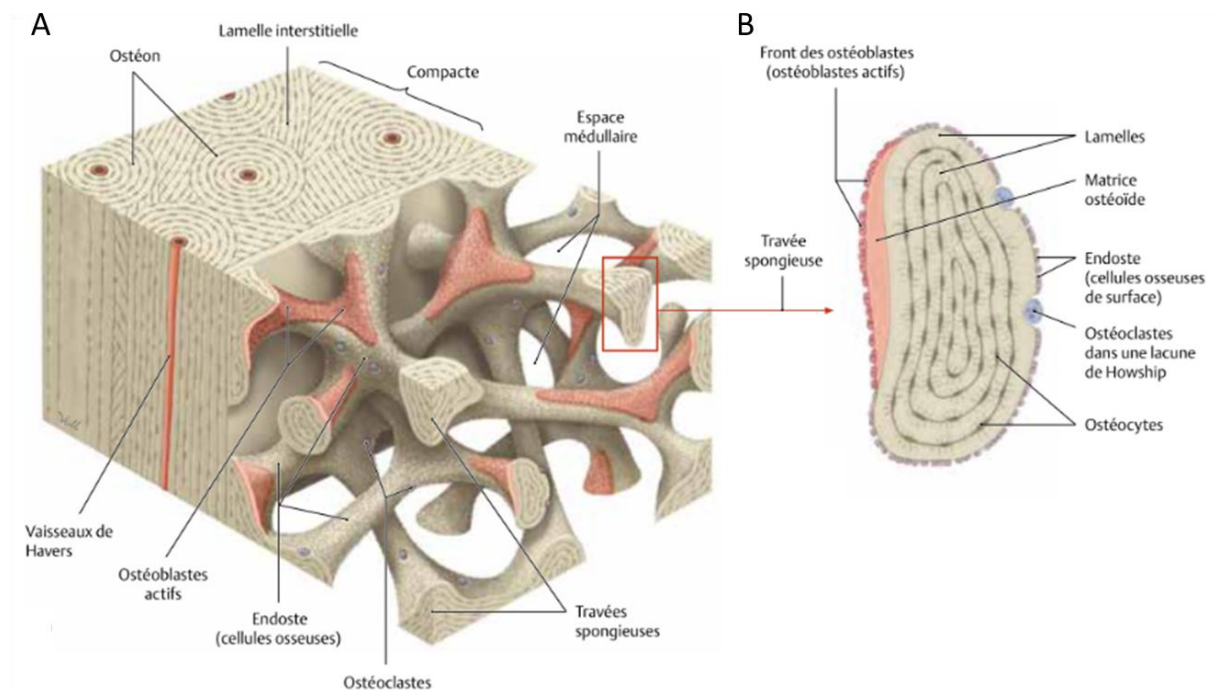


Figure 11 : Organisation spatiale de l'os sous-chondral. A Représentation schématique de l'organisation spatiale de l'os sous-chondral avec à gauche un zone compacte constituée d'ostéons correspondant à la plaque osseuse sous-chondrale, directement en relation avec le cartilage calcifié. Plus à droite 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 (55)).

L'évolution pathologique

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 ainsi qu'une modification de l'architecture de l'os trabéculaire situé sous la plaque osseuse (81). Avec la progression de l'arthrose, des lésions sont également observées au niveau du tissu osseux (micro-fracture, nécrose, kystes synoviaux) (81) et de la moelle osseuse située entre les trabécules de la partie spongieuse de l'os.

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 (81). 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 (82). 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 et d'autre part 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 (MMP1, MMP3, MMP13), de facteurs de croissances (Transforming Growth Factor – TGF- β , Vascular Endothelial Groth 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 (83).

D'un point de vue clinique, cette sclérose de l'os sous-chondral est associée à une augmentation de l'incidence et de la sévérité des douleurs ressenties par les patients arthrosiques (82).

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 (84).

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 (85). 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 (82). Les mécanismes par lesquelles ces lésions de la moelle osseuse sont reliées au symptôme douloureux sont encore inconnus, mais pourraient 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 (82).

Kystes synoviaux

Avec la progression de l'arthrose la formation de kystes osseux sous-chondraux peuvent être observés. Ces kystes se forment par ossification endochondrale (84) à proximité de la plaque osseuse en souffrance (nécrose, microfracture, activité de remodelage intense) (84) 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. (82)

d) Tissu synovial et synoviocytes

Le tissu synovial, ou synovium, est le tissu qui délimite la cavité articulaire. Cette structure inclut la capsule articulaire, la membrane synoviale, ainsi que le liquide synovial, ou synovie.

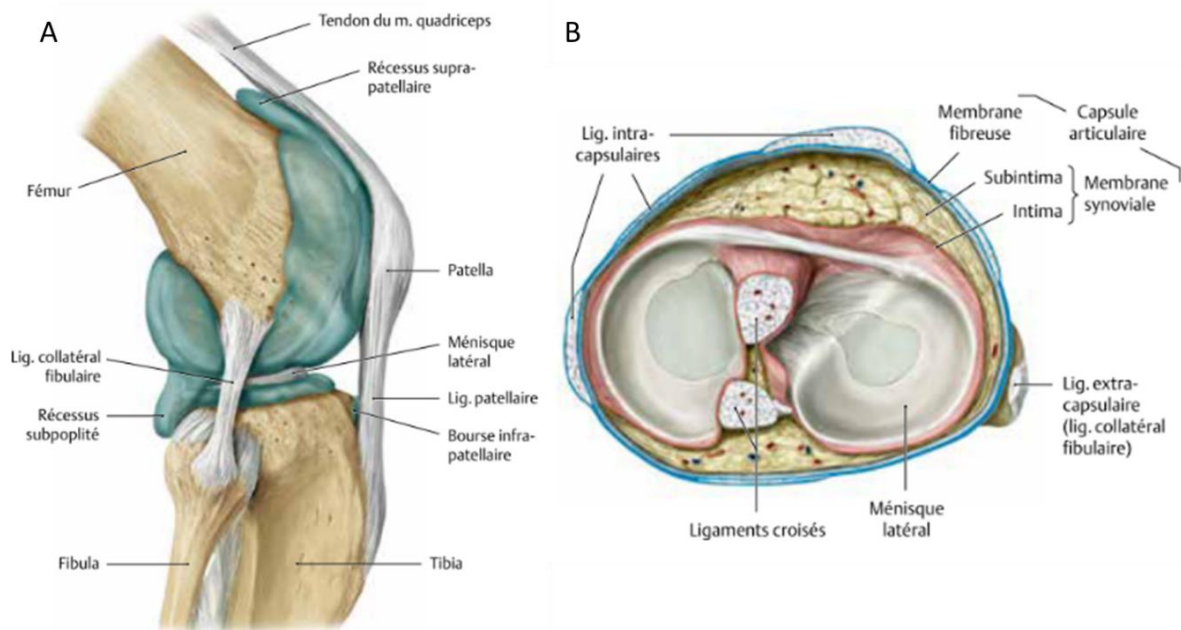


Figure 12 : *Structure de la capsule articulaire. A. Représentation schématique de l'étendue de la capsule articulaire. Genou droit, vue latérale. B. Représentation schématique des différents éléments composant la capsule articulaire. Genou droit après retrait du fémur, vue crâniale (tirée de l'atlas d'anatomie Prométhée (55)).*

La membrane fibreuse de la capsule articulaire est située au niveau externe de la capsule, définissant ce qui sera extra-articulaire. Il s'agit d'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. Son rôle au sein de l'articulation, tout comme les structures ligamentaires de soutien, consiste à participer au maintien passif de la stabilité articulaire. Cette structure est située directement en contact avec la membrane synoviale.

La membrane séreuse tapissant la face interne (intra-articulaire) de la capsule est nommée membrane synoviale. La membrane synoviale remplit plusieurs fonctions (86). Il s'agit du tissu produisant le liquide synovial baignant les différents tissus composant l'articulation. En cela, elle agit comme une barrière de filtration et d'échange entre la lumière articulaire et le compartiment sanguin. Via des mécanismes de pinocytose ou phagocytose, elle agit comme une membrane semi-perméable régulant le transfert de molécules et éléments figurés d'un compartiment à l'autre. La membrane synoviale a également un rôle trophique vis-à-vis des tissus articulaires, le liquide synovial étant source de nutriments et d'oxygène pour les tissus non vascularisés de l'articulation. Grâce à la composante visqueuse du liquide synovial, la membrane synoviale joue aussi un rôle dans la fonctionnalité articulaire en participant à la lubrification de l'articulation. La membrane synoviale peut être aussi considérée comme un

tissu immunitaire au sein de l'articulation. Par la présence de macrophages résidents spécialisés (synoviocytes de type A) mais également en accueillant diverses cellules immunitaires quiescentes (Lymphocytes T CD4 mémoire et mastocytes entre autres). Ces cellules assurent le recyclage des débris cellulaires ou matriciels retrouvés dans le liquide synovial, ainsi que la défense vis-à-vis de pathogènes au niveau de l'articulation.

La membrane synoviale est divisée en deux ensembles histologiques : une couche interne (intima) et une couche externe (subintima) (figure 12). L'intima, tapissant la face intra-articulaire de la capsule, est une séreuse constituée d'une à trois couches de cellules ressemblant à des cellules épithéliales, mais sans membrane basale. 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 (macrophagiques) et synoviocytes de type B (fibroblastiques).

- Les synoviocytes de type A, représentent 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. Ils possèdent une capacité de présentation de l'antigène. Ils jouent un rôle dans l'immunité et participent à la défense immune contre les agressions extérieures, notamment en cas d'état inflammatoire (55).
- Les synoviocytes de type B, représentent 70% des cellules de l'intima et sont situés sous les synoviocytes de type A. 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. Ce sont des cellules d'origine mésenchymateuse. 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. Les synoviocytes de type B expriment un certain nombre de molécules impliquées dans l'adhésion cellulaire (84).

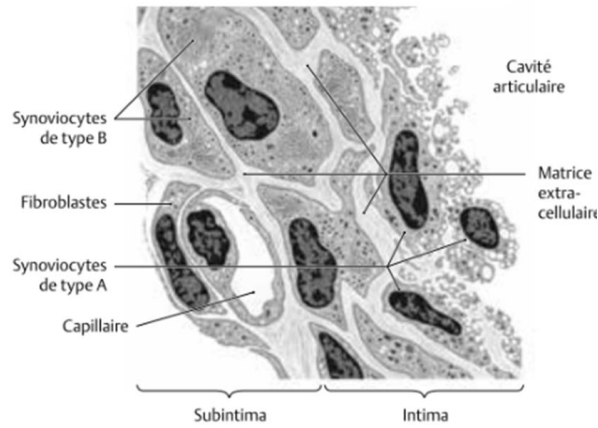


Figure 13 : Coupe histologique de la membrane synoviale, observ e en microscopie électronique à transmission. (tir es de l'atlas d'anatomie Prométhée (55)).

La subintima est situ e 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 sanguin et lymphatique. On y retrouve ainsi des mécanorécepteurs (proprio-récepteurs), et des récepteurs à la douleur, qui réagissent aux modifications de longueur 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 (87).

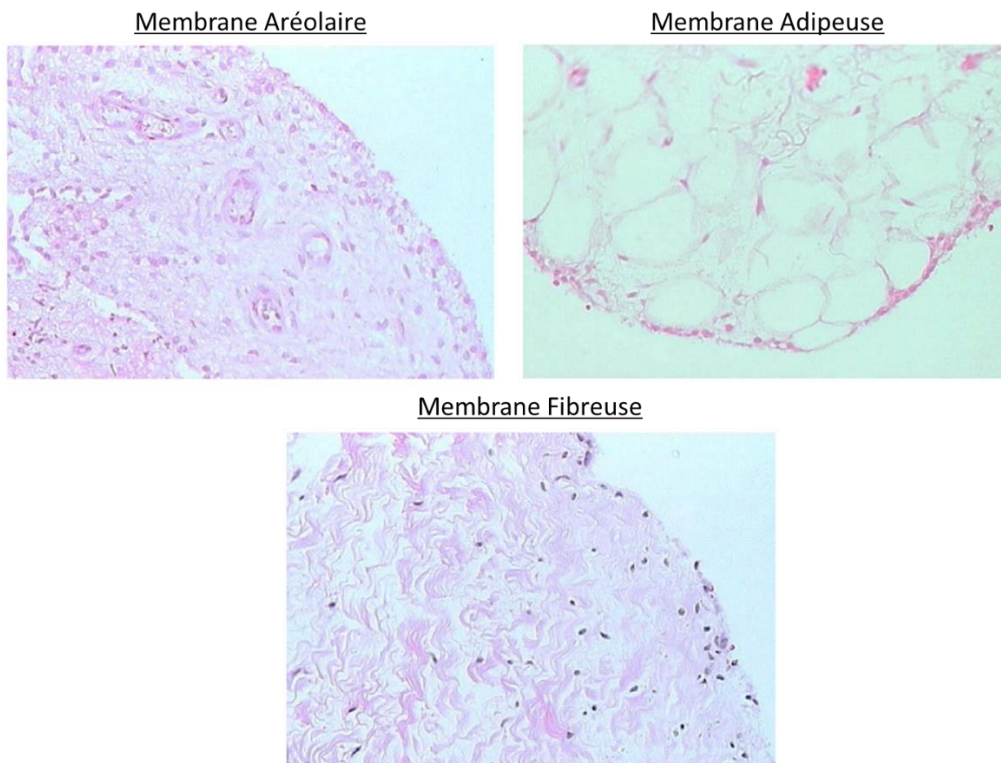


Figure 14 : Illustration histologique des différents types de subintima. La membrane synoviale aréolaire, compos e d'un tissu conjonctif lâche, richement vascularisé. La membrane synoviale adipeuse, compos e d'un tissu conjonctif riche en adipocytes. Et la membrane synoviale fibreuse, compos e d'un tissu conjonctif pauvre en vaisseaux et riche en collagène (tir e de Smith et al. *Open Rheumatol J* (2011) (87)).

Le liquide synovial est la composante liquide du synovium, baignant les divers éléments présents dans la cavité articulaire. 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 a également une fonction d'amortisseur de choc en participant à la répartition des forces de pression sur les surfaces articulaires. Enfin, il permet la nutrition, par diffusion et convection, des éléments intra-articulaires : cartilage et ménisques.

L'évolution pathologique

Une inflammation de la membrane synoviale, ou synovite, est observée dans près de 50% des cas d'arthrose (88). Cette synovite se traduit par des modifications à la fois dans la membrane synoviale, mais également au niveau de la composition du liquide synovial.

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 appelés Damage Associated Molecular Patterns (DAMPS) et les cytokines (Tumor Necrosis Factor – $\text{TNF-}\alpha$, Interleukines – IL-1, IL-6) produits par les différents tissus de l'articulation soumise au stress ou bien suite à une inflammation plus généralisée. Une fois activés ces synoviocytes vont produire des cytokines (TNF-a , IL-1b, IL-6, etc.), chémokines (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1a, CCL5/RANTES, etc.) et facteurs de croissances (TGF-b , NGF, etc.) qui vont d'une part induire la prolifération des synoviocytes de type B (fibroblaste-like), et donc l'hyperplasie de l'intima (88), et d'autre par le recrutement de cellules de l'immunité (89).

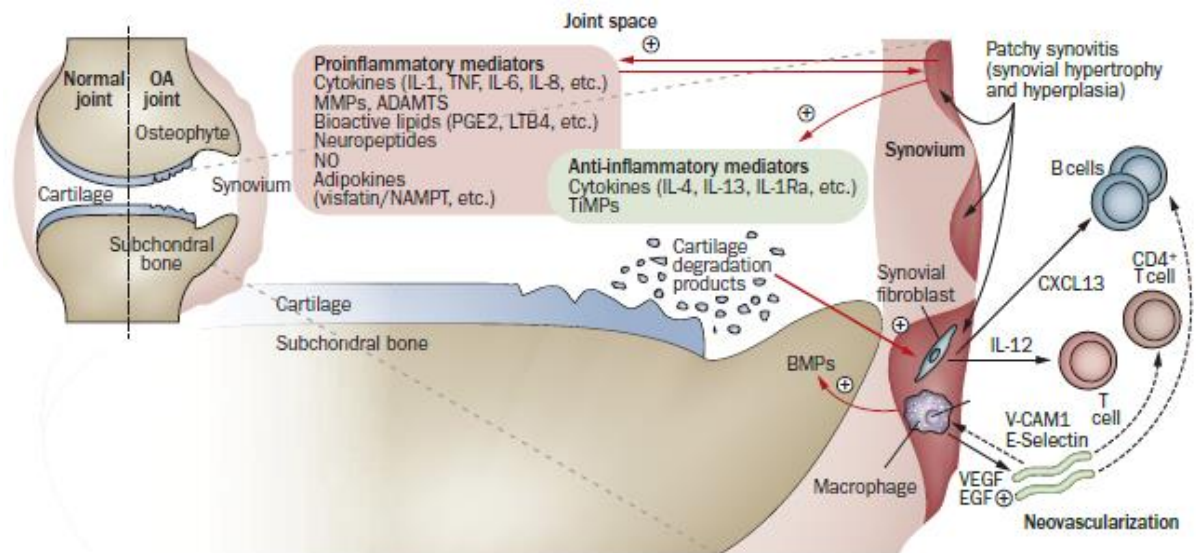


Figure 15 : Rôle du tissu synovial dans la physiopathologie arthrosique. Tiré de Selam and Berenbaum *Nat Rev Rheumatol* 2010 (90)

L'infiltration de cellules immunitaires au sein de la membrane synoviale se traduit par une augmentation du nombre de lymphocytes T (88,91) et de macrophages (88), et une diversification de leurs phénotypes et fonctions. L'infiltration de cellules immunitaires 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 (88). 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) (92). 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 (89) soit aggraver la pathologie (93).

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 (88). Enfin, une néo-vascularisation se met en place dans la membrane synoviale (94). Cette néo-vascularisation, associée à la composante œdémateuse de l'inflammation, va participer à la modification de composition du liquide synovial baignant l'articulation.

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.

Finalement, l'augmentation des concentrations en cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, etc.) (84) mais également des produits de dégradations des matrices cartilagineuses et méniscales (DAMPs) (88), des produits d'activation de la cascade du complément (88) ainsi que des composés cristallins (acide urique, calcium pyrophosphate, calcium phosphate basique, hydroxyapatite) (88) sont observés. Ces composants solubles et particuliers vont activer les pattern recognition receptor (PRR) (88) 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.

e) *Ostéophytes*

L'inflammation et l'invasion de la membrane synoviale par des monocytes, associée à la reprise de la différenciation chondrocytaire entraîne en bordure de l'articulation la néoformation de structures osseuses endochondrales appelées ostéophytes (61). Il s'agit d'un mécanisme compensatoire imparfait servant à stabiliser l'articulation (95). 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 (95). De plus, il a été démontré une absence de corrélation entre la présence d'ostéophytes et la progression de la maladie chez l'homme (96). 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 (61). La présence d'ostéophytes est également corrélée à la présence de symptômes douloureux (OR=7.56, 95% CI=3.84–14.81) (97).

Il a récemment été montré que les cellules à l'origine de la formation de ces ostéophytes, étaient issues de progéniteurs provenant de la membrane synoviale et du périoste et exprimant les gènes *PDGFRA* et *GDF5* (98). En effet, les cellule progénitrices provenant du périoste seraient responsables, via leur différenciation en chondrocytes et ostéoblastes, de la formation du tissu minéralisé de type ostéophyte. Les cellules progénitrices provenant de la membrane

synoviale et exprimant *PRG4*, sont quant à elles responsables de la formation de la surface cartilagineuse extérieure à l'ostéophyte mais ne participent pas à la formation de tissu minéralisé (98). A partir de la formation de ces tissus en marge de l'articulation, l'ostéophyte se développe jusqu'à la formation d'une cavité médullaire qui progressivement s'intègre à l'os sous-chondral (61).

C. Traitements

Compte tenu des diverses présentations cliniques de l'arthrose (degré de sévérité clinique et anatomique, localisation, nombre d'articulations atteintes, âge de survenue, etc.), il n'existe pas de stratégie thérapeutique bien définie de la maladie. De plus, il n'existe aucun traitement curatif validé pour prendre en charge l'arthrose. Ainsi, la prise en charge doit donc être individualisée et doit varier en fonction de l'évolution de la maladie. Plusieurs sociétés ou organisations internationales ont établi des recommandations thérapeutiques. Ces recommandations thérapeutiques existantes ont une visée symptomatique en cherchant à prendre en charge les douleurs et à rétablir la fonction articulaire des patients. Il s'agit de traitements palliatifs dont le but est d'améliorer la qualité de vie des patients et diminuer le retentissement de la maladie. En revanche, ces traitements ne permettent ni de prévenir, ni de stopper, ni de réparer les lésions dues à la maladie. Les stratégies thérapeutiques actuellement validées par les différentes autorités de santé, reposent sur 3 grands ensembles : (i) la prise en charge non interventionnelle, (ii) la prise en charge pharmacologique et (iii) la prise en charge chirurgicale.

1. Approche non interventionnelle

L'approche non interventionnelle est une stratégie conservatrice. Elle repose sur la promotion d'actes de prévention visant à réduire les facteurs de risques modifiables associés à l'arthrose. Ainsi de grandes campagnes de prévention généralistes promouvant une bonne alimentation (« Ne pas manger trop gras, ni trop salé, ni trop sucré », « manger cinq fruits et légumes par jour ») ou la pratique d'une activité sportive régulière (« le bon traitement c'est le mouvement ») mettent l'accent sur la modification du mode de vie. Ces campagnes de préventions ne sont pas spécifiques à l'arthrose, mais la prise en charge de cette maladie en bénéficie.

La prescription d'activité physique thérapeutique et l'éducation thérapeutique des patients sont également des stratégies thérapeutiques qui ont montré leur efficacité. L'activité physique thérapeutique a même montré une supériorité face à diverses approches

pharmacologiques ou chirurgicales de l'arthrose (99). Certaines recommandations promeuvent également l'usage de médecines alternatives et complémentaires (acuponcture, massages, compléments alimentaires), toutefois leur efficacité clinique fait toujours débat en raison d'un manque de données cliniques (100).

2. Approche pharmacologique

En accompagnement des mesures de prévention, les praticiens ont à disposition des outils pharmacologiques permettant de soulager les symptômes douloureux des patients. Ces thérapies 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'antalgiques de palier I. Le paracétamol est la molécule de choix pour les traitements de première intention. Ce médicament est peu associé à la survenue d'évènements indésirables en dehors des cas de surdosage et permet de réduire significativement la douleur dans des cas de douleurs légères à modérées (101,102). Dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose, le paracétamol a montré une supériorité par rapport 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 (103). 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 (104).

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 (103,105). Cependant, les AINS sont associés à un risque important d'effets indésirables, notamment gastro-intestinaux, cardio-vasculaires ou rénaux (106–110). Les AINS peuvent être administrés per os (aspirine, ibuprofène, naproxen) ou de manière topique (diclofenac) 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'évènements indésirables moins importante (104). 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, recommandé pour les arthroses modérées à sévères ne répondant pas aux premières lignes de traitement (111), a montré une efficacité à réduire la douleur et à améliorer la fonction articulaire (112). 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 (113).

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), principalement duloxetine, mais aussi minalcipran et velafaxine, indiqués pour le traitement des états dépressifs peuvent également être prescrits pour la prise en charge des douleurs chroniques telles que celles associées à l'arthrose (114). 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 patients 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) (115).

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 (106). Les opioïdes permettent une réduction de la douleur et s'associent à une amélioration de la fonction articulaire (116). Cependant, ces médicaments entraînent de nombreux effets-indésirables (nausées, vomissements, vertiges, constipation, somnolence, fatigues, maux de têtes, mais aussi dépendance, tolérance et risque d'overdose) et nécessitent donc un suivi plus important des patients (106,117–119).

Longtemps considérés dans les recommandations thérapeutiques, les anti-arthrosiques d'action lente, à savoir glucosamine, chondroïtine sulfate, insaponifiables d'avocat et de soja et diacéréine, on fait les frais de la rationalisation des dépenses de santé en raison de leur manque d'efficacité démontrée en clinique humaine (120).

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 (121).

3. Approche chirurgicale

Lorsque la prise en charge pharmacologique n'est plus suffisante pour soulager le patient, il peut être envisager une approche chirurgicale. Cette approche palliative peut aller du lavage articulaire sous arthroscopie, au remplacement de l'articulation par une prothèse. Le choix de l'acte se faisant selon la gravité de l'atteinte arthrosique et du retentissement sur la qualité de vie du patient.

Tableau 3 : Les moyens thérapeutiques chirurgicaux pour l'arthrose

Technique	
Lavage articulaire	Remplacement du liquide synovial sous arthroscopie. Permet d'éliminer des débris retrouvés dans la cavité articulaire. Peut également être l'occasion d'un curetage articulaire pour enlever les lambeaux instables de tissus articulaires. Le bénéfice thérapeutique est faible (122), mais l'acte peut avoir une valeur diagnostique et les suites opératoires sont peu importantes (123).
Microfracture	Pour des lésions peu étendues (1-3 cm ²), réalisation de perforations (Ø 0.5-1 mm ; sur 4mm de profondeur) au niveau de l'os sous-chondral, sous arthroscopie (124). Le principe consiste à ouvrir un accès entre la lésion et la moelle osseuse pour permettre le recrutement de cellules progénitrices et induire une régénération du tissu lésé (125). Les résultats obtenus sont variables (126), le tissu néoformé étant un fibrocartilage (127) qui ne se maintient pas dans le temps (128). Cependant, à court terme, la procédure permet une réduction significative de la douleur et améliore la fonctionnalité articulaire, particulièrement chez le sujet jeune (129).
Mosaïcplastie	Pour des lésions un peu plus étendues (3-8 cm ²), comblement d'une partie du défaut à l'aide de greffons ostéo-chondraux prélevés en zone saine, non portante. A court terme, permet de fournir une nouvelle zone de contact composée de cartilage non dégénéré (130). Permet une réduction de la douleur et une amélioration de la fonctionnalité articulaire dans 60-90% des cas (126). Entraîne une morbidité au site donneur (131).
Ostéotomie	Pour des arthroses très douloureuses et unicompartmentale, ou liées à des déformations anatomiques. Principalement réalisée au niveau du tibia. Section de l'os permettant un réalignement et une modification de l'angulation de l'articulation (126). Vise le soulagement des symptômes douloureux en modifiant les contraintes mécaniques au sein de l'articulation.
Arthroplastie	Remplacement de l'articulation par une prothèse. Traitement terminal de l'arthrose (132). Est cependant associé à la survenue d'évènements indésirables graves (chutes,

	thromboses veineuses, infections) (132). Les patients candidats à cette chirurgie sont sélectionnés sur la base de leur âge, de la sévérité de leur arthrose et des retentissements de la maladie (133). Les grosses articulations (genoux, hanche) sont privilégiées.
--	--

4. Pistes thérapeutiques

Afin d'améliorer l'arsenal thérapeutique dont l'efficacité reste modeste, d'importants efforts sont déployés pour l'exploration de nouvelles pistes thérapeutiques. Ces pistes thérapeutiques visent l'amélioration de la prise en charge des douleurs, symptôme principal de la maladie, ou l'arrêt des processus physiopathologiques mis en évidence suite aux avancées de la recherche, tels que l'inhibition des phénomènes dégénératifs et inflammatoires impliqués dans la physiopathologie arthrosique. Différentes stratégies thérapeutiques sont étudiées pour atteindre cet objectif d'amélioration de l'arsenal thérapeutique : drug design, biothérapies, thérapie génique, thérapie cellulaire, etc. (figure 5).

Toutefois, malgré d'importants efforts déployer dans la recherche de ces nouveaux traitements peu d'autorisations de mise sur le marché ont été obtenues et aucune de ces solutions thérapeutiques n'a su se démocratiser. L'une des principales raisons de cet échec est probablement le manque de prise en compte de l'arthrose dans sa complexité. En effet, la plupart de ces approches cible un tissu ou un mécanisme en particulier au sein de l'articulation. Or comme nous allons le voir l'arthrose est une pathologie qui implique l'ensemble des tissus articulaires et dont les mécaniques peuvent parfois être transversales.

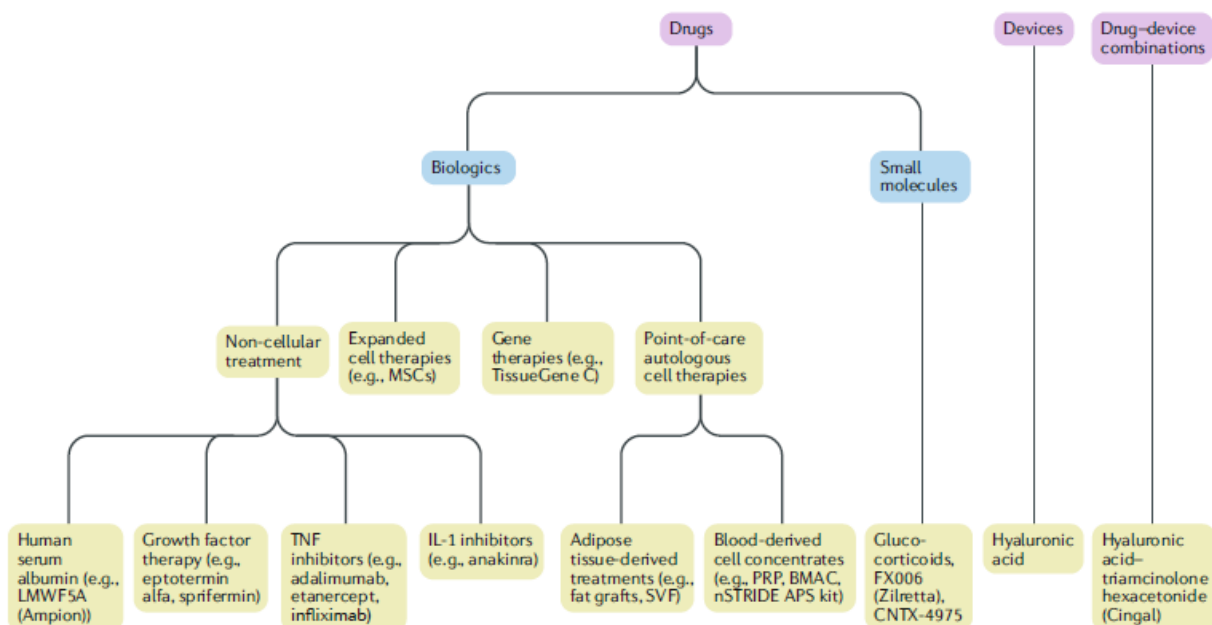


Figure 16 : Représentation schématiques des stratégies de recherches pour le traitement de l'arthrose (tirée de Jones et al. Nat Rev Rheumatol (2019) (134)).

II. LES MODELES D'ARTHROSE POUR LA RECHERCHE

En raison du développement lent de l'arthrose chez l'homme (135) et des diverses présentations de la maladie chez les patients (136), l'utilisation de modèles in vitro et de modèles animaux/précliniques in vivo permettant d'étudier les mécanismes physiopathologiques est une nécessité, à la fois pour la compréhension de ces mécanismes et pour la recherche de nouveaux traitements.

A. Les modèles in vitro d'arthrose

Une grande variété de modèles in vitro ont été élaborés pour l'étude des mécanismes physiopathologiques de l'arthrose. Cette variété se décline en fonction des tissus cibles (cartilage, membrane synoviale os-sous-chondral, etc.), aux méthodes de cultures, ainsi qu'aux mécanismes utilisés pour induire les modifications physiopathologiques associées à l'arthrose.

1. Les cellules cibles

L'ensemble des tissus de l'articulation peuvent être explorés à travers : la culture de chondrocytes pour le cartilage, d'ostéoblastes ou d'ostéoclastes pour les phénomènes de remodelage osseux, de synoviocytes ou de cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages) pour la membrane synoviale. Toutefois, en raison de la place centrale des défauts cartilagineux dans l'arthrose, l'utilisation de cartilage ou de chondrocytes pour mimer l'arthrose in vitro représente aujourd'hui le principal modèle d'étude. Ainsi, plusieurs sources de chondrocytes ont été décrits et utilisés afin notamment de palier à la difficulté d'obtention des chondrocytes articulaires humains sains et la propension de ces cellules à perdre leur phénotype articulaire (137).

- chondrocytes articulaires provenant d'autres espèces (chondrocytes bovins (138) ou équins (139), de lapin (140) ou encore de souris nouveau-nés (141))
- chondrocytes humains provenant de tissus non articulaires (chondrocytes nasaux (142), cellules souche mésenchymateuses différenciées en chondrocytes (143), cellules souches pluripotentes induites (iPS) redifférenciées en chondrocytes (144))
- lignées cellulaires dérivant de chondrocytes humains (T/C-28a2, T/C-28a4, C-28/I2, etc.)(145)

La difficulté de maintien du phénotype de chondrocyte articulaire lors de la culture *in vitro* influe également sur les conditions d'élaboration des modèles d'arthrose. Les méthodes de culture, détaillées dans la partie suivante, peuvent jouer un rôle dans le maintien de ce phénotype, notamment via l'utilisation de systèmes tridimensionnels, de différentes conditions (hypoxie/ normoxie, variation d'osmolarité (146), densité cellulaire (147), mécano-transduction (148), etc.). Toutefois, un autre facteur d'importance peut influencer sur les mécanismes physiopathologiques au sein du cartilage : la relation du cartilage avec les liquides et tissus environnants dont le liquide synovial, la membrane synoviale et surtout l'os sous-chondral. Plusieurs articles récents promeuvent ainsi l'utilisation d'unités ostéo-chondrales *in vitro* afin de reproduire le dialogue entre les deux tissus (149).

Les cellules de la membrane synoviale sont également étudiées *in vitro*. Les synoviocytes fibroblastiques (FLS) peuvent être isolés par digestion enzymatique de la membrane synoviale (150). Ces cellules adhérentes peuvent ensuite être amplifiées *in vitro* afin de permettre l'étude des voies de signalisation, impliquées dans la réaction inflammatoire (151) et le remodelage des tissus articulaires (152), associées à l'arthrose. Les macrophages, retrouvés en grande quantité dans la membrane synoviale des patients arthrosiques (92), sont également étudiés. Toutefois, la majorité des données générées *in vitro* pour comprendre la physiopathologie des macrophages ont été obtenues via la différenciation de monocyte en macrophage M1 (pro-inflammatoires) et/ou M2 (anti-inflammatoire ou pro-régénératif). Comme nous l'avons évoqué au paragraphe I.B.2.d., cette classification est aujourd'hui considérée comme désuète, les macrophages retrouvés dans la membrane synoviale des articulations arthrosiques ne correspondant pas à cette classification.

Le développement d'organoïdes mimant la membrane synoviale est également possible en associant, dans un système tridimensionnel, synoviocytes fibroblastiques et macrophages. Les deux populations cellulaires s'agencent alors de façon à reproduire l'organisation de la membrane synoviale (intima et subintima) (153,154).

1. Les méthodes de culture

Depuis l'élaboration des conditions techniques permettant la culture de cellules *in vitro*, les méthodes de culture cellulaire ont évolué. Dans le cadre de la modélisation de l'arthrose, ces techniques ont suivi les besoins de la biologie, des cultures de mono-couche de cellules de même type cellulaire, à l'élaboration de systèmes microphysiologiques cherchant à reproduire, à l'échelle « micro » les interactions entre les différents tissus articulaires grâce à la micro-

fluidique (155). Ces différentes méthodes possèdent des avantages et des inconvénients, développés ci-après dans la table 4.

Tableau 4 Avantages et inconvénients des différentes méthodes de culture utilisées dans les modèles in vitro d'arthrose

Modèle	Avantages	Inconvénients
Modèles 2D	<ul style="list-style-type: none"> • Amplification cellulaire • Reproductibilité ainsi que le travail sur de petits échantillons. • Étude de voies de signalisation de manière isolée. • Criblage haut débit de composés à visée thérapeutique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte du phénotype cellulaire dû à l'isolement des cellules de leur matrice extracellulaire et leur amplification. • Ne reproduit pas fidèlement les interactions entre cellules • Limite les possibilités d'étude des mécanismes mécaniques associés à l'arthrose
Co-cultures	<ul style="list-style-type: none"> • Direct ou indirect, • Etude des interactions cellulaires, du sécrétome ou du dialogue entre différents types cellulaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite l'ajustement des conditions de culture cellulaire selon les spécificités de l'un des tissus • Moins accessible financièrement que les modèles 2D classiques
Modèles 3D	<ul style="list-style-type: none"> • Développement d'interactions entre cellules et matrice • Maintien du phénotype cellulaire • Etude des effets biologiques des processus mécaniques 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessite forcément une simplification des composant matriciels comparer au tissu natif • Nécessite tout de même une phase d'amplification 2D • Moins accessible financièrement que les modèles 2D classiques • Nécessite encore une certaine optimisation des techniques
Systèmes microphysiologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Etude de l'interaction de différents modèles 3D via une connectique microfluidique • Analyse du modèle dans un microenvironnement contrôlé • analyse en temps réel des mécanismes, en association avec les analyses « -omics » 	<ul style="list-style-type: none"> • Commercialisation encore limitée • Protocoles non standardisés, ce qui entraine une réduction de la reproductibilité des résultats obtenus sur les modèles
Explants	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien des cellules au sein de leur environnement matriciel • Étude du tissu comme un tout • Étude facilité des interactions des cellules entre elles et avec leur matrice • Peu onéreux 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité cellulaire aux abords de l'explant • Faible quantité de matériel disponible, ce qui induit invariablement le recours à diverses sources de tissus et ainsi à une variabilité interindividuelle

2. L'induction de phénotypes arthrosiques

Les méthodes d'inductions de l'arthrose *in vitro* reposent principalement sur la reproduction de certaines composantes de la maladie : l'utilisation de cytokines inflammatoires, la sur-stimulation mécanique, la dégradation de la matrice cartilagineuse ou l'activation de voies de signalisations spécifiques. Comme nous l'avons décrit de nombreux autres mécanismes physiopathologiques sont à l'œuvre au cours de l'arthrose (activation des voies cataboliques, dédifférenciation, sénescence etc.) et la recherche tend au développement de nouveaux modèles à même de reproduire ces mécanismes. Toutefois, nombre de mécanismes initiateurs de la maladie restent encore inconnus, par conséquent les modèles reposants sur ces deux grands ensembles restent majoritaires.

a) Les cytokines inflammatoires

L'emploi de cytokines inflammatoires (IL-1 β , TNF α , IL-6) comme inducteur du phénotype arthrosique *in vitro* représente la méthode la plus utilisée d'induction de « l'arthrose » *in vitro* (156). Ceci malgré la reconnaissance tardive du rôle de l'inflammation, qualifié de « bas-grade », dans l'arthrose. En effet, ces cytokines sont retrouvées dans les tissus articulaires et le liquide synovial des patients arthrosiques, à de faibles niveaux comparée aux autres pathologies rhumatismales inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (157). Le fait que ces molécules soient financièrement accessibles et que leur mécanismes d'actions soit largement connus en font effectivement des candidats idéaux à la modélisation des processus inflammatoires associés à l'arthrose.

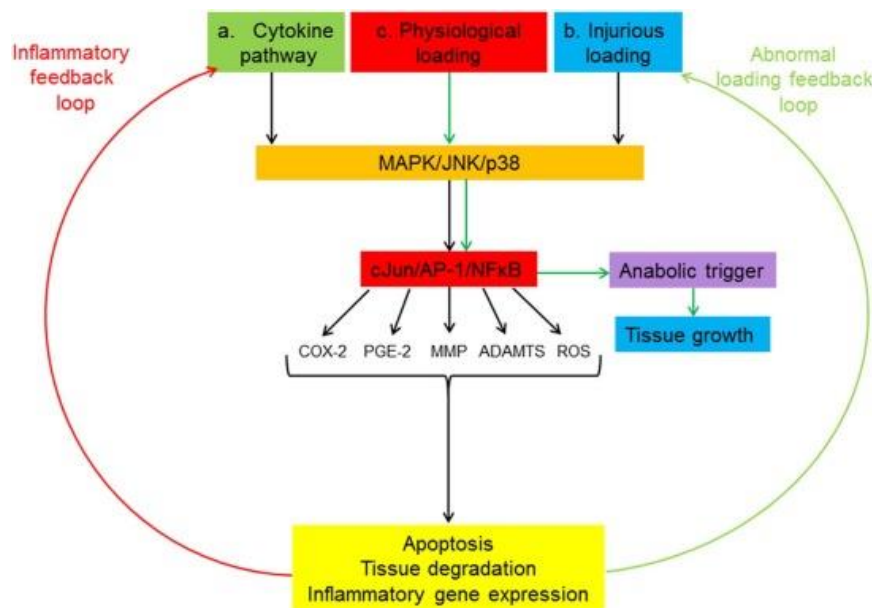


Figure 17 Voies de signalisations activées dans les modèles *in vitro* d'arthrose. Tiré de Johnson et al. *The Veterinary Journal* 2016 (156).

Les voies de signalisations impliquées dans les réponses cellulaires à ces cytokines sont excessivement décrites (figure 17). Une exposition des chondrocytes à ces cytokines va entraîner une inhibition de leur activité anabolique (synthèse de collagène de type II - *COL2A1*, aggrecane - *ACAN*), associée à une augmentation de leur activité catabolique (matrix metallo protéase (MMP3, MMP13) semblable aux phénomènes observés au cours de l'arthrose (158). Les chondrocytes vont également produire diverses enzymes et molécules inflammatoires (inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclo-oxygénase (COX)-2, prostaglandin (PG)E2, IL-6, IL-8, etc.), sous contrôle du facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor kappa B), en réponse à l'IL-1 β (156). A terme cette stimulation entraîne des lésion au niveau de l'ADN mitochondrial et conduit à l'apoptose des chondrocytes (159). De même, la stimulation de synoviocytes par l'IL-1 β entraîne la production d'enzymes cataboliques (MMPs), de molécules inflammatoires (IL-6, IL-8, IFN- γ , etc.) et chémoattractantes (MCP-1, granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), VEGF, etc.) (156). Au niveau des cellules osseuses, IL-1 α entraîne une activation des ostéoclaste et donc de la résorption osseuse (160). En réponse à l'IL-1 α les ostéoblastes produisent de la PGE2 ainsi que du RANKL (receptor activator of NF- κ B Ligand), impliqué dans l'activation et la maturation des ostéoclastes (161). Ces effets sont bloqués par l'administration d'antagonistes tels que l'IL-1 récepteur antagoniste (IL-1Ra) (156).

Le TNF α est également très utilisé pour mimer l'inflammation arthrosique in vitro. Comme l' IL-1 β , le TNF α entraîne une inhibition des fonctions anaboliques dans les tissu articulaires et la promotion des fonctions cataboliques (162). D'autres cytokines inflammatoires sont également retrouvées augmentées dans le liquide synovial (IL-6, IL-8, VEGF, MCP-1, etc.) (163). Toutefois, les modèles in vitro s'intéressent peu à ces cytokines. Une explication pourrait être que ces cytokines sont produites par les cellules cibles (chondrocytes, synoviocytes, ostéoblastes) en réponse aux traitements par IL-1 β et TNF α .

Les concentrations en IL-1 β et TNF α dans le liquide synovial de patients arthrosiques sont très variables, mais n'excèdent pas quelques nanogrammes par mL (table 5). En comparaison, si une grande variété de concentration et de durée d'expositions des cellules cibles à la stimulation cytokinique existe dans la littérature, les concentrations utilisées sont assez éloignées de ces observations (IL-1 β : 1-100 ng/mL ; TNF α : >50 ng/mL) (156).

Tableau 5 : Concentration en IL-1 β et TNF α dans le liquide synovial arthrosique *in vivo*.

Conditions	Cytokines		Références
	IL-1 β	TNF α	
OA (humain)	21 pg/mL	80 pg/mL	(164)
OA – Hip dysplasia (chien)	2010 pg/mL	600 pg/mL	(165)
OA – Mild (porc)	109 pg/mL	-	(166)
OA – Moderate (porc)	122 pg/mL	-	(166)

Il est également possible de stimuler les cellules cibles directement grâce au liquide synovial de patients arthrosique (167). Cette alternative présente l'avantage d'être plus fidèle à la physiopathologie de l'arthrose. En revanche, cette méthode expose à un risque d'imprécision dû au manque de reproductibilité, le volume de liquide synovial disponible étant limité et la composition de ce liquide synovial très variable d'un patient à l'autre.

Enfin il est possible d'utiliser des systèmes de co-culture pour mettre en contact soit un tissu cible « sain » et un tissu arthrosique, soit deux types cellulaires distincts. Ce type de système permet d'étudier l'influence pathologique d'un tissu ou un type cellulaire sur un autre. L'utilisation de membrane synovial pathologique est particulièrement à propos dans ce type de modèle, ce tissu étant la principale source des médiateurs inflammatoires détectés dans le liquide synovial (168). Ainsi la co-culture de membrane synovial de patients arthrosiques et d'explants cartilagineux sains entraîne l'expression dans le milieu de culture d'IL-1, IL-4, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13 et l'ostéoprotégérine (OPG), ainsi que la diminution des glycosaminoglycanes (GAG) dans le cartilage (169). En revanche, la membrane synoviale étant composée de différents types de cellules (voir paragraphe I. Arthrose B. Physiopathologie), déconstruire les mécanismes impliqués peut rapidement devenir complexe.

b) La surstimulation mécanique

Via leur cil primaire et leurs mécanorécepteurs, les chondrocytes sont sensibles aux forces mécaniques. L'activation de ces mécanorécepteurs est nécessaire au maintien de l'homéostasie cartilagineuse (170). Cependant une suractivation de ces mécanorécepteurs peut activer les mêmes voies de signalisation délétères que celles activées par les cytokines inflammatoires (figure 17) (171). Par exemple, lorsque les intégrines sont activées en réponse à un stress mécanique entraînant une rupture du cytosquelette, une cascade de signalisation entraîne le relargage d'IL-1 β et de TNF α (172). Les cytokines ainsi produites vont entraîner la production d'enzymes cataboliques (lesquelles ?) qui vont dégrader la MEC. Les produits de dégradations vont ensuite être à même d'activer de nouvelles cascades inflammatoires (173). L'os sous-chondral est également mécano-sensible et répond aux sollicitations mécaniques, *in vivo*, en activant ses propriétés de remodelage (174). Ainsi l'étude des mécanismes impliqués dans le déséquilibre entre maintien de l'homéostasie et induction de phénomènes pathologiques est relativement importante pour identifier de potentielles actions thérapeutiques à entreprendre.

Plusieurs études réalisées *in vivo* ont tenté de déterminer le niveau de pression physiologique, en position de charge, au niveau de cartilage. Il a ainsi été déterminé à l'aide de prothèse que la pression qui s'exerce au niveau de la hanche (acétabulum) était d'approximativement 3.5 MPa au cours de la marche (175) et que la pression au niveau du genou n'excédait pas 8 MPa, même en cas de ménisectomie complète (176). *In vitro*, des pressions soit cyclique (6 compressions en 5 minutes puis 25 minute de pause) de 4.5 MPa (177) ou une pression unique de 15 MPa (178), sur du cartilage bovin, ont entraîné une apoptose cellulaire, la dégradation de la MEC et une accumulation d'oxyde nitrique, un marqueur de stress inflammatoire, dans le milieu de culture. Tandis qu'une pression cyclique de 1 kPa à une fréquence de 1 Hz pendant 30 min appliquée sur des chondrocytes bovins cultivés en 3D active les voies Erk1/2 et c-Jun N-terminal kinase (JNK), conduisant à l'expression de MMP3 et MMP13. Cette même pression 12h après l'arrêt de la contrainte entraîne une surexpression de COL2A1 et ACAN et leur synthèse est observée 24h après l'arrêt (179). En revanche, une pression cyclique de 0.5 MPa a permis l'augmentation de la synthèse de protéoglycanes (180).

c) *Autres modèles*

D'autres méthodes d'induction de phénotypes arthrosiques ont été développées de façon à se rapprocher de la physiopathologie arthrosique ou afin d'explorer certains mécanismes particuliers.

Les produits de dégradation matricielle

En raison de l'importance de l'activation des fonctions cataboliques au cours de l'arthrose (érosion du cartilage, remodelage osseux, néovascularisation et infiltration immune au sein de la membrane synoviale), et du lien établi entre la stimulation inflammatoire et l'activation de ces fonctions cataboliques, il a été envisagé que les produits de dégradation de la matrice retrouvés dans le liquide synovial et les tissus articulaires (181,182) pouvaient jouer un rôle dans l'entretien de la réaction inflammatoire. Ainsi, il a été démontré que la stimulation de chondrocytes ou de synoviocytes par des fragments de collagène (183) ou de fibronectine (184,185) induisait l'expression de marqueurs associés à l'inflammation (TNF α , iNOS) et au catabolisme (MMPs, ADAMTS). De même, il a été montré que la stimulation de chondrocytes par des DAMPS (damage-associated molecular patterns) entraînait également l'expression de ces marqueurs (186). Enfin, divers cristaux (cristaux calciques, cristaux d'urate) retrouvés dans les tissus arthrosiques ont également été identifiés comme capable de stimuler les chondrocytes et les synoviocytes et ainsi contribuer à la dégradation de la matrice et à l'entretien de l'inflammation (187,188).

L'activation de voies de signalisation spécifiques

Certaines voies de signalisations (Wnt/ β -catenin, Notch) impliquées dans le développement des tissus articulaires participent également à la physiopathologie arthrosique (189,190). Ainsi l'activation ou l'inhibition de ces voies in vitro peut permettre de modéliser les mécanismes pathologiques au cours de l'arthrose. L'activation de la voie Wnt/ β -catenin dans les chondrocytes entraîne l'expression d'enzymes de dégradation de la matrice cartilagineuse (189). De même, l'activation de la voie Notch dans des chondrocytes sains entraîne l'expression de gènes associés à l'arthrose tels que MMP13, ADAMTS5, IL-6, etc. (190).

3. Les limites de l'approche vitro

Le développement de ces modèles in vitro est une nécessité. Du point de vue éthique, le principe des 3R (réduit, raffine, remplace), applicable aux modèles in vivo, encourage à trouver des alternatives à l'utilisation des animaux à visée de recherche. Du point de vue pratique, ces modèles in vitro permettent la dissection des mécanismes moléculaires, notamment précoces, de l'arthrose (191). Toutefois, si plusieurs modèles sont décrits depuis de nombreuses années et sont aujourd'hui utilisés pour le criblage haut débit de candidats médicaments pour l'arthrose, il n'existe pas de consensus concernant les modèles les plus appropriés.

Dans ces modèles, les différentes manifestations de l'arthrose observées in vivo (192) ne sont pas modélisées. Au contraire, les modèles in vitro reposent sur l'utilisation de stimuli variés permettant l'induction de marqueurs cataboliques et inflammatoires génériques. Cette observation pose la question de la pertinence de ces modèles pour la recherche de nouveaux traitements anti-arthrosiques. Plusieurs candidat-médicaments ont ainsi échoué lors de leur translation de l'in vitro à l'in vivo. On peut citer le cas de la glucosamine et de la chondroïtine sulfate, qui ont démontré des propriétés chondroprotectrices in vitro (193) mais une absence d'efficacité clinique (194). De même pour les thérapies visant les cytokines inflammatoires : lutikizumab (anti-IL-1 β) (195), etanercept et adalimumab (anti-TNF α) (196), ou tocilizumab (anti-IL-6), pour lesquelles les essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'effet thérapeutique chez l'homme (197).

Enfin, ces modèles reposent sur une simplification de l'appareil articulaire. Comme nous l'avons vu, l'utilisation d'explants est limitée par la quantité de matériel disponible, tandis que les modèles reposant sur l'utilisation de chondrocytes préalablement amplifiés ne permet pas de reproduire la structure et les interactions complexes du cartilage (198). D'un autre côté, le développement de systèmes microphysiologiques est en cours (155) pour répondre au défi posé par la modélisation des interactions entre les différents tissus articulaires, cependant ces systèmes sont encore largement inaccessibles.

B. Les modèles in vivo d'arthrose

Au-delà des aspects réglementaires, l'utilisation de modèles animaux se révèle encore indispensable aux études précliniques visant le traitement de l'arthrose. L'arthrose est une pathologie complexe dont les acteurs sont multiples. Son développement chez l'homme est lent et ses présentations cliniques variables. De nombreux modèles animaux ont été élaborés pour étudier l'arthrose. Cette diversité s'exprime à travers le nombre d'espèces utilisées (18 espèces recensées) (199), ainsi que via les méthodes employées pour induire l'arthrose (modèles spontanés, transgéniques, induits chirurgicalement ou par l'intermédiaires de traitements chimiques, etc.) (200).

1. Les animaux utilisés

De nombreuses espèces animales ont été utilisées pour étudier les mécanismes physiopathologiques de l'arthrose ou évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de potentiels traitements. On distingue les petits animaux (souris, rats, lapin, cobayes, etc.) des grands animaux (chien, chèvre, mouton, cheval etc.). Les petits animaux sont faciles à utiliser. Ils sont moins cher, plus facile à entretenir, et l'arthrose est induite plus rapidement dans ces modèles que dans les grands animaux. En revanche, leur physiologie est plus éloignée de celle des humains. Ces modèles sont donc utilisés en première intention pour le criblage de plusieurs candidats lors du développement de nouveaux traitements (198). L'anatomie des grands animaux est plus proche de l'anatomie humaine (l'épaisseur du cartilage chez l'homme est de 2.5 mm, chez le chien : 1.3 mm, chez la souris 0.03 mm) (201). Les grands animaux développent spontanément des arthroses et leur espérance de vie plus longue que celle des petits animaux permet un développement plus lent de l'arthrose, donc plus proche de la clinique humaine. Enfin, l'arthrose chez ces animaux peut être monitorée à l'aide de techniques d'imagerie (radiographie, IRM) et d'examens (ponction synoviale) également utilisées chez l'homme (202). En revanche, les modèles grand animaux sont plus cher et soulèvent des considérations éthiques plus importantes (203). Ces modèles sont donc utilisés en seconde intention, pour valider l'efficacité de traitements ayant montré des résultats encourageant dans de petits modèles animaux, avant leur transfère à la clinique humaine (198).

Malgré la diversité des modèles disponibles certains s'adaptent plus facilement aux besoins de la recherche. Ainsi on peut noter que la souris, le rat et le lapin sont les animaux les plus utilisés, suivi du chien (201). Chaque animal présente des avantages et inconvénients qui sont résumés dans les tableaux suivants :

Tableau 6 Avantages et inconvénients des petits modèles animaux pour l'arthrose (tiré de Cope et al. Osteoarthritis Cartilage 2019 (199))

Modèle animal	Avantages	Inconvénients
Souris	<ul style="list-style-type: none"> • Développement rapide de l'OA • Articulation de petite taille, analyse histologique d'un seul tenant • Possibilité de générer des modèles transgéniques • Entretien facile 	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomie, histologie et métabolisme très différents de l'homme • Durée de développement de l'arthrose plus rapide que chez l'homme • Grande variations observées selon les souches • Pour les modèles induit, nécessite certaines compétences techniques
Rat	<ul style="list-style-type: none"> • Développement rapide de l'OA • Articulation de petite taille, analyse histologique d'un seul tenant • Modèle de choix pour les modèles chirurgicaux, peu d'infections post-opératoire, articulation plus large que la souris • Entretien facile 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'arthrose spontanée • Sollicitation immédiate de l'articulation en postopératoire, accélérant la dégénérescence • Modèles transgéniques moins accessible que la souris • Variations observées selon les souches
Cobaye	<ul style="list-style-type: none"> • Organisation histologique du cartilage plus semblable à l'homme • Développement spontané de l'arthrose • Articulations permettant l'analyse histologique d'un seul tenant • Taille de l'articulation suffisante pour le prélèvement de tissus ou de liquide synovial • Entretien facile 	<ul style="list-style-type: none"> • Sollicitation immédiate de l'articulation en postopératoire, accélérant la dégénérescence • Influence des conditions d'élevage (paire ou isolement) sur le développement de l'arthrose
Lapin	<ul style="list-style-type: none"> • Développement spontané de l'arthrose • Régénération du cartilage possible, utilité pour comparer l'efficacité des candidats médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> • Mécanique de la marche très différente de l'homme • Histologie du cartilage et des ménisques différents de l'homme • Régénération spontanée du cartilage
Poisson zèbre	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de générer des modèles transgéniques 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'articulations synoviales
Chat	<ul style="list-style-type: none"> • Taille de l'articulation suffisante pour le prélèvement de tissus ou de liquide synovial 	<ul style="list-style-type: none"> • Entretien • Difficultés éthiques (attachement émotionnel) • Variabilité génétique interindividuelle

Tableau 7 Avantages et inconvénients des grands modèles animaux pour l'arthrose (tiré de Cope et al. Osteoarthritis Cartilage 2019 (199))

Modèle animal	Avantages	Inconvénients
Chien	<ul style="list-style-type: none"> • Physiopathologie et développement de l'arthrose semblable à l'homme • Développement spontané de l'arthrose • Possibilité de recrutement clinique vétérinaire • Taille de l'articulation suffisante pour le prélèvement de tissus ou de liquide synovial • Modèle très utilisé, ce qui facilite les méta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> • Maturité squelettique entre 9 et 18 mois • Entretien • Difficultés éthiques (attachement émotionnel) • Variabilité génétique interindividuelle
Chèvre et Mouton	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomie de l'articulation du coude proche de celle du genou chez l'homme • Taille de l'articulation suffisante pour le prélèvement de tissus ou de liquide synovial • Régénération du cartilage possible • Moins cher que de nombreux autres grand animaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Maturité squelettique vers 2 ans • Capacité régénératrice du cartilage variable avec l'âge des animaux • Capacité régénératrice du cartilage variable dans le temps nécessitant un suivi sur le long-terme • Peu de développement spontané de l'arthrose
Porc	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomie de l'articulation du coude proche de celle du genou chez l'homme 41 • Possibilité de générer des modèles transgéniques 73 • Régénération du cartilage possible 45 	<ul style="list-style-type: none"> • Maturité squelettique entre 10 et 24 mois
Cheval	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomie et physiologie de l'articulation du coude proche de celle du genou chez l'homme • Taille de l'articulation suffisante pour le prélèvement de tissus ou de liquide synovial • Développement spontané de l'arthrose • Possibilité de recrutement clinique vétérinaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Trop cher pour être envisagé comme modèle pour la recherche, en dehors d'un recrutement clinique vétérinaire
Primates non humains	<ul style="list-style-type: none"> • Génétique, anatomie et physiologie proche de celle de l'homme • Physiopathologie et développement de l'arthrose semblable à l'homme • Taille de l'articulation suffisante pour le prélèvement de tissus ou de liquide synovial 	<ul style="list-style-type: none"> • Entretien • Difficultés éthiques (exemple : chimpanzé développent dépression et stress post-traumatique) • Difficulté à obtenir le nombre de sujets nécessaire

2. Les méthodes d'induction de l'arthrose

De nombreuses méthodes ont été développées pour induire l'arthrose chez l'animal. Basées sur les premières classifications de l'arthrose (204) ces méthodes peuvent être classées en deux grands ensembles (figure 18) : les modèles spontanés (primary OA) cherchant à mimer les arthroses préalablement classées comme idiopathiques, et les modèles induits (secondary OA) cherchant à reproduire les différentes arthroses associées aux divers facteurs de risques de l'arthrose (voire paragraphe I.A.4.). Les modèles spontanés regroupent les modèles animaux dans lesquelles l'arthrose se développe naturellement et les modèles transgéniques entraînant une prédisposition au développement de l'arthrose sans autre intervention humaine (205). Les modèles induits regroupent les modèles traumatiques induit chirurgicalement ou de façon non invasive, les modèles induit par administration de composés chimiques et les modèles induit par un déséquilibre métabolique (200). D'autres classifications existent, adaptées aux observations récentes de cliniques (136) mais sont moins utilisées pour différencier les modèles animaux. Il est important de noter que chaque modèle vise à reproduire certains aspects de la maladie, toutefois aucun modèle ne permet de reproduire l'ensemble des diverses présentations de l'arthrose chez l'homme, ni de prédire l'ensemble des réponses cliniques de candidats médicaments (206).

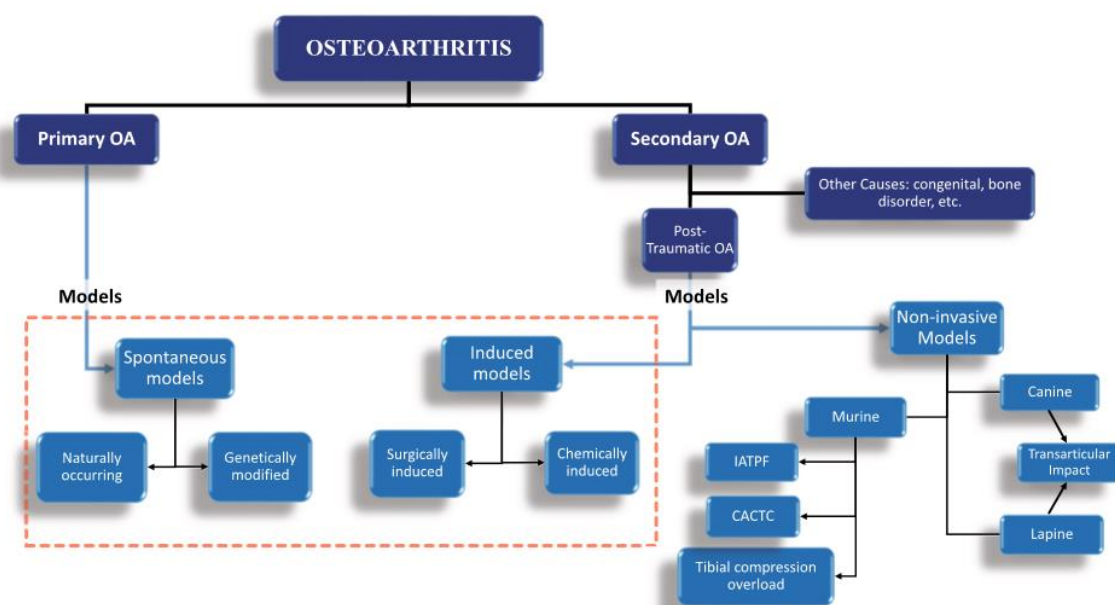


Figure 18 Classification des modèles d'arthrose basée sur les étiologies étudiées chez l'homme, arthrose primitive (primary OA) et secondaire notamment post-traumatique. Le rectangle rouge englobe la classification originale des modèles d'arthrose in vivo. Les flèches bleues indiquent les modèles utilisés pour copier les différentes étiologies humaines. Les flèches noires représentent le type de modèles utilisés. Les modèles non invasifs utilisant le chien et le lapin nécessitent tout deux l'utilisation d'impact transarticulaires. OA : Osteoarthritis (=arthrose), IATPF : intra-articular tibial plateau fracture, CACTC : cyclic articular cartilage tibial compression. Tirée de Kyuinu EL et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* en 2016 (200))

a) *Les modèles spontanés*

L'arthrose se développe spontanément chez de nombreux animaux : certaines lignées de souris et de cobaye, chez le lapin, le chien, le cheval et le macaque.

Certaines lignées de souris sont prédisposées au développement de l'arthrose. Les lignées de souris C57/BL6 et STR/Ort sont les plus utilisées, mais l'arthrose se développe de façon plus lente que dans les modèles induits (206). Alors que d'autres, comme la lignée CBA, sont considérées comme résistantes au développement de l'arthrose (207). La prévalence de l'arthrose à 17 mois est de 40% à 60% des souris dans la lignée C57/BL6 (208). Tandis que la lignée STR/Ort est décrite pour développer rapidement une arthrose (12-20 semaines) (209), possédant des caractéristiques communes à l'arthrose lié à l'âge chez l'homme (modifications de la composition de la MEC cartilagineuse (210), altération du phénotype et de la fonction des chondrocytes (211), dérégulation des voies de signalisation TGF- β et Wnt (212,213) ainsi qu'une augmentation du stress oxydatif (214).

La lignée de cobaye Dunkin-Hartley est également très utilisée pour étudier le développement spontané de l'arthrose chez l'animal. Ces animaux présentent une arthrose modérée à sévère en 18 mois (215) et la taille des articulations touchées permet la collection de liquides synoviale et le prélèvement de tissus permettant le monitoring de l'inflammation (216). En raison de la taille encore modeste de ces animaux leur entretien est relativement aisé, ce qui en fait des modèles intéressants pour évaluer la faisabilité de nouveaux traitements (ARNs interférants, thérapie cellulaire, thérapie génique) (217,218).

Le chien et le cheval présentent l'avantage d'être des animaux très suivis par les vétérinaires. Le fait que ces animaux développent spontanément de l'arthrose avec l'âge en fait des modèles de choix pour des études cliniques vétérinaires en prévision d'une translation clinique chez l'homme (219). Avec la progression de l'arthrose, ces animaux présentent une érosion du cartilage, la formation d'ostéophytes et un remodelage de l'os sous-chondral menant à une sclérose qui peuvent être monitorés via l'imagerie radiographique (220,221).

Enfin l'arthrose se développe spontanément chez le lapin et le macaque (222,223). En raison de considérations éthiques, le macaque est toutefois un modèle animal peu utilisé. Le lapin, malgré une étude déterminant une prévalence de l'arthrose de 70% à l'âge de 9 ans, est peu utilisé pour étudier l'évolution spontanée de l'arthrose. Lui sont préférés les modèles induits chirurgicalement ou chimiquement chez l'animal plus jeune permettant de profiter des capacités de régénération du cartilage (201).

b) Les modèles transgéniques

Les modèles transgéniques d'arthrose consistent en modèles animaux génétiquement modifiés pour exprimer (knock-in), ou supprimer l'expression (knock out), de gènes associés à certaines manifestations de l'arthrose ou impliquées dans certaines voies de signalisation, et déterminer l'influence de ces gènes sur la physiopathologie arthrosique (198). La souris est l'animal le plus utilisé pour l'établissement de ces modèles en raison de sa reproduction rapide, de leur fécondité importante, de la facilité de leur entretien et du séquençage complet de leur génome, ce qui rend possible leur manipulation génétique (206). Les souris génétiquement modifiées peuvent être comparées aux lignées sauvages ayant servies de base à la manipulation génétique pour identifier l'impact des modifications apportées sur le développement de phénotypes arthrosiques (198). Les modèles transgéniques peuvent également être associé à différentes méthodes d'induction de l'arthrose afin d'évaluer le potentiel protecteur ou l'influence délétère des gènes modifiés (224).

Parmi les gènes modifiés on peut citer des gènes associés à la dégradation de la MEC du cartilage (comme lesquels) (225), à l'inflammation (exemples)(226) ou encore au phénotype chondrocytaire (exemples) (227). Ainsi une délétion dans les gènes *Col2a1* (codant pour le collagène de type II) (228) ou *Col9a1* (collagène de type IX) (229) entraînent, rapidement, le développement d'une arthrose spontanée. La surexpression de *Mmp13* entraîne une érosion du cartilage articulaire associé à une hyperplasie de la membrane synoviale (230), tandis que la délétion de ce gène apporte une protection du cartilage dans un modèle post-traumatique (231). Une protection du cartilage face au modèle post-traumatique est également apportée lors d'une délétion du gène *Adamts5* (232), mais pas lors d'une délétion du gène *Adamts4* (233), pourtant également surexprimé au cours de l'arthrose (234). Le rôle du composant C5 du complément dans l'inflammation (235) et du facteur de survie hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α vis-à-vis de l'apoptose des chondrocytes (236) furent également exploré dans des modèles post-traumatiques à l'aide de souris transgéniques. La voie de signalisation Wnt (237) et celle du TGF- β (238) ont également été étudiées via l'utilisation de modèles transgéniques pour identifier les liens entre ces voies de signalisation et l'arthrose.

c) Les modèles chirurgicaux

Les modèles d'arthrose induits chirurgicalement sont les modèles les plus utilisés. Ces modèles permettent une induction rapide et reproductible de l'arthrose et représentent un coût moins important que les modèles spontanés. Toutefois ces modèles ne sont pas adaptés à l'étude des mécanismes associés à l'arthrose liée à l'âge. Les modèles d'arthrose induit chirurgicalement reposent sur la déstabilisation de l'articulation étudiée, induite par un événement traumatique (section ligamentaire, méniscectomie) (figure 19), qui entraînent une inflammation et une altération biomécanique modifiant la transmission des forces au sein de l'articulation. Dans ces modèles traumatiques le contrôle consiste souvent en la réalisation de la procédure chirurgicale sans induction de l'évènement traumatique (198).

Le modèle le plus utilisé consiste en une section du ligament croisé antérieur (anterior cruciate ligament transection – ACLT). Il peut être associé à la section d'autres ligaments (ligament croisé postérieur, ligament collatéral médial et/ou latéral) ces combinaisons permettant d'obtenir des atteintes d'intensité variable (239). Ce modèle fut établi avec la volonté de mimer la physiopathologie associée à la rupture des ligaments croisés observée chez l'homme (206). Toutefois, il est aujourd'hui acquis que ce modèle, induit chez le petit animal, ne peut être directement comparé à l'évolution observée chez l'homme suite à ces événements traumatiques. Notamment en raison du développement rapide de l'arthrose observé chez l'animal suite à l'induction du modèle ACLT, contrairement à la progression lente observé chez l'homme (206).

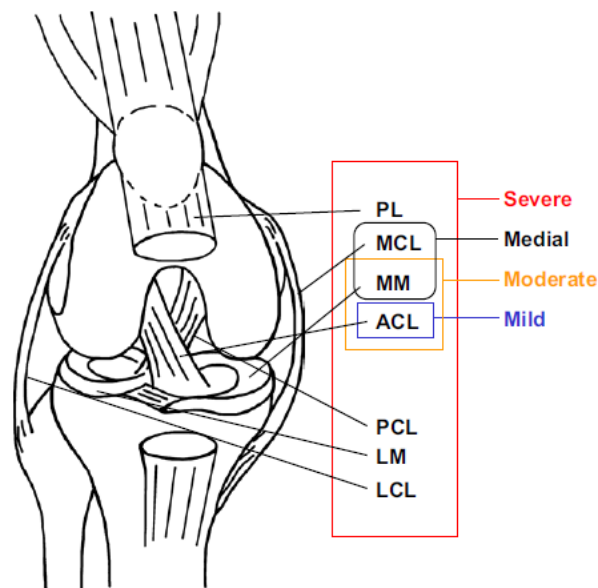


Figure 19 : Schéma des différents cibles ligamentaires et méniscales des modèles chirurgicaux d'arthrose. PL, ligament patellaire ; MM, ménisque médiale ; LM, ménisque latéral ; MCL, ligament collatéral médial ; LCL, ligament collatéral latéral ; ACL, ligament croisé antérieur ; PCL, ligament croisé postérieur. (tirée de Kamekura et al. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005 (239))

Le second modèle chirurgical le plus utilisé consiste en une déstabilisation du ménisque médial (DMM) obtenue par section du ligament ménisco-tibial médial. Cette déstabilisation entraîne le déplacement médial du ménisque lors de la sollicitation de l'articulation, modifiant ainsi la répartition des contraintes mécaniques au sein de l'articulation (240). Ce modèle vise à induire le développement de lésions semblables à celles observées chez l'homme lors de lésions méniscales (198). Cette méthode d'induction de l'arthrose est très reproductible et le développement des lésions est plus lent que dans le modèle ACLT (198). Chez la souris, après une phase initiale inflammatoire se résorbant en quelques semaines (241), les lésions arthrosiques se développent en 4 à 8 semaines (242). L'âge et le sexe des animaux influencent le degré de l'atteinte, avec des atteintes plus importantes chez les souris âgées et chez les mâles (243).

Ces procédures peuvent également être réalisées chez de plus grand animaux. Le modèle ACLT est le modèle le plus utilisé chez les grands animaux, qui en raison de leurs articulations plus larges permettent de mieux reproduire la physiopathologie humaine. Le site articulaire varie selon la répartition des charges portante chez ces animaux. Chez le lapin, les atteintes méniscales sont réalisées sur les ménisques latéraux en raison d'une répartition de la transmission différente des charges comparée aux rongeurs ou à l'homme (198). Chez le chien, la chèvre, le mouton ou le cheval c'est l'articulation du coude qui sera visée, l'anatomie de cette articulation étant proche de celle du genou humain (198).

Un dernier modèle peut être classé parmi les modèles induit chirurgicalement mais ne consiste pas en l'induction d'un acte traumatique pour l'articulation, il s'agit des modèles d'ovariectomie. Comme nous l'avons vu la ménopause est associée à un risque accru de développement de l'arthrose chez la femme (paragraphe I.A.4.a.). L'ovariectomie a donc été choisie comme modèle pour reproduire et étudier l'effet de la privation en estrogènes sur le développement de l'arthrose (244). Toutefois, ces modèles n'ont, pour le moment, pas permis d'élucider les mécanismes impliqués (245).

d) *Les modèles par induction chimique*

L'arthrose peut également être obtenue chez l'animal par injection intra-articulaire de composés chimiques (mono-iodoacétate de sodium – MIA, papaïne, collagénase, etc.) qui vont entraîner une réaction inflammatoire et la rupture de l'homéostasie articulaire (198). Ces modèles, comme les modèles chirurgicaux, sont très reproductibles et permettent une induction rapide de l'arthrose. Contrairement aux modèles chirurgicaux, la technique d'injection intra-articulaire est peu invasive et permet de limiter les complications post-opératoires telles que les infections (198). L'intensité des atteintes arthrosiques induites peut être modulée par la quantité injectée d'agent chimique. Ces modèles sont particulièrement adaptés à l'étude de l'inflammation et de la douleur dans l'arthrose (246).

Le modèle d'arthrose chimiquement induit le plus utilisé est le modèle par injection de MIA (247). Le MIA est un inhibiteur de la glyceraldehyde-3-phosphatedeshydrogénase (GAPDH). Indispensable au métabolisme glycolytique aérobie, l'inhibition de cette enzyme entraîne rapidement la mort des chondrocytes, la dégradation de la MEC cartilagineuse, la formation d'ostéophytes, l'inflammation et des douleurs (248). Chez le rat, l'arthrose est donc induite par une injection intra-articulaire de 100 à 1000 µg de MIA (206). La nécrose du cartilage est observée rapidement (1-7 jours) (206). Il est à noter que ce modèle est très éloigné de la physiopathologie de l'arthrose et est donc fortement remis en question (198,206).

Deux autres modèles consistant en l'injection d'enzyme cataboliques (la papaïne et la collagénase) ont donc été développés pour se rapprocher de la physiopathologie arthrosique. La papaïne est une enzyme dégradant les protéoglycanes de la MEC du cartilage. L'injection de cette enzyme entraîne le développement de lésions en 3 semaines chez la souris (249). La gravité de l'atteinte est dose dépendante et peut donc être modulée et permet, à faible dose, le développement de lésions sans inhibition de la capacité régénératrice du cartilage chez le lapin (250). La collagénase est une enzyme catabolique dont le substrat est le collagène de type I. L'injection de cette enzyme entraîne ainsi des lésions dans les structures contenant cette macromolécule (notamment tendons et ligaments). Ces lésions résultent en une instabilité de l'articulation qui entraîne le développement de l'arthrose. Les lésions cartilagineuses apparaissent 3 semaines après l'injection, et une sclérose de l'os sous-chondral est observée à partir de 6 semaines (contrairement aux modèles MIA et papaïne) (205).

e) *Les modèles non invasifs*

Plus récemment, certains modèles traumatiques non invasif ont été décrits (198,206). Ces modèles visent à se rapprocher de la physiopathologie et des facteurs de risques de l'arthrose (voir paragraphe I.A.4.), par l'induction d'évènement traumatiques externe (impact) sur les tissus articulaires, sans rupture de la capsule articulaire ni effraction cutanée. Trois modèles ont ainsi été développés : (i) la fracture du plateau tibial intra-articulaire (251), (ii) la compression cyclique du cartilage tibial (252) et (iii) la rupture du ligament croisé antérieur suite à une compression mécanique (253).

Le modèle de fracture du plateau tibial est le premier modèle traumatique non-invasif développé (251). Ce modèle permet de reproduire le type de fracture observé chez l'homme lors de choc très important (par exemple accidents de la route). L'articulation de l'animal est placée, fléchiée, dans un dispositif capable d'appliquer une force compressive contrôlée. La fracture ainsi obtenue entraîne le développement de lésions arthrosiques au niveau du cartilage et de l'os sous-chondral (251).

Le modèle de compression cyclique du cartilage tibial permet de modéliser la réponse du cartilage et de l'os sous-chondral (cortical et trabéculaire) à la surstimulation mécanique (198). Ce modèle utilise le même type d'appareillage que le modèle de fracture du plateau tibial. La compression appliquée est d'intensité moindre, mais répétée. Cette contrainte modifie l'homéostasie cartilagineuse qui entraîne le développement de lésion du cartilage (fissures, érosion) (254) et un épaississement de la plaque osseuse sous-chondrale (255). Ce modèle a notamment permis d'établir un lien entre le remodelage de l'os sous-chondral et la progression des lésions cartilagineuses en regard (255).

Le modèle de rupture du ligament croisé antérieur suite à une compression mécanique, consiste également en l'application d'une force compressive contrôlée, entraînant la dite rupture du ligament (253). Les lésions observées dans ce modèle reproduisent, de façon plus fidèle que le modèle ACLT, les lésions observées chez l'homme suite à la rupture des ligaments croisés. La rupture du ligament croisé antérieur, entraîne une déstabilisation de l'articulation qui aboutit à l'apoptose des chondrocytes, l'érosion de la MEC du cartilage et un remodelage de l'os sous-chondral (253). Cette rupture entraîne également une hémarthrose et l'augmentation de la concentration en cytokines inflammatoires dans l'articulation causant une inflammation de la membrane synoviale (256).

Un dernier modèle, non traumatique, peut également être classé dans les modèles induits mais non invasif : le régime riche en graisses (high-fat diet – HFD). Les souris alimentées avec un régime HFD développent une obésité et présentent des concentrations en cytokines inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, et TNF α), TGF- β , MMP-13 et vascular endothelial growth factor- α (VEGF- α) plus élevées dans le liquide synovial que les souris alimentées avec un régime classique (257). Certaines adipokines, des cytokines inflammatoires produites par le tissu adipeux, sont également retrouvées augmentées dans le plasma et les tissus articulaires de ces souris (258). Le régime HFD potentialise l'effet de modèles post traumatiques d'arthroses (259). Chez la souris C57/BL6J, il a également été montré que le régime HFD entraînait le développement de l'arthrose de manière spontanée (260). Toutefois il existe des doutes sur la reproductibilité de cette observation (257).

3. Les limites des modèles in vivo d'arthrose

L'une des principales limites de l'utilisation de modèles animaux réside dans le questionnement éthique que cette utilisation soulève. Ce questionnement éthique est particulièrement important dans le cadre de la modélisation de l'arthrose, en raison de la composante douloureuse de cette maladie et du développement progressif recherché, donc étendu dans le temps. Le principe des 3R (réduit, raffine, remplace) est évidemment recherché. Toutefois, nous l'avons vu (paragraphe II.A.3.), les modèles in vitro (remplace) ne permettent pas la prise en compte des interactions complexes existant entre les tissus articulaires. La prise en charge de la douleur et de l'inflammation (raffine) peut influencer sur la modélisation de la maladie. Enfin, la variabilité interindividuelle, observée malgré une certaine reproductibilité des modèles, entre en compétition avec la réduction du nombre d'animaux (réduit) utilisés lors de la recherche d'une validation statistique des résultats observés (199).

Le recrutement d'animaux développant une arthrose spontanée (chien, cheval) au cours d'essais cliniques vétérinaires (219) représente une alternative intéressante à l'utilisation d'animaux à visée de recherche. Ces grands animaux reproduisent de manière plus fidèle la physiopathologie de l'arthrose telle qu'observée chez l'homme. Cependant, ces animaux très utiles pour valider l'efficacité clinique de nouveaux traitements restent des animaux de compagnie et il n'est pas envisageable de les utiliser pour l'étude des mécanismes soutenant l'efficacité de ces traitements.

Finalement, malgré une grande diversité des animaux et des méthodes permettant d'induire l'arthrose, il n'existe pas de modèle idéal permettant de reproduire la complexité des

présentations de l'arthrose observée chez l'homme. Chaque espèce permettant de modéliser l'arthrose présente des avantages et des inconvénients (paragraphe II.B.1.). Les différences de taille, d'anatomie, d'histologie, de physiologie ou encore de biomécaniques des articulations humaines et animales font, du transfert des résultats obtenus chez l'animal, à la clinique humaine, un véritable challenge.

Différences entre les réponses immunitaires chez l'homme et la souris

Etant donné la mise en évidence du rôle, de plus en plus important, de l'inflammation dans la physiopathologie arthrosique (261) et l'utilisation importante de la souris comme modèle pour la compréhension de la physiopathologie de l'arthrose, l'étude toxicologique et l'évaluation du potentiel thérapeutique de nouveaux traitements, il nous semble important de mettre en lumière certaines des différences existant entre les réponses immunitaires chez l'homme et la souris.

La structure générale du système immunitaire chez l'homme et la souris reste semblable (développement de cellules dédiées à l'immunité au sein d'organes dédiés à cette fonction, description de deux systèmes – l'immunité innée et l'immunité adaptative, développement d'une immunité humorale reposant sur la production d'anticorps, etc.) (262). Cependant, plusieurs différences peuvent être observées. Du point de vue des médiateurs cellulaires de l'immunité on peut remarquer que les proportions des différents types cellulaires immuns dans le sang périphérique ne sont identiques. Ainsi, les neutrophiles représentent entre 50% et 70% des leucocytes circulants chez l'homme, et les lymphocytes 30% à 50%. En revanche, chez la souris les lymphocytes représentent 75% à 90% des leucocytes circulants (263). On observe également des variations pour l'ensemble des populations de cellules immunes :

- absence d'IL-8 chez la souris pourtant nécessaire à la chemoattraction des neutrophiles (264)
- récepteurs membranaires inhibiteurs des cellules NK très différents (famille des Ly49 chez la souris et des KIR chez l'homme) (265)
- différences de sous-types d'immunoglobulines (Ig) produites par les lymphocytes B (IgA, IgD, IgE, IgM, IgG1, IgG2a, IgG2b, et IgG3 chez la souris, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM, IgG1, IgG2, IgG3, et IgG4 chez l'homme mais n'étant pas les homologues des Ig de la souris) (266)
- les récepteurs de ces Ig (FcR) ne sont pas semblables entre les deux espèces (267)

- la différenciation Th1 des lymphocytes T, dépendante de la stimulation par $\text{INF}\alpha$ chez l'homme mais pas chez la souris (268)
- la production d'Il-10 comme marqueur de la différenciation Th2 chez la souris mais produites par les cellules Th1 et Th2 chez l'homme (269), etc. (266,270)

Certaines de ces différences peuvent avoir une influence sur l'étude de la physiopathologie de l'arthrose et un impact sur le développement de nouvelles solutions thérapeutiques. Par exemple, il existe d'importantes différences concernant le métabolisme de l'arginine dans les macrophages. Les macrophages murins en réponse à une menace vont produire des nitric oxide synthase inductibles (iNOS). Ces enzymes vont produire une grande quantité de NO qui va entraîner l'effet biologique recherché (destruction du pathogène, inhibition de l'inflammation lors de la phase résolutive) (271). Chez l'homme l'activation par les mêmes signaux ne vas pas entraîner la production de iNOS, mais celle de l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) (270). Cette enzyme participe à la transformation du tryptophane en kynurénine, et c'est le manque de tryptophane et l'action biologique de la kynurénine qui vont entraîner l'effet biologique recherché (272).

On peut également noter les différences de réponses à l'activation des Toll-like récepteurs (TLR) chez l'homme et la souris. Les TLR sont actuellement les cibles de la recherche de nouveaux traitements pour l'arthrose (273). Parmi les 10 TLR connus chez l'homme, 8 sont surexprimés dans la membrane synoviale des patients arthrosiques (274). Les TLR 2 et 4 participent particulièrement à la physiopathologie en raison de leurs activations par le $\text{TNF}\alpha$ ou la stimulation mécaniques (275,276). Hors le profil d'expression du TLR2 dans les cellules immunes diffère entre l'homme et la souris (277) et la sensibilité du TLR4 est beaucoup moins importante chez la souris que chez l'homme (270).

C. Un nouveau modèle pour l'arthrose : La souris humanisée

Afin de répondre à la difficulté soulevée par les différences de réponses immunes entre l'homme et la souris, de nouveaux modèles ont été élaborés : les souris humanisées. Le nom de « souris humanisées » représente un ensemble de modèles murins basé sur l'utilisation de souris transgéniques exprimant des gènes humains ou de souris immunodéficientes transplantées avec des cellules (cellules souches hématopoïétiques – HSC, cellules mononuclées du sang périphérique – PBMC) ou tissus humains. Le développement de ces souris humanisées représente une avancée intéressante pour l'étude du système immunitaire humain en condition physiologique et pathologique.

1. La génération de lignées de souris hôtes pour la greffe de cellules humaines

L'émergence des modèles de souris humanisées repose sur une série d'avancées scientifiques : (i) la découverte de la mutation *Prkdc^{scid}*, puis (ii) la génération de la lignée NOD-scid, et enfin (iii) la découverte de mutation invalidant la chaîne γ du récepteur à l'interleukine-2 (*Il2rg^{-/-}*). Ces découvertes ont permis, progressivement, l'amélioration de la greffe de tissus et cellules humaines chez la souris.

La découverte de la mutation *Prkdc^{scid}* (protein kinase, DNA activated, catalytic polypeptide ; severe combined immunodeficiency – abrégée *scid*) dans la lignée murine CB17 (278) a abouti au développement d'un animal radiosensible déficient en lymphocytes T ou B matures. Cette immunodéficiences de la souris scid a ainsi permis la greffe de tissu fœtal humain (279), de PBMC (280) et de HSC (281). Toutefois, il a été observé que la prise de greffe des cellules humaines restait modérée et ne permettait pas le développement d'un système immunitaire humain fonctionnel. Ce manque d'efficacité de la technique d'humanisation chez la souris scid est expliqué par l'activité immunitaire innée résiduelle, médiée notamment par les cellules « natural killer » (NK), toujours fonctionnelles dans la lignée de souris scid (282).

La seconde avancée dans le développement de souris humanisées est la génération de souris NOD-scid par croisement des lignées NOD (non-obese diabetic – NOD) et CB17-scid (283). La lignée NOD-scid permet de combiner les avantages phénotypiques des souris scid (absence de développement de lymphocytes T ou B matures et radiosensibilité) et la réduction de l'activité immunitaire innée observée dans la lignée NOD (283,284). Grâce à la réduction de l'activité des cellules NK et des autres effecteurs de l'immunité innée, les souris NOD-scid permettent une meilleure greffe des cellules humaines (PBMC (285) et HSC (286,287)).

Cependant, l'activité des cellules NK, bien que réduite, est toujours présente chez ces souris, ce qui limite ainsi le développement de la lignée lymphoïde (283). Une autre limite de ces souris NOD-scid réside dans leur faible espérance de vie, dû au développement de lymphomes, ce qui complique leur utilisation (283).

La troisième découverte capitale fut le développement de lignées murines présentant des mutations au niveau du gène codant pour la chaîne γ du récepteur à l'interleukine-2 (*Il2rg*^{-/-}) (288). L'IL-2R γ est un élément crucial des récepteurs aux cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21 (289). L'absence de cette protéine réduit de façon importante le développement des lymphocytes et prévient complètement le développement des cellules NK (290–292). Plusieurs mutations visant ce gène furent découvertes de façon indépendante entre 1995 et 1999 (290–292). Cette découverte fut une avancée majeure pour le développement des souris humanisées, grâce à la génération de lignées de souris *Il2rg*^{-/-} immunodéficientes par croisement avec divers lignée de souris immunodéficientes dont la lignée NOD-scid. Les principales lignées *Il2rg*^{-/-} immunodéficientes sont les suivantes :

- NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl} (aussi appelée NSG), obtenue par croisement de la lignée NOD-scid et de la lignée B6.129S4-*IL2R γ* ^{tm1Wjl/J} pour laquelle la mutation visant le gène *Il2rg* résulte en une absence totale d'expression du gène (293,294)
- NODShi.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Sug} (aussi appelée NOG), obtenue par croisement de la lignée NOD-scid et de la lignée C57BL/6J- γ c^{null} pour laquelle la mutation visant le gène *Il2rg* (*Il2rg*^{tm1Sug}) résulte en une troncature de la boucle intra-cytoplasmique de la protéine, ce qui conduit à la production d'une protéine capable de fixer les cytokines sans entrainer de cascade de signalisation (295)
- NOD.Cg-*Rag1*^{tm1Mom} *Il2rg*^{tm1Wjl} (aussi appelée NRG), générée par croisement d'une lignée NOD-scid présentant une mutation inactivant le gène recombination-activating gene 1 (*Rag1*) avec la lignée B6.129S4-*IL2R γ* ^{tm1Wjl/J} (296)
- C.Cg-*Rag1*^{tm1Mom} *Il2rg*^{tm1Wjl} et C.Cg-*Rag2*^{tm1Fwa} *Il2rg*^{tm1Sug} (aussi appelées BRG), générée par croisement de lignées Balb/c présentant des mutations visant *Rag1* ou *Rag2* (d'autres lignées immunodéficientes) avec la lignée B6.129S4-*IL2R γ* ^{tm1Wjl/J} (296,297)
- C;129S4-*Rag2*^{tm1Flv} *Il2rg*^{tm1Flv/J} (aussi appelées C;129RG), générée depuis la lignée BALB/c \times 129 *Rag2*^{null} (298)

Ces différentes lignées présentent toutes une réduction importante de l'activité immunitaire innée, une absence de cellules NK et une espérance de vie accrue (environ 90

semaines (294)) comparées à la lignée NOD-scid (environ 37 semaines (283)). Elles permettent la prise en greffe d'important niveaux de cellules humaines et le développement de systèmes immunitaires humains fonctionnels (288).

2. Les différentes méthodes d'humanisation

Plusieurs techniques d'humanisation ont pu être explorées. En faisant varier les voies d'administrations, les tissus ou cellules administrés, ces diverses techniques ont débouché sur différents modèles (figure 20).

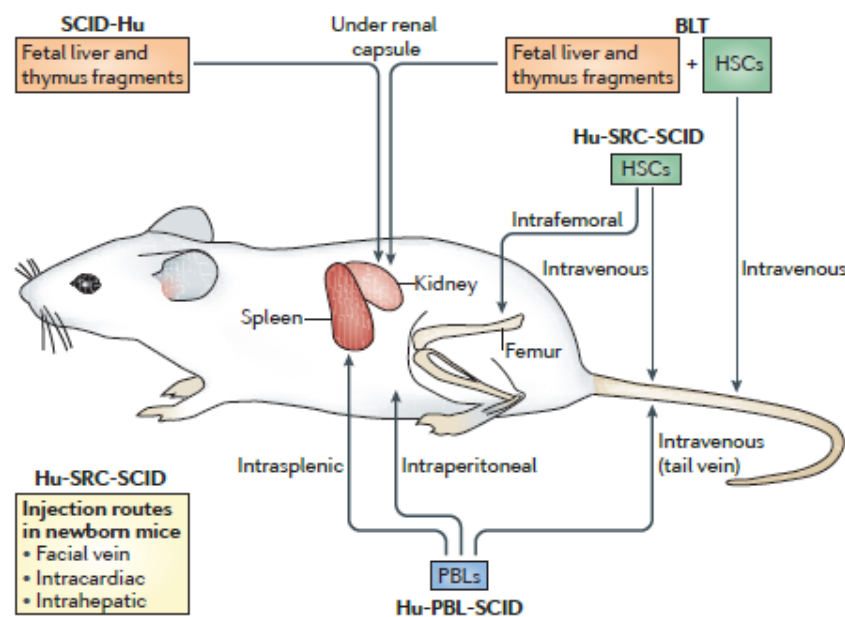


Figure 20 : Voie d'approche pour la transplantation d'un système immunitaire humain chez la souris immunodéficiente (tirée de Shultz et al. Nat. Rev. Immunol. 2012 (299))

L'injection de lymphocytes humains issus de sang périphérique (peripheral blood lymphocyte - PBL) chez la souris immunodéficiente est la technique la plus aisée à réaliser. Les lymphocytes humains sont facilement obtenus à partir du sang périphérique humain et leur injection dans les lignées de souris *Il2rg^{-/-}* immunodéficientes permet une bonne prise de greffe des lymphocytes T, mémoires et effecteurs (299). Ce modèle, appelé Hu-PBL-SCID (pour Human-PBL-engrafted-SCID), permet la modélisation de réaction xénogénique du greffon contre l'hôte (GVHD) (299). Toutefois, ce modèle ne permet pas, ou peu, la prise en greffe des lymphocytes B et des cellules myéloïdes (monocytes, cellules dendritiques, polynucléaires). Tous les lymphocytes T transplantés sont activés et la fenêtre expérimentale est étroite en raison de la GVHD (300). Enfin, les cellules présentatrices d'antigènes de l'hôte n'expriment pas les HLA et ne peuvent donc pas interagir avec les cellules greffées (300).

Afin de pouvoir étudier le développement des différentes lignées hématopoïétiques, des HSC humaines ont pu être injectées chez la souris immunodéficiente (adulte (294) ou nouvellement née (293)). Ces HSC sont obtenues par isolement depuis le tissu hépatique fœtal, le sang de cordon, la moelle osseuse, ou le sang périphérique humain après un traitement par G-CSF permettant d'augmenter leur circulation dans ce tissu (301). Ce modèle, appelé Hu-SRC-SCID (pour Human-SCID repopulating cell-SCID), permet le développement des lignées myéloïdes et lymphoïdes et la génération d'un système immunitaire humain naïf (302). Toutefois, en raison d'une absence d'expression des HLA par les cellules murines, les lymphocytes T humains, éduqués par l'épithélium thymique murin, sont restreints par les CMH de souris (H2) et non par les HLA (302).

Pour permettre l'étude des lymphocytes T restreints par les HLA d'autres modèles ont été développés et reposent sur la transplantation de tissus humains associés ou non à l'administration de HSC. Le modèle SCID-Hu (pour SCID-Human) est ainsi obtenu par implantation de tissus hépatiques et de thymus humains fœtaux sous la capsule rénale de souris immunodéficientes (303). Ce modèle permet le développement de Lymphocytes T restreints par les HLA (303), en revanche peu de cellules appartenant aux autres lignages hématopoïétiques se développent (303). C'est pourquoi cette technique d'implantation a été combinée à l'administration de HSC autologues dans le modèle BLT (Bone marrow, liver, thymus) (304). Ce modèle permet une prise en greffe importante des cellules immunitaires humaines (meilleure que celle obtenue avec le modèle Hu-SRC-SCID (299)) et le développement de lymphocytes T restreints par les HLA. Il s'agit également du seul modèle permettant le développement du système immunitaire humain au niveau des muqueuses de la souris (299). Ce modèle est finalement limité par la disponibilité de tissus fœtaux et par les compétences chirurgicales nécessaires à la transplantation des tissus humains sous la capsule rénale murine.

La plupart de ces procédures nécessitent un pré-conditionnement des souris par irradiation subléthale aux rayons γ avant l'administration des tissus ou cellules humaines. Le niveau de radiation nécessaire varie, selon que la procédure est réalisée sur des souris adultes, des souriceaux, ou encore sur des souris exprimant la mutation *scid* (299).

3. Les limites du modèle NSG Hu-SRC-SCID et développement récents des modèles de souris humanisées

Nous l'avons vu dans les parties précédentes, l'administration de HSC humaines chez la souris NSG permet le développement d'un système immunitaire humain fonctionnel, incluant le développement de cellules des lignées lymphocytaires (T et B), et des lignées myéloïdes (polynucléaires, monocytes/macrophages, cellules NK) (305). Toutefois comme nous l'avons évoqué, dans ce modèle les Lymphocytes T sont éduqués par l'épithélium thymique murin, et sont donc restreint par les CMH de souris (H2) et non par les HLA (302). Cette restriction vis-à-vis des H2 rend alors difficile les interactions entre ces lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages et cellules dendritiques) d'origine humaines, exprimant les HLA. Pour contourner cette difficulté plusieurs équipes ont cherché à générer des souris immunodéficientes exprimant de façon transgénique des HLA (305). Une autre approche consistant à infecter des souris NSG via des vecteurs viraux codant pour les HLA a également été proposée (306,307).

Il a aussi été observé que le développement de la lignée myéloïde n'était pas robuste, en raison de l'absence de facteurs spécifiques d'espèces (IL-3, IL-7, M-CSF, etc.) (308). Pour des raisons similaires, la maturation des lymphocytes B était altérée (309). Afin de contourner cette limite, la génération de souris transgéniques exprimant ces cytokines indispensables a été obtenue via diverses techniques de modification génétiques (technologies knock-in, vecteurs viraux, plasmides, ADN bactérien artificiel, etc.) (305). Parmi les modèles récemment développés on peut citer le modèle MISTRG (310). Ce modèle généré à partir de la lignée 129×BALB/c présentant les mutations *Rag2^{-/-}* et *Il2rg^{-/-}* exprime de façon transgénique les cytokines et facteurs de croissance humains M-CSF, IL3, SIRP- α , et TPO permettant un meilleur développement des cellules myéloïdes (macrophages et cellules NK) (310). Une autre lignée obtenue par croisement de deux lignées transgéniques : NSG-SGM3, exprimant de façon transgénique SCF, GM-CSF, et IL3 (311); et NSG-Tg(huCSF1) exprimant de façon transgénique CSF1 (312). Cette lignée NSG-SGM3 CSF1 appelée QUAD, a également permis un meilleur développement des cellules myéloïdes ainsi qu'une génération accrue de lymphocytes T régulateurs (305).

Enfin, les souris humanisées NSG Hu-SRC-SCID présentent une faible production d'IgG, en raison d'une limitation des capacités de transition des lymphocytes B. Cette limitation est due au mauvais développement des centres germinatifs, qui permettent l'éducation des lymphocytes. Ce développement altéré résulte de la mutation *Il2rg^{-/-}* et aucune

alternative n'a été identifiée à ce jour (305). De même, il est observé une rupture de la tolérance des lymphocytes T humains vis-à-vis des cellules murines 5 à 7 mois après la procédure d'humanisation. Les mécanismes de rupture de cette tolérance sont encore mal connus (305).

4. Le potentiel des modèles de souris humanisées pour l'arthrose

Selon les propriétés offertes par chaque modèle (voir les paragraphes précédents), les souris humanisées ont été utilisées pour l'étude de nombreux phénomènes physiologiques ou pathologiques. Ces modèles ont également servi de plateforme à l'étude préclinique de nouvelles solutions thérapeutiques (313). Leurs applications touchent à des domaines aussi variés que l'hématopoïèse (314), les maladies infectieuses (315), l'auto-immunité (316), l'oncologie (317) ou encore la médecine régénératrice (318).

Les souris humanisées ont notamment été utilisées pour l'élaboration de modèle d'arthrite. Plusieurs stratégies ont été employées : (i) la greffe de tissu synovial de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (319), (ii) la greffe de cartilage humain sain et de membrane synoviale de patient (320), (iii) l'administration de cellules immunes isolées du liquide synovial de patients (321), (iv) l'administration de PBMC de patients (322) et enfin (v) l'induction de la « pathologie » via les divers mécanismes permettant de modéliser l'arthrite chez les souris non humanisées (323). Une étude, réalisée selon cette dernière stratégie, a montré que l'induction de l'arthrite induite par injection intra-articulaire de *Chlamydia trachomatis* dans une souris NOD-scid humanisée par des HSC provenant de patients arthrosiques entraînait une inflammation synoviale avec infiltration de macrophage humains CD68⁺ (324). Ces modèles pourraient donc être utilisés pour l'exploration des mécanismes impliqués dans la réaction inflammatoire, observée au niveau de la membrane synoviale au cours de l'arthrose. Cependant, les espoirs portés sur les modèles de souris humanisée pour l'arthrite se tourne préférentiellement vers les possibilité d'études préclinique de potentiels nouveaux traitements, notamment les thérapies cellulaires (325).

Parmi les différentes solutions de thérapies cellulaires, l'intérêt thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses a été particulièrement étudié grâce aux modèles de souris humanisées (326). La sécurité d'utilisation et l'efficacité thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses ont pu être explorées dans plusieurs modèles pathologiques : GVHD (327), greffe de peau (328), greffe de cellules pancréatiques (329), myasthénie auto-immune (330), fibrose pulmonaire idiopathique (331). L'établissement d'un modèle d'arthrose chez la souris humanisée pourrait aider à l'évaluation du potentiel thérapeutique des cellules souches

mésenchymateuses, qui représentent une solution thérapeutique intéressante dans l'arthrose comme nous allons le voir.

III. LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES POUR TRAITER L'ARTHROSE

Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) ont été identifiées pour la première fois à la fin des années 70 par Friedenstein *et al.*(332). En cherchant à cultiver les cellules de la moelle osseuse, Friedenstein observe la formation de colonies cellulaires fibroblastiques, adhérentes au plastique. L'implantation de ces colonies, *in vivo*, dans la capsule rénale d'animaux syngéniques, a abouti à la formation d'un tissu ostéoïde.

En 1991, leur est attribué le nom de « cellules souches mésenchymateuses » (333). En 1999, Pittenger montre, *in vitro*, qu'il est possible d'induire la différenciation de ces cellules dans les lignages mésenchymateux : ostéoblastique, chondrogénique et adipogénique (334). Leurs propriétés de différenciation ont ensuite été étendues aux lignages ectodermiques (épiderme, neurones) et endodermiques (muscles, poumons) (335) (figure 19).

Découvertes dans la moelle osseuse, les MSC ont ensuite été identifiées dans de nombreux autres tissus (336). Il est aujourd'hui admis que ces cellules seraient présentes dans l'ensemble des tissus adultes. Au-delà de leur rôle de remplacement des cellules lésées ou vieillissantes, il a été montré que les MSC participaient au maintien de l'homéostasie au sein de leur tissu de résidence au travers d'activité paracrines (337).

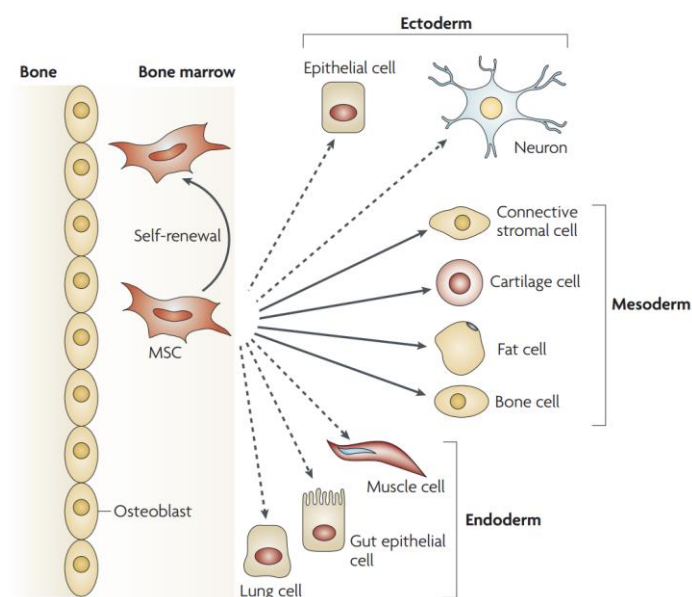


Figure 21 : Représentation schématique de la multipotente des MSC (tirée de Uccelli *et al.* Nat. Rev. Immunol. 2008 (335)).

A. Caractérisation des cellules souches mésenchymateuses

Face à la multiplication des études s'intéressant aux propriétés des MSC la Société Internationale de Thérapie Cellulaire (ISCT) a proposé un ensemble de critères minimum (table 6) permettant de caractériser les MSC (338). Ces critères ont permis une certaine harmonisation des études, malgré la forte hétérogénéité des populations cellulaires provenant de tissus différents et selon des méthodologies d'isolement variant d'un établissement à un autre.

Tableau 8 : Les critères minimum permettant de caractériser les cellules souches mésenchymateuses

Adhérence au plastique	<ul style="list-style-type: none"> • Découle de la méthode d'obtention des MSC, décrite par Friedenstein et al. (332). • Élimination des cellules non adhérentes (ex : cellules souches hématopoïétiques). 	
Expression membranaire d'antigènes spécifiques (Cluster de différenciation - CD)	<ul style="list-style-type: none"> • > 95% de la population exprime les trois marqueurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ CD73 (ecto 5' nucléotidase, ou MAb SH3 et SH4) ○ CD90 (Thy-1) ○ CD105 (endoglin, ou MAb SH2). 	<ul style="list-style-type: none"> • < 2% de cette population exprime les marqueurs hématopoïétiques suivants : <ul style="list-style-type: none"> • CD45 (pan-leucocytaire) • CD34 (cellules progénitrices hématopoïétiques et des cellules endothéliales) • CD14 ou CD11b (monocytes et macrophages) • CD79α ou CD19 (lymphocytes B) • HLA class II (ou HLA-DR)
Multipotence	<ul style="list-style-type: none"> • Capacité de différenciation dans au minimum trois lignages différents (338) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Lignages mésenchymateux ont été les plus étudiés (capacités de différenciation ostéogénique, chondrogénique et adipogénique). ○ lignages ectodermiques (épiderme, neurones) et endodermiques (muscles, poumons) (335). 	

B. Les sources de cellules souches mésenchymateuses pour la recherche et le traitement de l'arthrose

Plus de 350 essais cliniques de thérapie cellulaire utilisant des MSC sont en cours dans le monde (clinicaltrial.gov). Les indications testées sont extrêmement variées en raison des multiples propriétés thérapeutiques des MSC. Parmi les indications visées on peut citer : les altérations osseuses, les dégénérescences musculaires (myopathies), l'insuffisance cardiaque (accident vasculaire cérébrale, infarctus du myocarde, ischémie des membres inférieurs), le

diabète, les maladies auto-immunes (lupus) (339), le rejet de greffe (340), ou encore les atteintes ostéoarticulaires (arthrose, polyarthrite rhumatoïde) (341).

1. Greffe autologue ou cellules allogéniques

L'utilisation de MSC autologues a été initialement privilégiée afin de réduire les risques d'immunogénicité. L'étude des MSC a ensuite permis de mettre en évidence leurs propriétés d'échappement au système immunitaire, ouvrant la voie aux stratégies allogéniques. Dans deux tiers des essais cliniques de thérapie cellulaire utilisant des MSC, les cellules thérapeutiques utilisées sont des cellules autologues (clinicaltrials.gov). Toutefois, l'emploi de MSC allogéniques dans ces essais cliniques gagne de l'intérêt. Plusieurs essais cliniques de phase I ont en effet montré la sécurité d'utilisation de cellules allogéniques pour plusieurs indications (342–345).

Plusieurs arguments supportent l'intérêt d'utiliser des cellules allogéniques plutôt que des cellules autologues. Le prélèvement, l'amplification et la préparation de thérapies cellulaires à base de MSC sont des procédures longues et coûteuses. Or, le contexte pathologique nécessite souvent un délai de traitement le plus court possible. De plus, les cellules autologues provenant de patients âgés ou malades présentent des capacités réduites comparées aux cellules provenant de donneurs sains (346). Enfin, le prélèvement et l'amplification peuvent être associés à un 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, leurs capacités de différenciation ou leurs propriétés immunomodulatrices (338,347). La préparation de MSC allogéniques peut être standardisée selon les standards de « bonnes pratiques de fabrication » (BPF ou *good manufacturing practices*, GMP) assortis de contrôles de sécurité adéquats (348). Elles peuvent ensuite être stockées sous forme congelées pour une utilisation ultérieure. Cette stratégie permettrait également de sélectionner les prélèvements qualifiés ayant rempli les tests de validité, ou de grouper les prélèvements de MSC pour augmenter la quantité de matériel thérapeutique disponible. Le fait de pouvoir utiliser des cellules allogéniques augmente aussi les possibles tissus sources d'obtention de ces cellules notamment via l'utilisation des annexes embryonnaires telles que le sang de cordon ou le placenta, celles-ci étant considérées comme des déchets suite à l'accouchement.

2. Les tissus sources

Il est admis que l'on peut trouver des MSC dans tous les organes et tissus de l'organisme (336). Toutefois, du point de vue de l'utilisation thérapeutique des MSC toutes les sources d'obtention de ces cellules ne se valent pas. 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 envisageables, d'un point de vue éthique, pour l'obtention de MSC à but thérapeutique. En revanche, certaines sources sont étudiées pour leurs potentiels régénératifs importants (membrane synoviale, liquide synovial, coussin adipeux de Hoffa, etc.). Ces sources tissulaires permettent l'obtention des MSC possédant des capacités de différenciations, ou de sécrétions, particulières ou plus importantes (349). Cependant, la faible quantité disponible ou la morbidité associée à l'obtention de ces tissus ne permettent pas d'envisager leurs MSC comme outils thérapeutiques. 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'origines embryonnaire ou fœtale. De plus, ces tissus éliminés lors de la délivrance, pendant l'accouchement, sont actuellement considérés comme des déchets opératoires s'ils ne sont pas utilisés à des fins thérapeutiques ou de recherches (350). Ces tissus sont donc des sources de cellules qui ne nécessitent pas d'acte invasif pour leur obtention.

Tableau 9 : Les différentes sources de MSC pour le traitement de l'arthrose

	Tissus source	Avantages	Inconvénients
Tissus adultes	Moelle osseuse (BM-MSC ou BMSC)	<ul style="list-style-type: none"> • Gold standard • Procédure de production standardisée (GMP) (351) • Propriétés de différenciation, propriétés trophiques, propriétés immunomodulatrices caractérisées 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique de prélèvement invasive (ponction de moelle osseuse) • Proportion de MSC faible (0.001% à 0.01% des cellules de la moelle osseuse) (334)
	Tissus adipeux (AT-MSC, AD-MSC ou ASC)	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion de MSC 500 fois supérieur aux BM-MSC (352) • Propriétés de différenciation, propriétés trophiques, propriétés immunomodulatrices caractérisées • Technique de prélèvement peu invasive, Déchet opératoire (liposuccion) (353) 	<ul style="list-style-type: none"> • Propriétés de différenciation moindre comparées aux BM-MSC (354)

	Sang périphérique (PBPC)	<ul style="list-style-type: none"> • Technique peu invasive • Peuvent être mobilisées par un prétraitement pour augmenter leur proportion (355) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion de MSC faible (356) • Technique d'isolement nécessitant un appareillage complexe
Annexes embryonnaires	Cordon ombilical (UC-MSc)	<ul style="list-style-type: none"> • Propriétés prolifératives importantes (357) • Capacités de différenciations semblables aux BM-MSc (358) • Capacité sécrétrices semblables aux AT-MSc (358) • Transplantation allogénique possible (échappement immunitaire) (359) • Déchet opératoire (délivrance) (350) 	<ul style="list-style-type: none"> • Limites éthiques toujours associées à la réception de ces prélèvements

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 ces raisons que deux produits de thérapie cellulaire ont également été mis au point pour permettre une prise en charge des patients 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). Les techniques pour obtenir ces deux produits sont semblables et consistent à isoler le tissu d'intérêt, concentrer les cellules nucléées et ré administrer 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 (360).

C. Propriétés d'intérêt thérapeutique

Les MSC sont retrouvées dans le stroma conjonctif des tissus, ce qui a mené à leur comparaison avec les péricytes (361). Cette localisation est intrinsèquement liée à leur fonction de maintien de l'homéostasie au sein des tissus. Cette fonction est rendue possible par diverses propriétés (auto-renouvellement, différenciation, propriétés sécrétrices, etc.) pouvant trouver des intérêts en tant qu'outils thérapeutiques.

1. Propriétés de différenciation

Les MSC sont une source de cellules multipotentes. C'est-à-dire qu'elles possèdent une capacité de différenciation dans au minimum trois lignages différents (338). Les lignages les plus étudiés sont les lignages mésenchymateux (voies de différenciations ostéogéniques, chondrogéniques et adipogéniques). Ces propriétés bien que d'intérêt en ingénierie tissulaire du cartilage, présentent aujourd'hui moins d'intérêt dans le cadre de l'arthrose. Toutefois historiquement ce sont ces propriétés qui ont permis le développement de la recherche concernant les MSC.

a) *Différenciation ostéogénique*

La méthode classique (160), pour différencier les MSC dans la voie ostéogénique, consiste à cultiver ces cellules en monocouche et à confluence, dans un milieu contenant de l'acide ascorbique, du glycérophosphate et de la dexaméthasone ou de la vitamine D3 sur une période de 2 à 3 semaines (362). Les MSC forment alors des agrégats, appelés nodules et augmentent leur production de phosphatase alcaline (ALP) et les expressions 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 au rouge alizarine ou Von Kossa. Il est possible de quantifier la différenciation ostéogénique à l'aide de ces techniques de biologie moléculaire et d'histologie.

b) *Différenciation chondrogénique*

Pour obtenir une différenciation des MSC dans la voie chondrogénique, il est nécessaire de les culoter par centrifugation, dans le but de former une micro-masse (aussi appelée micropellet). Ce micropellet est ensuite cultivé, pendant 28 jours, dans un milieu « chondrogénique ». Plusieurs milieux chondrogéniques peuvent être utilisés (363), toutefois le milieu chondrogénique le plus utilisé consiste en un milieu de culture (Dulbecco's Modified Eagle Medium – DMEM) supplémenté en dexaméthasone, insuline, transferrine, sélénite de

sodium, acide ascorbique et Transforming Growth Factor β (TGF β) (364,365). Le micropellet développe alors une MEC 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 immunohistochimiques. La production de ces deux composants matriciels, typiques de la MEC du cartilage articulaire, peut également être évaluée au niveau transcriptomique. La mise en évidence de la production de ces marqueurs permet de valider la différenciation chondrogénique des MSC (365,366).

Cette différenciation chondrogénique des MSC est étudiée depuis de nombreuses années dans le but de traiter les défauts cartilagineux (367). En effet, ces défauts cartilagineux sont des facteurs de risque de progression de l'arthrose vers une forme sévère de la pathologie (368). En participant à la déstabilisation de l'articulation, ces défauts contribuent aux manifestations douloureuses et handicapantes de la maladie. Ces défauts cartilagineux requièrent donc une prise en charge thérapeutique spécifique qui n'est toujours pas satisfaite avec les thérapies aujourd'hui proposées. Dans ce contexte, l'ingénierie tissulaire du cartilage représente une potentielle solution pour la prise en charge de ce type de défauts (367).

c) Différenciation adipogénique

Pour induire la différenciation adipogénique des MSC, il est nécessaire de les cultiver dans un milieu contenant de la dexaméthasone, de l'insuline, de l'isobutyl-méthyl-xanthine et de l'indométhacine. Au bout d'une à trois 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 mise en évidence histologiquement grâce à la coloration oil red O. Permettant ainsi de suivre la différenciation adipogénique (334). On observe également une augmentation de l'expression de différents marqueurs du phénotype adipocytaire par RT-qPCR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ – PPAR γ , Lipoprotéine Lipase – LPL, et fatty acid-binding protein aP2) (334).

d) Différenciation dans les autres lignages

En plus de leur capacité de différenciation en ostéoblastes, chondroblastes et adipocytes, les MSC ont aussi montré des capacités de différenciation in vitro en myocytes (369), en ténocytes (370), en neurones (371), en cellules endothéliales (372), en hépatocytes (373) et en cardiomyocytes (374). Toutefois, ces voies de différenciation ont été étudiées in vitro dans des conditions de culture très particulières et très peu d'études in vivo ont prouvé ces capacités.

2. Propriétés immunomodulatrices

L'étude des MSC, notamment leur devenir après transplantation, a permis de mettre à jour diverses capacités d'interactions avec les cellules du système immunitaire (375). En effet, en fonction de leur environnement les MSC vont pouvoir recruter ces cellules immunes et promouvoir l'inflammation ou au contraire participer à la résolution de cette inflammation et au retour à la situation homéostatique (376).

a) *Propriétés immunosuppressives*

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'expérimentations de co-cultures de lymphocytes T (LT) avec des MSC qu'il a été remarqué que les MSC étaient capables d'inhiber la prolifération des lymphocytes T (377). Depuis, un large éventail de fonctions immunosuppressives leur a été découvert.

Echappement immunitaire

Les MSC sont faiblement immunogènes et sont capables d'échapper aux principaux mécanismes de reconnaissance immunitaire. Elles expriment constitutivement peu de CMH de classe II, leur permettant ainsi de très peu, voire de ne pas, activer les cellules du système immunitaire. De plus, bien qu'elles expriment le CMH de classe I, les MSC n'expriment pas, constitutivement, les molécules co-activatrices (CD80, CD86), ce qui entraîne une entrée en anergie des LT 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) (378). Ce sont ces propriétés qui permettent, aujourd'hui, d'envisager le traitement de patients avec des MSC allogéniques.

Rôle des cellules souches mésenchymateuses sur les macrophages

Comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe I.B.2.d.), les macrophages sont des acteurs importants de la physiopathologie arthrosique. Ils sont retrouvés en grande quantité dans la membrane synoviale des patients arthrosiques (92). De nombreuses études se sont intéressées aux interactions entre ces cellules du système immunitaire et les MSC. Toutefois, la plupart des données visant à comprendre les mécanismes d'interaction des MSC avec les macrophages ont été générées in vitro et utilisent la classification des phénotypes de macrophages M1 (pro-inflammatoires) / M2 (anti-inflammatoires ou pro-régénératifs). Comme nous l'avons évoqué

au paragraphe I.B.2.d., cette classification est aujourd’hui considérée comme désuète. En effet, les macrophages retrouvés dans la membrane synoviale des articulations arthrosiques ne répondent pas à cette classification.

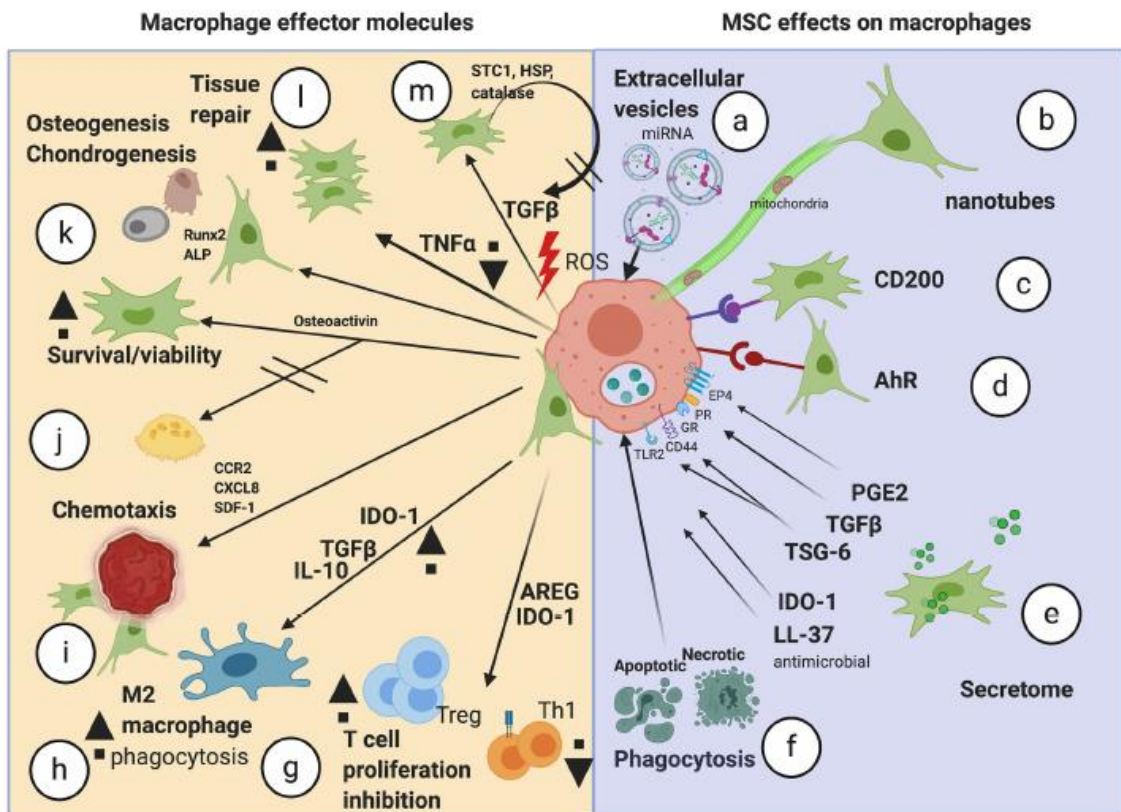


Figure 22 : Mécanismes d’actions des MSC vis-à-vis des macrophages. (Tirée de Stevens et al. *Front Cell Dev Biol* 2020 (379)).

In vitro, il a été montré que les MSC interagissaient via de multiples mécanismes avec les macrophages : interactions directes entre MSC et macrophages, sécrétion de facteurs solubles et de vésicules extracellulaires, ou encore via leur mort et leur phagocytose (figure 19 a-f). Ces interactions vont modifier le phénotype et les fonctions des macrophages et ainsi promouvoir diverses fonctions telles que la résolution de l’inflammation et la promotion de mécanismes régénératifs (379). On peut, entre autres, citer l’activité de la PGE2 produite par les MSC qui, via la voie de signalisation dépendant du récepteur EP4, va entraîner l’arrêt de la production de facteurs pro-inflammatoires (TNF α , IL-12p70, IL-17), l’induction de facteurs anti-inflammatoires (IL-10) et l’arrêt des fonctions de présentation antigénique (380).

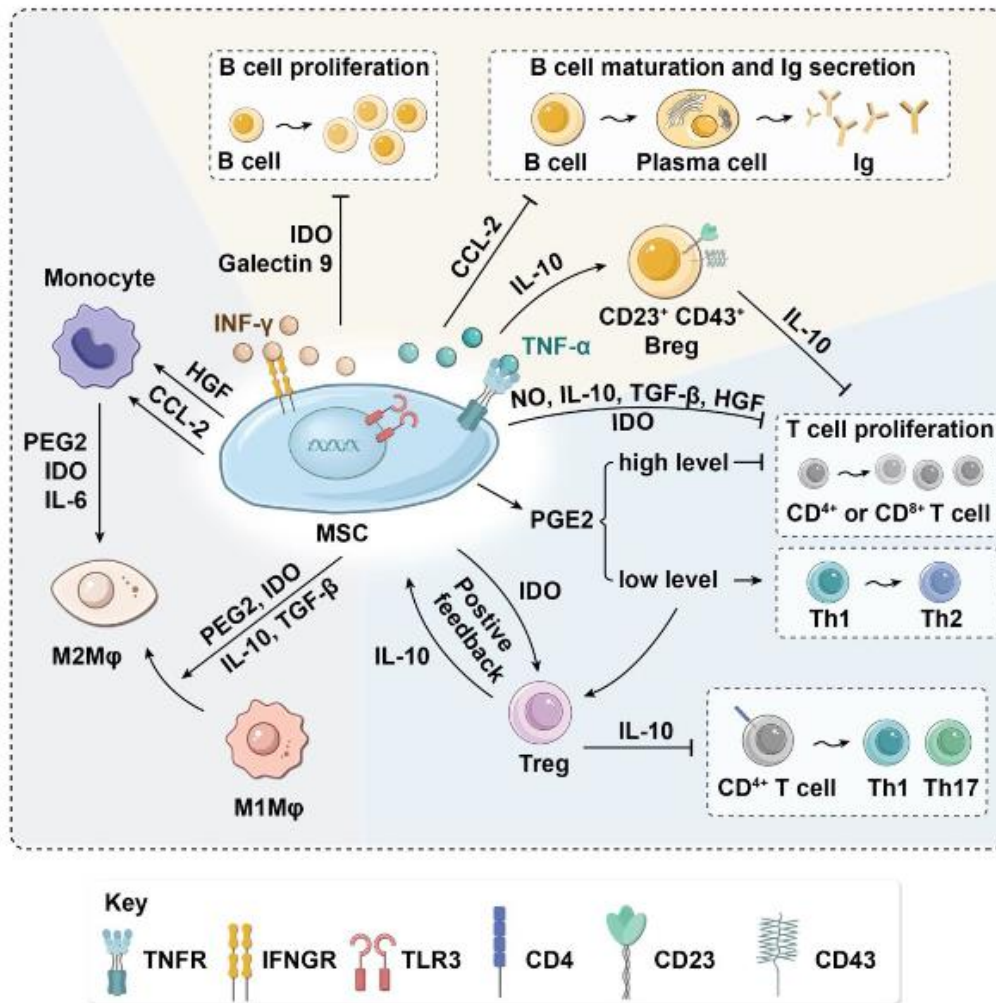


Figure 23 : Propriétés paracrine immunomodulatrices des MSC. Tiré de Zhao et al. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020 (376)

Rôle des cellules souches mésenchymateuses sur les lymphocytes B

Le rôle des lymphocytes B (LB) dans l'OA est relativement peu important, comparé aux autres pathologies rhumatismales inflammatoires. Toutefois, la décomposition des produits de la matrice cartilagineuse, en réponse au métabolisme catabolique induit au cours de l'OA, peut être à l'origine d'une activation de l'activité humorale (381). En cas d'activation de l'activité humorale au cours de l'arthrose, des auto-anticorps visant certains composants de la MEC cartilagineuse (mesotheline, osteopontine, chitinase 3-like protein 2 (ykl-39), divers collagènes et protéoglycanes) ont pu être retrouvés dans le sang périphérique (376). In vitro, il a été montré que les MSC étaient capables de moduler la prolifération, la différenciation, et la maturation des LB. Les MSC exercent leurs effets sur les LB via la sécrétion de divers facteurs (IDO, Galectine 9, CCL2, IL-10, etc.) mais également via une interaction directe entre les MSC et les LB (via la protéine membranaire PD-L1) (figure 20) (376).

Rôle des cellules souches mésenchymateuses sur les cellules T

Les lymphocytes T (LT) sont les principales cellules effectrices de l'immunité adaptative. Après activation antigène-spécifique, une cellule T naïve se différencie. Plusieurs phénotypes de LT activés existent, on distingue les LT CD4⁺, dits « helper », des LT CD8⁺, dits « cytotoxiques ». Chacune de ces populations se décline en de nombreux phénotypes plus spécifiques présentant des propriétés différentes. Les principales populations retrouvées dans les tissus articulaires au cours de l'arthrose sont : les LT helper de type 1 (Th1), de type 2 (Th2), de type 17 (Th17), les LT régulateurs (Treg) pour les T CD4⁺ et certaines cellules T CD8⁺ (91). Plusieurs mécanismes associés aux propriétés immunorégulatrices des MSC sur les LT ont été identifiés. In vitro, les MSC sont capables d'inhiber la prolifération et la différenciation des Th1 et des T cytotoxiques activés par des allo-antigènes (382), des mitogènes (377) ou par les anticorps CD3/CD28 (383). Les MSC sont également capables d'inhiber la différenciation des Th17, cette propriété impliquant une interaction directe via la protéine membranaire PD-L1 (384). Cette inhibition passe également par les propriétés paracrines des MSC. Via la sécrétion de TGF- β et de HGF, les MSC vont induire l'arrêt du cycle cellulaire des LT en phase G1 (377,385). Les MSC peuvent aussi induire l'apoptose des LT activés par la conversion du tryptophane en kynurénine via l'activité IDO (386). De plus, l'absence d'expression de molécules co-activatrices comme CD80, CD86, confère aux MSC la capacité d'induire le phénomène d'anergie chez les LT encore inactifs (387). En sécrétant de l'IL-10 les MSC peuvent antagoniser la différenciation des LT vers des phénotypes pro-inflammatoires (Th1, Th17) et promouvoir leur différenciation en un phénotype régulateur (Treg, CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺) (383,388). Enfin, de manière indirecte, les MSC peuvent supprimer la production de signaux activateurs des LT en régulant les populations de cellules dendritiques, de cellules NK et, comme indiqué précédemment, de macrophages (389,390).

Les MSC sont également capables d'interaction avec d'autres cellules du système immunitaire comme les cellules dendritiques (DC) et les cellules natural killer (NK). En effet, les MSC bloquent la différenciation, la maturation et les fonctions des DC, cellules présentatrices d'antigènes (391). En présence de MSC, les DC matures perdent cette fonction et acquièrent un phénotype tolérogène capable d'inhiber la prolifération des lymphocytes T activés par production de TGF- β et de stimuler l'expansion des cellules Treg CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ (392). Ces propriétés des MSC sont en partie médiées par la production de facteurs solubles (IL-6, M-CSF, PGE2, etc.) (393).

Les MSC interagissent également avec les cellules « natural Killer » (NK). Ces cellules de l'immunité innée exercent une activité cytolytique lorsqu'elles reconnaissent une cellule infectée ou étrangère. Le niveau d'expression des HLA par les MSC, ainsi que le type de signal moléculaire activateur des cellules NK, vont influencer sur la capacité des MSC à échapper à cette activité cytolytique. In vitro, une activation des cellules NK par l'IL-2 entraînera une forte cytotoxicité vis-à-vis des MSC, tandis qu'une activation des cellules NK par l'IL-12 ou l'IL-21 verra une activité cytotoxique réduite vis-à-vis des mêmes cellules (394). Les MSC vont également influencer sur le phénotype des cellules NK. Via la sécrétion de PGE2, d'IDO et TGF- β 1, les MSC vont pouvoir inhiber la prolifération et la sécrétion de cytokines inflammatoires (INF γ) par les cellules NK (395).

b) Polarisation

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 (396). L'intensité et la durée de cette stimulation influence l'activation de ces propriétés. 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 (397), des doses plus importantes d'INF- γ entraînent l'effet inverse, soit une diminution de l'expression de HLA-DR, ainsi que la sécrétion de facteurs anti-inflammatoires (398). La stimulation des Toll-like Receptor (TLR) peut également être source d'induction de ces différents phénotypes. La stimulation du TLR4 induit un phénotype « pro-inflammatoire », avec la production de cytokines inflammatoires (INF- γ , TNF- α ou IL-1 β), de chémokines (MIP-1a, RANTES, etc) et des protéines membranaires activateuses des cellules immunes (CD40L, etc.) (399). En revanche, la stimulation via la TLR3 entraîne la production de facteurs

immunomodulateurs (IDO, PGE2, NO, TGF- β , HGF, heme oxygenase (HO-1), etc.) (400) suggérant une orientation vers un phénotype anti-inflammatoire ou pro-régénératif. De façon intéressante l'activation inflammatoire stimule la production de TLR qui à terme peuvent participer au changement de phénotype selon une boucle de rétrocontrôle (401).

Cette notion de polarisation des MSC en MSC1 et MSC2, qui pourrait être comparable à celle des macrophages (M0 naïfs, M1 pro-inflammatoire et M2- pro-régénératif), est une notion proposée par Waterman et al. en 2010 (400). Bien que cette notion soit contestée, il a toutefois été démontré que selon leur environnement moléculaire, les MSC pouvaient participer à la promotion de l'inflammation (recrutement immun, activité présentatrice d'antigène, production de cytokines pro-inflammatoires), mais également à la résolution de cette inflammation (inhibition de la prolifération des cellules immunes, induction de phénotypes régulateurs et pro-régénératifs, production de cytokines anti-inflammatoires) (402).

3. Propriétés thérapeutiques des MSC dans l'arthrose

Les MSC présentent aussi des propriétés pro-régénératives. Parmi ces propriétés, induites en réponse à des stimuli pro-inflammatoires, on compte leur activité de remodelage de la MEC permettant d'éviter la formation de tissu cicatriciel fibreux ; leur propriétés anti-apoptotiques limitant la taille 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. L'expression de ces propriétés est dirigée par un dialogue intercellulaire reposant sur un large éventail de molécules bioactives (figure 19). 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 (402). Plusieurs miRNA ont également été identifiés comme facteurs permettant de protéger du développement et de la progression de l'arthrose (miR-140-5p, miR-92a-3p) (403,404) ou favorisant un retour à l'homéostasie du cartilage (miR-23b, miR-125b, miR-145, miR-221) (405–409). Ces molécules bioactives produites par les MSC sont sécrétées dans le milieu extracellulaire, soit sous forme soluble ou encapsulées au sein de vésicules extracellulaires.

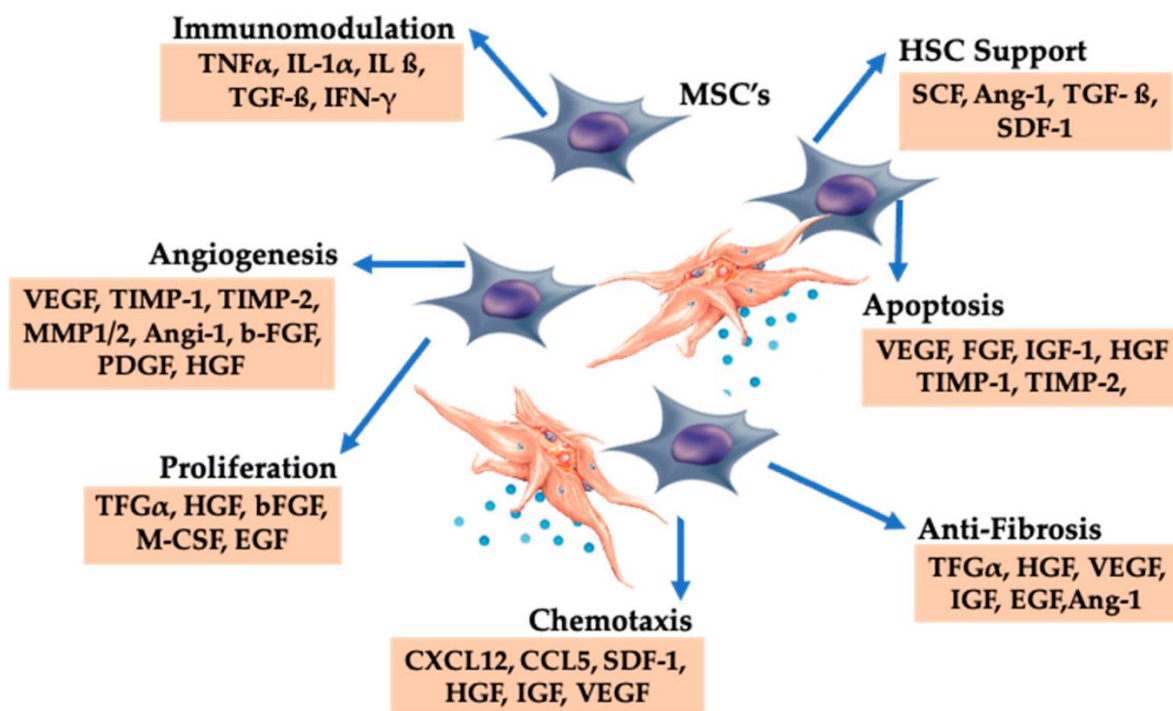


Figure 24 : Propriétés paracrines pro-régénératives des MSC. Tiré de Everts et al. *International Journal of Molecular Sciences* 2020 (410)

a) Rôle de protection

Suite à une rupture de l'homéostasie des mécanismes de réparation sont mis en place. Dans certains cas, ces processus de réparation peuvent être inadaptés (fibrose) ou défailants (apoptose, senescence). A travers leurs activités paracrines, les MSC sont capables d'atténuer les dommages tissulaires induits par ces divers mécanismes défailants.

Propriétés anti-fibrotiques

L'activité anti-fibrotique des MSC a été démontrée dans de nombreux modèles animaux. Cependant, cette activité exercée par les MSC n'est pas suffisante pour contrecarrer une fibrose massive bien établie (411). En situation de lésion tissulaire, les MSC quittent leur état quiescent et produisent divers facteurs de croissance (HGF, VEGF, β -FGF, etc.) qui vont présenter une activité anti-fibrotique en régulant l'expression de matrix métalloprotéases (MMPs) et des inhibiteurs de ces MMPs (TIMPs) (375,412). Dans le cadre de l'arthrose cette propriété pourrait être intéressante afin de limiter la dégradation de la MEC cartilagineuse (413) et la fibrose synoviale (414) observée au cours de l'évolution de la maladie.

Propriétés anti-apoptotiques

Suite à un traumatisme ou à un stress oxydant, un phénomène d'apoptose (ou mort cellulaire auto programmée) peut être enclenché afin d'éviter un phénomène de nécrose. Les MSC, via la production de facteurs promouvant la survie cellulaire (VEGF, HGF, IGF-1, etc.) vont pouvoir limiter dans l'espace, la zone lésionnelle (415). Il a été reporté que les exosomes, contenant ces facteurs, produits par les MSC étaient capable d'inhiber l'apoptose des chondrocytes induite par l'IL-1 β (416).

Propriétés anti-sénescences

L'autophagie et la sénescence sont toutes deux impliquées dans le vieillissement et l'arthrose, l'autophagie étant diminuée alors que la sénescence est augmentée. Dans les chondrocytes arthrosiques, l'autophagie est réprimée ce qui favorise le développement de l'arthrose (251). A l'inverse, le nombre de chondrocytes, de synoviocytes et d'ostéocytes sénescents augmente avec l'âge et contribuent au développement de l'arthrose (418). Les MSC sont capable de limiter la progression de la senescence (419) à travers divers mécanismes : la sécrétion de facteurs soluble anti-oxydatifs (HO-1), l'activation de l'autophagie (420), le transfert de matériel cellulaires (miRNA, mRNA, protéines, organelles – ex : mitochondries) grâce aux vésicules extracellulaires (421). L'utilisation d'un milieu conditionné par des MSC sur des chondrocytes en culture stimulés par l'IL-1 β permet notamment d'augmenter l'autophagie dans les chondrocytes et de réduire le nombre de chondrocytes sénescents (422,419).

Propriétés anti-inflammatoires

Nous l'avons vu, les MSC sont capable d'interagir avec le système immunitaire. Cependant leur propriétés anti-inflammatoires peuvent également s'exprimer à travers leur interaction avec d'autres types cellulaires. Ainsi, il a été montré que la co-culture de chondrocytes, ou de synoviocytes, avec des MSC entraînait la diminution de divers marqueurs pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, PGE2, NO) et chémokines (CXCL1, CCL2, CCL3, CCL5) dans le milieu de culture (423). La co-culture de MSC avec les synoviocytes permet aussi une réduction de l'hyper-prolifération des synoviocytes induite par le TNF- α (424) limitant ainsi l'inflammation et la fibrose synoviale.

b) Rôle de support à la croissance du tissu

Les MSC, identifiées pour la première fois dans la moelle osseuse, ont été identifiées comme composante essentielle de la niche hématopoïétique. En effet, les MSC assurent un rôle de support pour l'hématopoïèse, à travers la production de composants de la MEC (fibronectine,

laminine, collagènes, protéoglycanes, etc.) mais également de divers facteurs de croissance activant la prolifération, la maturation et l'activité normale des cellules de ce tissu (425).

Propriétés pro-prolifératives

Par la sécrétion de stem cell factor (SCF), de leukemia inhibitory factor (LIF), d'angiopoïétine-1 (Ang-1), de stromal cell derived factor 1 (SDF1/CXCL12), d'HGF, de macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), les MSC sont capables de stimuler la prolifération de diverses cellules progénitrices (402). Il a été reporté, *in vitro*, que les exosomes produits par les MSC étaient capable de promouvoir la prolifération des chondrocytes (426,427).

Propriétés de soutien au phénotype chondrocytaire

Il a été montré *in vitro* que la co-culture de chondrocytes et de MSC augmentait le potentiel chondrogéniques de ces dernières (428). Il a ainsi été démontré *in vitro* qu'une co-culture 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 (429), tout en augmentant l'expression de marqueurs spécifiques du cartilage articulaire (ACAN, Col II, SOX9) (430,431).

Propriétés de chemo-attraction

Plusieurs cellules présentant des caractères « souche » (auto-renouvellement, marqueurs membranaires spécifiques, capacité de différenciation *in vitro*) ont été identifiés, et semblent mobilisables, dans les tissus articulaires (chondroprogéniteurs, MSC de la moelle osseuse, de la membrane synoviale, du liquide synovial, du périoste, etc.) (432). Les MSC exogènes sont capable d'activer la migration de ces MSC endogènes via la sécrétion de divers molécules chémoattractantes telles que CCL2, CCL5, SDF-1, etc. (402). Les MSC endogènes possèdent les mêmes propriétés que les MSC pouvant être utilisées de façon exogène. Toutefois, certaines études mettent en évidences des propriétés de différenciation, notamment chondrogéniques, plus important pour ces MSC provenant des tissus articulaires (349). Comme nous l'avons vu au paragraphe II.B.2., ces MSC ne sont pas adaptées au développement de médicaments de thérapies cellulaires, mais leur recrutement pas des MSC apportées de façon exogène pourrait pallier à cette difficulté.

D. Evidence de l'efficacité thérapeutique des cellules souches mésenchymateuses pour traiter l'arthrose

De par l'étendue de leurs fonctions immunosuppressives et régénératrices, les MSC sont utilisées dans de nombreux modèles pré-cliniques *in vivo* et dans des essais cliniques chez l'homme. Leurs indications sont très larges : atteintes rénales aiguës, atteintes hépatiques, accidents vasculaires cérébraux, les réactions du greffon contre l'hôte (GVHD) ou encore les maladies auto-immunes (433). De nombreuses données ont également été générées, chez l'animal comme chez l'homme, pour évaluer la sécurité d'utilisation, la biodistribution ou l'efficacité de stratégies de thérapies cellulaires à base de MSC pour le traitement de l'arthrose.

1. Évidences précliniques de l'intérêt des MSC pour traiter l'arthrose

Comme nous l'avons vu (paragraphe II.B.), de nombreux modèles animaux sont disponibles pour étudier l'arthrose. Ces modèles ont permis la mise en évidence de la sécurité d'utilisation des MSC et ainsi que leur efficacité thérapeutique chez l'animal.

a) Sécurité d'utilisation

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. En effet, malgré la tendance des MSC à migrer vers les sites inflammatoires (434), l'absence de perfusion du cartilage articulaire et la forte rétention des MSC injectées par voie systémique, au niveau des poumons (435) 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 favoriser leur biodisponibilité au niveau de l'articulation. Chez le rat, des MSC administrées par voie intra-articulaire ont pu être détectées jusqu'à 10 semaines après injection dans les tissus articulaires, sans être retrouvées en dehors de l'articulation (436). Tandis que deux études chez la souris ont pu montrer que, malgré l'observation d'une migration des MSC hors des tissus articulaires, la biodisponibilité des MSC au niveau de l'articulation restait importante et ce plusieurs semaines à plusieurs mois après l'injection (437,438).

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) (439), 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 (219). 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 (440,441).

b) Efficacité thérapeutique

L'effet bénéfique de l'injection intra-articulaire des MSC a été démontré pour la première fois dans un modèle caprin de méniscectomie. Dans cette étude, l'administration des MSC a permis la régénération du ménisque, limitant de cette façon le développement de l'arthrose (442). L'administration intra-articulaire des MSC a depuis été réalisée dans de nombreux modèles d'arthrose : modèles traumatiques induits chirurgicalement (443–445) ou de manière non invasive (446), modèles induit de manière chimique (447), ou encore modèles spontanés d'arthrose (218). 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) (375), mais également sa capacité à diminuer les symptômes douloureux et la perte de fonction des articulations déjà touchées (219,448).

2. Évidences cliniques de l'intérêt des MSC pour traiter l'arthrose

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 de l'administration de MSC (autologues et allogéniques) par voie intraveineuse (449). 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 (450).

Dans la base donnée clinicaltrials.gov (451), 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 utilisés. 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 $2 \cdot 10^6$ à $5 \cdot 10^7$ 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 (452–454).

La plupart des études recrutent des patients dont l'arthrose, diagnostiquée au stade 2, est réfractaire aux traitements pharmacologiques (455). Lorsqu'elles excluent les patients âgés (plus de 65 ans) et/ou présentant une arthrose sévère, une amélioration du cartilage en imagerie IRM est observée, suggérant une régénération (456). Les scores subjectifs de douleur et de fonction articulaire se trouvent également augmentés dans ces études. Les études n'excluant pas les 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 (457). Ces résultats conduisent à penser que les patients présentant une arthrose modérée seraient de bons candidats pour les thérapies cellulaires à base de MSC (456).

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. (458). Ces critères permettent ainsi d'évaluer l'efficacité des traitements face au ressenti douloureux et fonctionnel 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 (452–454).

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 (452–454), 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.) (452–454).

E. Les limites de la thérapie cellulaire à base de MSC

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 d'une autre approche, 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 exacts 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.

2. Limites liées au processus de production des MSC

Bien que l'injection de MSC par voie intra-articulaire n'ait pas entraîné d'évènements indésirables graves dans de nombreux essais cliniques, les risques liés à la sécurité d'utilisation des médicaments s'étendent à l'ensemble du processus de fabrication et il est a 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. 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 » par le système immunitaire (361). 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 (459). 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 (460).

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* (452–454). 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 (461).

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. Étant 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 thérapies cellulaires à base de MSC dans l'arthrose (219,459).

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 (452–454) explorant l'effet des MSC face à des groupes placebo, afin de valider l'efficacité thérapeutique des cellules et non des adjuvants administrés (452–454).

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'évaluation de l'efficacité des thérapies à base de MSC (452–454).

IV. LE RECEPTEUR NUCLEAIRE PPAR β/δ POUR AMELIORER LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES

Nous l'avons vu, les MSC possèdent des propriétés thérapeutiques particulièrement intéressantes pour le traitement de l'arthrose, in vitro et in vivo dans les modèles pré-cliniques. Cependant, malgré ces propriétés d'intérêt, les traitements de thérapie cellulaires pour l'arthrose peinent à obtenir l'autorisation de mise sur le marché. La communauté scientifique et médicale cherche donc des moyens qui permettrait de limiter l'hétérogénéité des réponses thérapeutiques observer et d'améliorer l'efficacité de ces traitements.

Un de ces moyens consiste en la sélection de sous-populations de MSC plus compétentes (462). L'utilisation de critères de sélection ou de tests in vitro, préalablement développer pour la validation de l'activité des MSC avant leur utilisation préclinique ou clinique, peut-être envisager pour déterminer le potentiel thérapeutiques de sous-populations de MSC, qu'il s'agissent de MSC isolées de tissus différents (358), ou de populations exprimant certains marqueurs membranaires spécifiques (par exemple CD146) (463). Parmi ces critères, on peut citer les critères minimums permettant de caractériser les MSC, proposés par l'ISCT (voir paragraphe III.A.) (338). L'ISCT a également proposé une série de tests permettant d'évaluer le potentiel immunomodulateur des MSC (396). Parmi les critères suggérés, on retrouve l'évaluation de la capacité des MSC à produire l'enzymeIDO en réponse à une stimulation inflammatoire, ou encore la capacité des MSC à inhiber la prolifération lymphocytaire in vitro. D'autres essais ont également pu être proposé pour explorer diverses propriétés des MSC : propriétés pro-angiogéniques (464) ou anti-apoptotique (465). Les autorités réglementaires se sont également emparer de cette problématique de standardisation en établissant un ensemble de recommandations (FDA (466), EMA - Dir. 2001/83/EC Annex I, part IV ; EMEA/CHMP/410869/2006 ; ICH Q5D). Toutefois, ces recommandations restent peu contraignantes, dans le sens où elles n'imposent pas l'utilisation de tests ou critères de sélection spécifique, mais demande aux déposants de dossier de justifier la pertinence des test et critères de sélections utilisés.

Un autre moyen d'améliorer l'efficacité thérapeutique des MSC est de leur associé des adjuvants. Ces adjuvants peuvent consister en principes actifs dont les effets entrent en synergies avec les propriétés thérapeutiques des MSC (par exemples des immunosuppresseurs (467)), ou en biomatériaux, protégeant ou fonctionnalisant, les MSC (468).

Une troisième méthode permettant l'amélioration des propriétés thérapeutiques des MSC consiste à pré-conditionner les cellules avant leur utilisation thérapeutique. Nous l'avons vu (paragraphe III. C.), les MSC sont capable de sentir leur environnement pour répondre la manière la plus adaptée pour rétablir l'homéostasie. Ainsi il est possible d'induire l'expression de certaines des propriétés thérapeutiques des MSC via un conditionnement lors de la culture ex vivo des MSC. Ce conditionnement peut être obtenu en faisant varier les conditions de culture des MSC. Ainsi la culture tridimensionnelle des MSC a été identifié comme améliorant leurs propriétés de différenciation, leurs propriétés anti-inflammatoire ainsi que leur propriétés pro-angiogéniques (469). La culture des MSC dans des conditions hypoxiques (1% à 5% d'O₂) a également montré une augmentation des capacités de prolifération et de migration des MSC, une augmentation de leur activité métabolique, de l'expression de récepteurs et de leurs activités immunomodulatrices (470). La composition du milieu de semble également avoir une influence sur la stabilité des MSC. Un milieu très concentré en glucose permet une prolifération plus importante des MSC au prix de l'induction de la sénescence (471).

Le conditionnement des MSC peut également être obtenu par stimulation des MSC avec des cytokines ou des facteurs de croissance. Nous l'avons évoqué (paragraphe III. C.), la stimulation des MSC par INF γ et TNF α permet d'induire in vitro leur propriétés immunomodulatrices (396). De même la stimulation des MSC par le TGF β augmente la survie des MSC une fois administrée in vivo (472), et la stimulation par FGF-2 augmente leur potentiel chondrogénique (473).

Enfin, la dernière méthode permettant d'améliorer les propriétés thérapeutiques des MSC consiste à modifier génétiquement ces cellules. Par exemple, la surexpression de VEGF dans les BM-MSc améliore leurs propriétés angiogéniques (474), tandis que la surexpression de HIF-1 α apporte les bénéfice du pré-conditionnement par l'hypoxie (475). Inversement, l'abolition de l'expression de certains gènes peut améliorer les propriétés thérapeutiques des MSC. Il a ainsi été montré que l'inactivation génique de Keap1 améliorerait les propriétés anti-oxydatives des AT-MSc (476).

Comme nous allons le voir, le récepteur nucléaire PPAR β/δ représente une cible intéressante pour la modulation des propriétés thérapeutiques des MSC, en vue d'une application pour le traitement de l'arthrose.

A. Le récepteur nucléaire PPAR β/δ

1. La découverte des récepteurs PPARs

Les peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) sont une famille de récepteurs nucléaires. PPAR α , activé par des composés entraînant la prolifération des peroxisomes chez la souris, fut le premier PPAR découvert en 1990 (477). Trois gènes (codant pour PPAR α , PPAR β et PPAR γ) furent ensuite identifiés chez un amphibien (*Xenopus laevis*) en 1993 (478). Toutefois, si des homologies de séquence purent être identifiées pour PPAR α et PPAR γ chez les mammifères (479), le gène codant pour PPAR β/δ présentait une homologie plus faible et fut décrit plusieurs fois, notamment décrit comme NUC-1 (480), fatty acide activated receptor (FAAR) (481), ou encore PPAR δ (482). Ce n'est que plus tard que l'homologie de séquence entre ces différents récepteurs sera confirmée aboutissant aux différents noms associés au récepteur PPAR β/δ dans la littérature (479).

2. Propriétés moléculaires du récepteur nucléaire PPAR β/δ

a) *Le gène PPARD*

Du point de vue taxonomique, la nomenclature du gène codant pour PPAR β/δ est NR1C2. Ce récepteur appartient à la superfamille des récepteur nucléaires (NR), au même titre que les récepteurs RXR (retinoid X receptor – NR2) ou les récepteurs aux hormones stéroïdiennes (NR3). Au sein de cette catégorie, PPAR β/δ fait partie de la famille des récepteurs aux hormones thyroïdiennes (NR1) dont font également partie les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (NR1A), les récepteur ROR (retinoid-related orphan receptor – NR1F) ou encore les récepteurs de la famille vitamine D (NR1I). Enfin au sein de la famille des PPAR (NR1C), PPAR β/δ est considéré comme le second isotype PPAR (NR1C2). Egalement connu sous les nomenclatures suivantes : FAAR, NUC1, NUCI, NUCII et PPARB ; la nomenclature la plus utilisée pour identifier le gène codant pour le récepteur nucléaire PPAR β/δ est *PPARD*.

Le gène PPARD est situé, chez l'homme, sur le chromosome 6, à la position 6p21.31, et comporte 13 exons ; 5 variants d'ARN messenger ont été identifiés codant pour 4 isoformes de la protéine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5467>). Chez la souris le gène *Ppard* est situé sur le chromosome 17 et il n'existe qu'une isoforme de la protéine (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/19015/>).

Il a été identifié que les gènes codant pour les PPARs (NR1C) avait évolué plus rapidement que ceux codant pour les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (NR1A), ou aux récepteurs de l'acide rétinoïque (NR1B) ; et parmi les PPARs, PPAR β/δ semble avoir évolué

plus rapidement (479). Ces données soulignent la nécessité du principe de prudence lors de la comparaison de l'activité des PPARs entre deux espèces.

b) Le profil d'expression du récepteur nucléaire PPAR β/δ

Contrairement à PPAR α et PPAR γ , l'expression de PPAR β/δ est ubiquitaire (483,484), avec toutefois une expression génique plus importante dans certains organes (485). Ce profil d'expression a été confirmé, chez la souris, par deux études protéiques (486,487). Ainsi on retrouve PPAR β/δ exprimé de façon importante au sein d'organes associés au catabolisme lipidique (foie (488), tissu adipeux blanc et brun (489,490), muscle squelettique (491), cœur (492)). On le retrouve également au niveau des tissus barrière (épithélium cutané (493), épithélium intestinal (494)). Enfin, il a été identifié, bien qu'en moindre quantité, dans le système nerveux (cellules microgliales (495), astrocytes (496), neurones du système nerveux périphérique (497)), dans les cellules du système immunitaire (principalement macrophages (498)), ou encore dans les tissus articulaires (cartilage et os sous-chondral (499)). On note néanmoins que les niveaux d'expression de PPAR β/δ sont sujets à des variations, tissu-dépendantes, en réponse à des modifications physiologiques. Par exemple, il a été observé qu'au court du jeûne, le niveau d'expression de PPAR β/δ pouvait être augmenter dans le muscle squelettique (500), tandis qu'il était diminué dans le foie (501). Ce profil d'expression permet de suggérer un rôle important du récepteur PPAR β/δ au niveau systémique et dans l'activité basale des cellules (485).

c) La protéine PPAR β/δ

Comme nous l'avons indiqué il existe, chez l'homme, 4 isoformes de PPAR β/δ (table 10). Comme la plupart des récepteur nucléaires, PPAR β/δ est structuré en 4 domaines principaux (figure 25) :

- un domaine A/B, N-terminal, non structuré, qui possède une fonction trans-activatrice indépendante du ligand (région AF-1)
- un domaine C, correspondant au site de liaison à l'ADN (DBD), constitué de deux doigts de zinc caractéristique de la superfamille des récepteurs nucléaires
- un domaine D, appelée région charnière (ou hinge), qui possède des signaux de localisation nucléaire et permet la fixation de co-répresseurs
- un domaine E/F, correspondant au site de liaison du ligand (LBD), possédant une fonction trans-activatrice dépendante du ligand (région AF-2)

Le LBD est constitué de 12 hélices alpha et d'un feuillet de 4 brins beta constituant une large cavité hydrophobe (environ 1300 angströms³) (491), site de fixation du ligand, qui permet à PPAR β/δ de lier une grande variété de ligands. L'ensemble ligand - domaine E (LBD) offre la surface principale pour la dimérisation et l'interaction avec les corégulateurs transcriptionnels.

Tandis que les domaines C et E/F sont très conservés entre les isotypes de PPAR, les domaines A/B et D sont, eux, sources de variation entre PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ (502).

Tableau 10 : Les variants ARN et les isoformes de PPAR β/δ

Variant ARNm	Variation	Isoforme	Région manquante	Nombre d'acide aminés	Poids moléculaire attendu
1 (NM_006238.5)	NA	1 (NP_006229.1)	NA	441	50 kDa
2 (NM_177435.3)	<ul style="list-style-type: none"> Utilise un exon alternatif dans la région codante 3' 	2 (NP_803184.1)	<ul style="list-style-type: none"> Séquence C-terminale différente Perte du site de liaison du ligand Perte du site de dimérisation 	361	40,5 kDa
3 (NM_001171818.2)	<ul style="list-style-type: none"> Zone non codante (5' UTR) 	1 (NP_001165289.1)	NA	441	-
4 (NM_001171819.2)	<ul style="list-style-type: none"> Codon start alternatif Perte d'une portion codante en 5' 	3 (NP_001165290.1)	<ul style="list-style-type: none"> Séquence N-terminale différente Pas de perte de fonction 	402	-
5 (NM_001171820.2)	<ul style="list-style-type: none"> Perte de 2 exons dans la zone codante 	4 (NP_001165291.1)	<ul style="list-style-type: none"> Séquence N-terminale différente Perte du site de liaison de l'ADN 	343	-

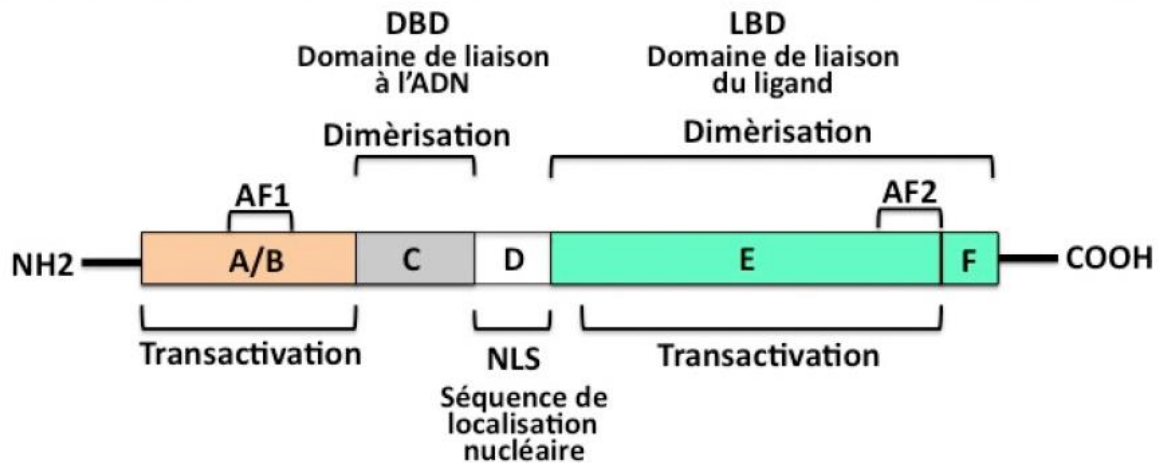


Figure 25 : Structure, en domaine, des récepteurs nucléaires (tiré de la thèse de Meriem Tibari-Koufany, 2015, *Étude de la contribution des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes en physiopathologie articulaire* (503))

d) Les interactions du récepteur nucléaire PPAR β/δ

Contrairement aux récepteurs PPAR α et PPAR γ , qui en absence de ligand sont retrouvés dans la fraction cytoplasmique (504), l'expression de PPAR β/δ est principalement nucléaire et lors de son extraction il peut être co-immunoprécipité avec les récepteurs RXR (487). La liaison de PPAR β/δ à l'ADN est d'ailleurs dépendante de cette hétérodimérisation avec les RXR (479), qui peut être observée en absence de ligand (505). Suite à cette hétérodimérisation PPAR β/δ va pouvoir se lier à l'ADN via le domaine C (DBD) de la protéine qui reconnaît une séquence consensus appelées PPAR-responsive element (PPRE), partagée avec PPAR α et PPAR γ . Cette séquence PPRE, située dans la région promotrices des gènes cibles de l'activité de transcription des PPARs, consiste en une répétition de l'hexamère AGGTCA, séparés d'un nucléotide appelée DR-1 (direct repeat one) (506). En absence de ligand, PPAR β/δ va être s'associer à un complexe de co-répresseurs, dont le nuclear receptor corepressor (NCoR) et le silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor (SMRT) (507). Cette association bloque alors non seulement l'activité de transcription de PPAR β/δ , mais également celles de PPAR α et PPAR γ qui partagent la même séquence PPRE (508). La liaison du ligand entraîne un changement de conformation de la protéine PPAR β/δ , qui perd son affinité pour le complexe répresseur. Cela résulte en une dissociation de l'hétérodimère PPAR β/δ -RXR et du complexe répresseur, le recrutement d'un complexe co-activateur et l'initiation de l'activité de transcription (509).

PPAR β/δ possède également une activité de régulation transcriptionnelle indirect (485). Cette activité s'exprime via divers mécanismes illustrés en figure 26. En effet en présence de ligand, PPAR β/δ va pouvoir entraîner la transcription d'inhibiteurs qui vont réguler

négativement l'activité d'autres facteurs de transcriptions (comme I κ B α qui va pouvoir inhiber NF- κ B) (510). Via la fixation dans la région promotrice de certains gènes, le recrutement de co-activateurs et l'hétérodimérisation avec RXR, PPAR β/δ va aussi entrer en compétition avec l'activité d'autres facteurs de transcriptions (liver X receptor α – LxR α , RARs, etc.) (511,512). PPAR β/δ va pouvoir interagir directement avec d'autres facteurs de transcriptions (NF- κ B, AP-1, STAT, NF-AT) empêchant ainsi leur translocation nucléaire ou leur fixation à l'ADN (513). Les PPARs sont également capable d'inhiber l'activité de phosphorylation des MAPK stoppant ainsi la progression de cascades de signalisation (514), ou peuvent stabiliser les complexes répresseur empêchant l'activité transcriptionnelle de facteurs de transcriptions pourtant fixés à l'ADN en présence de leurs ligands (513). Enfin il a été décrit que PPAR β/δ , en absence de ligand, était capable de fixer le facteur inhibiteur Bcl-6 (515). Lors de la fixation du ligand, Bcl-6 est libéré ce qui entraîne son activité inhibitrice de la transcription (516).

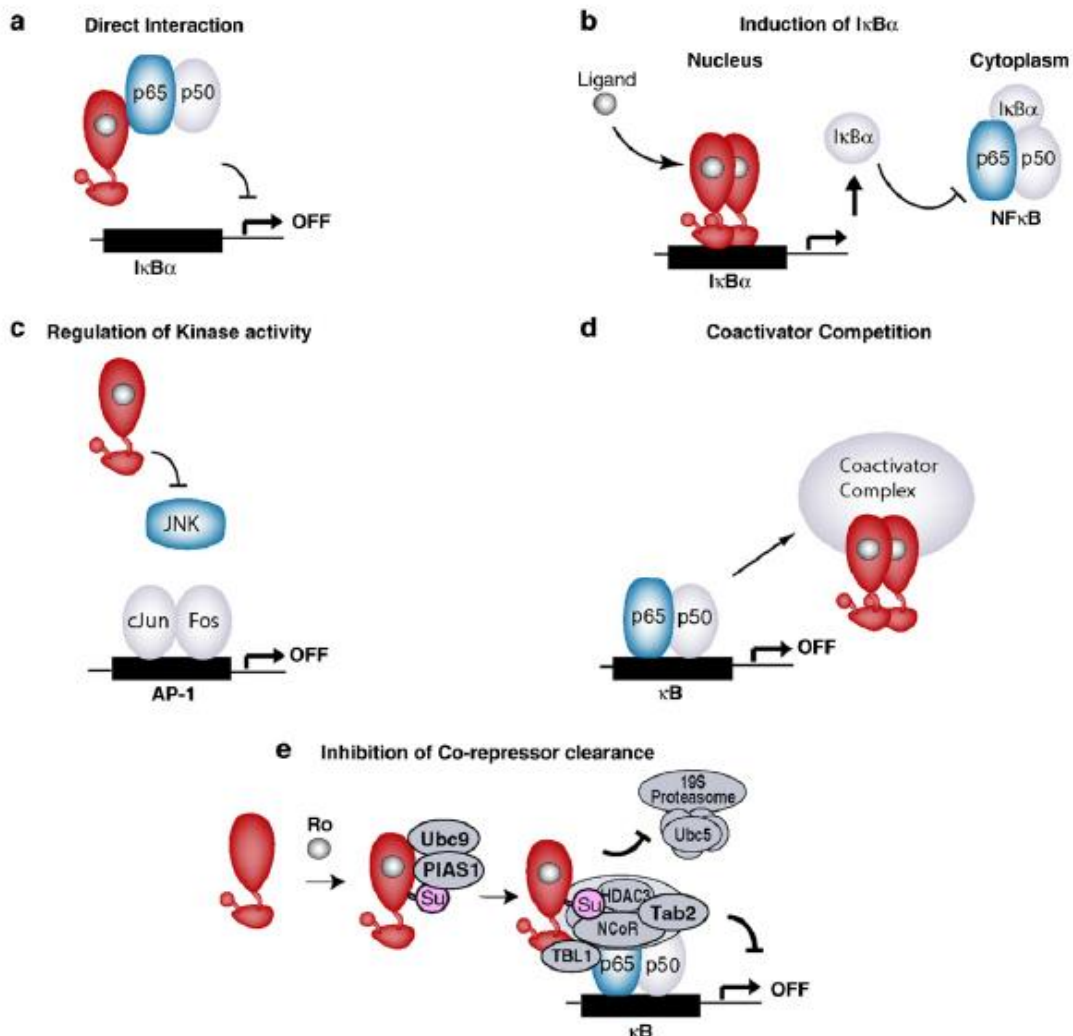


Figure 26 : Mécanismes indirects de modulation de l'activité de transcriptions par PPAR β/δ (tiré de Ricote and Glass Biochim. Biophys. Acta 2007 (513))

e) *Les ligands du récepteur nucléaire PPAR β/δ*

La large poche hydrophobe du domaine LBD de PPAR β/δ permet la fixation d'un large éventail de ligand endogènes. Ces ligands sont principalement des acides gras (acide stéarique, acide palmitique, acide oléique, acide linoléique, acide arachidonique etc.) (517), ou dérivés d'acides gras tels que les eicosanoïdes (15-deoxy- Δ -12,14-prostaglandin J2, PGI2, PGB2) (518) ou des divers métabolites lipidiques (acide 15-hydroxyeicosatetraenoïque – 15-HETE, acide 13-hydroxyoctadecadienoïque – 13-HODE) (517).

Le rôle des PPARs dans la régulation des processus métaboliques a mené au développement de plusieurs ligands synthétiques. PPAR α étant associé au catabolisme lipidique et à la promotion de la glucogénogénèse (518), la synthèse d'agonistes de PPAR α a abouti à la mise sur le marché de médicaments hypolipémiants : les fibrates, indiqué dans le traitement des dyslipidémies (519). PPAR γ est lui associé au métabolisme glucidique et à la promotion de la différenciation adipogénique (520). L'activité agoniste du récepteur PPAR γ , diminue la résistance à l'insuline (521), en conséquence, la synthèse d'agonistes de PPAR γ a abouti à la mise sur le marché de médicaments antidiabétiques oraux : les glitazones, indiqué dans le traitement du diabète de type 2 (521). Malgré le fait que PPAR β/δ ait été identifié comme partie prenante dans de nombreux mécanismes cellulaires (comme nous le verrons par la suite) ; la synthèse de nombreux composés agonistes (L165041, GW501516, GW0742, GW1929, GW2433, MBX-8025, etc.), antagonistes (GSK3787, SR13904) ou agoniste inverse (GSK0660) de PPAR β/δ (522) ; et la réalisation d'essais cliniques aux résultats intéressants (augmentation des lipoprotéines de haute densité – HDL, réduction des triglycérides, etc. avec le GW501516) (523,524) ; aucun ligand synthétique de PPAR β/δ n'a pour le moment reçu d'autorisation de mise sur le marché.

Il est intéressant de noter que selon le tissu étudié certains des ligands endogènes de PPAR β/δ , comme le 13-HODE, peuvent avoir une activité agoniste (tissu adipeux) (525) ou antagoniste (colon) (526). Ces données suggèrent que, au-delà de l'influence des ligands sur la conformation de PPAR β/δ , l'environnement moléculaire du récepteur nucléaire (présence ou non de co-activateurs/corépresseurs) influe également sur son activité (527).

f) Les modifications post-traductionnelles du récepteur nucléaire PPAR β/δ

En plus des modifications conformationnelles induites par la fixation des ligands, l'activité du récepteur PPAR β/δ peut être modulée par différentes modifications post-traductionnelles de la protéine. Cependant, les modifications post-traductionnelles du récepteur PPAR β/δ ont été moins étudiées que celles des autres isotypes de PPAR (528). Plusieurs sites potentiels de phosphorylation ont été identifiés sur la séquence primaire du récepteur PPAR β/δ (529). Il a été montré dans la cellule musculaire que l'activité de la protéine kinase A (PKA) entraînait une augmentation de l'activité basale et de l'activité de transcription dépendante du ligand de PPAR β/δ (529). Un site de SUMOylation (small ubiquitin-like modifier – SUMO) a également été identifié dans le domaine D de la protéine PPAR β/δ (530). Il a été identifié que cette SUMOylation inhibait l'expression de gènes liés à l'oxydation des lipides dans le muscle (531). Enfin, PPAR β/δ peut être la cible de la voie de dégradation protéique dépendante de l'ubiquitine. En absence de ligand PPAR β/δ est rapidement ubiquitinylé et dégradé par le protéasome. L'ajout du ligand GW501516 a été identifié comme permettant de stabiliser PPAR β/δ (530). Ce mécanisme est très différent de celui observé pour une majorité de récepteur nucléaires, pour lesquels la fixation du ligand entraîne l'activation de l'ubiquitinylation et donc la dégradation du récepteur (485).

1. Les fonctions du récepteur nucléaire PPAR β/δ

Les nombreuses fonctions du récepteur nucléaire PPAR β/δ peuvent être regroupées selon trois grandes catégories : (i) le métabolisme et l'homéostasie énergétique, (ii) le fonctionnement cellulaire et (iii) la modulation de l'inflammation.

a) Le métabolisme et l'homéostasie énergétique

Comme nous l'avons vu, grâce à son site de fixation du ligand très volumineux PPAR β/δ est capable de fixer un grand nombre de ligands grand taille, tels que les lipides et leurs métabolites (ref). Cette particularité fait de PPAR β/δ un senseur de lipides, ce qui lui permet de jouer un rôle important au niveau du métabolisme énergétique.

Cette fonction de régulation de l'homéostasie énergétique est principalement dépendante de l'activité directe de transcription de PPAR β/δ (ref). Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, en absence de ligand PPAR β/δ joue un rôle de régulateur vis-à-vis de l'activité des autres isotypes de PPAR (PPAR α et PPAR γ) via un phénomène de compétition pour la fixation de la séquence PPRE (ref).

Dans les tissus dont le fonctionnement requière une quantité importante d'énergie (muscle squelettique, cardiomyocytes, etc.), l'activation ou la surexpression de PPAR β/δ conduit à une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans la captation, le transport intracellulaire, le stockage et le métabolisme oxydatif (peroxisome, mitochondrie) des lipides et du glucose (ref). A l'inverse dans le foie, l'activation de PPAR β/δ entraîne la consommation du glucose et l'activation de la lipogenèse (ref). Dans le tissu adipeux blanc, elle entraîne une diminution du stockage des lipides et l'activation de la lipolyse (ref). Au niveau systémique, on observe une augmentation des HDL et une diminution des LDL, ainsi qu'une réduction de la triglycéridémie, en réponse au traitement agoniste de PPAR β/δ (ref). Enfin, il a été identifié que l'activation de PPAR β/δ était impliquée dans les phénomènes angiogénique (ref). Ainsi au cours de l'exercice ou du jeûne, qui entraînent une augmentation de l'expression de PPAR β/δ (ref), ces mécanismes permettent la mobilisation des ressources énergétiques et leur distribution vers les tissus consommateurs d'énergie.

Ces propriétés ont permis d'envisager l'utilisation agonistes synthétiques de PPAR β/δ pour le traitement des troubles métaboliques, comme PPAR α et PPAR γ dont les agonistes, fibrates et glitazones, sont utilisés pour le traitement des dyslipidémies et du diabète de type 2 respectivement (ref). Toutefois, comme nous l'avons déjà évoqué, les ligands de PPAR β/δ n'ont jusqu'ici pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché.

b) Le fonctionnement cellulaire

PPAR β/δ est également engagé dans plusieurs mécanismes associés au fonctionnement et au devenir des cellules. On le retrouve impliqué dans les phénomènes de différenciation, de survie, ou de prolifération cellulaire.

Différenciation cellulaire

Plusieurs types cellulaires sont sensibles à l'activité de PPAR β/δ au cours de leur processus de différenciation. Au cours du développement embryonnaire, les cellules du cytotrophoblaste, et leur développement pour donner le placenta, vont être impacté par l'extinction du gène *PPARD* (ref). Cette observation faite lors de la génération de souris KO pour PPAR β/δ dans des lignées de souris pures (C57BL/6, SV129) peut être contournée grâce à l'utilisation de lignées croisées (ref), ce qui suggère un rôle complexe de PPAR β/δ dans la régulation de ce mécanisme de différenciation. Au niveau de la peau, PPAR β/δ est très exprimé au cours du développement fœtal murin (ref). Cette expression diminue après la naissance, mais est réactivée lors de la cicatrisation, sous contrôle de l'inflammation (ref).

PPAR β/δ est aussi très exprimé au niveau de l'intestin, où il a été identifié comme participant à la différenciation des cellules de Paneth (ref). Au niveau du système nerveux central, le rôle de PPAR β/δ a été identifié dans la différenciation et la maturation des oligodendrocytes in vivo (grâce aux souris PPAR $\beta/\delta^{-/-}$) (ref), puis in vitro (ref). Enfin PPAR β/δ influence la différenciation des lignages mésenchymateux. L'activation de PPAR β/δ renforce la différenciation ostéoblastiques via l'augmentation de la voie Wnt (ref), et récemment il a été montré que le traitement agoniste de PPAR β/δ entraînait une réduction de l'expression de PPAR γ , favorisant ainsi la différenciation chondrogénique au détriment de la différenciation adipogénique (ref).

Survie cellulaire

PPAR β/δ possède des propriétés anti-apoptotiques. Bien qu'observés in vitro et in vivo, les mécanismes exact soutenant cette propriété sont encore mal connus (ref). Dans le kératinocyte, PPAR β/δ prévient l'apoptose induite par absence d'interaction avec la MEC, en modulant la voie de signalisation Akt via l'expression de la pyruvate déshydrogénase 1 (PDK1) et de l'Integrin-Linked Kinase (ILK) (ref). Dans les cellules endothéliales, PPAR β/δ prévient l'apoptose induite par traitement à l'eau oxygénée, en entraînant la transcription de la protéine 14-3-3 α qui en se liant à la protéine Bad empêche sa translocation à la mitochondrie et l'induction de l'apoptose (ref). Enfin dans les cardiomyocytes, l'activation de PPAR β/δ prévient l'apoptose induite par la lipotoxicité, en entraînant une réduction de l'expression d'IL-6 induite par une forte concentration en palmitate (ref).

Prolifération cellulaire

Il a récemment été identifié que les cellules proliférantes, comme les cellules souches ou les cellules cancéreuses, utilisaient préférentiellement le métabolisme glycolytique tandis que les cellules différenciées ne proliférant que peu, voir pas, utilisaient plutôt le métabolisme oxydatif des lipides (ref). Il n'est donc pas surprenant que l'activité du récepteur PPAR β/δ influence les capacités de prolifération des cellules. Cependant les résultats observés semblent très dépendant du contexte et du tissu observé. L'augmentation de l'activité de PPAR β/δ augmente la prolifération des cellules endothéliales (ref) et des cardiomyocytes (ref), en revanche elle inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (ref), et les effets observés sur les kératinocytes sont contradictoires (ref). L'influence de PPAR β/δ sur la prolifération des cellules cancéreuse a également été évalué. Les résultats décrits, très contradictoires, ont été résumé récemment (ref).

c) *La modulation de l'inflammation*

Les PPARs ont été identifiés comme des acteurs importants de la régulation de l'inflammation et du système immunitaire (ref). Si il existe une littérature conséquente traitant des mécanismes anti-inflammatoires de PPAR α et PPAR γ , les données relative au fonctionnement de PPAR β/δ sont moins nombreuses.

Quelques molécules anti-oxydantes (14-3-3 α , SOD, catalase, etc.) et anti-inflammatoires (TGF- β) ont été identifiées comme cibles de l'activité de transcription de PPAR β/δ (ref). Cependant, le mécanisme principal de l'activité anti-inflammatoire de PPAR β/δ semble être relié à l'inhibition de l'activité de transcription de NK κ B (ref). Cette inhibition est obtenue par plusieurs mécanismes de transrépression décrits au paragraphe IV.A.2.d. (les interactions du récepteur nucléaire PPAR β/δ). En effet, en présence de ligand PPAR β/δ peut se lier à la sous unité p65 de NK κ B empêchant ainsi sa dimérisation et son activité de transcription (ref). PPAR β/δ peut également entraîner l'inhibition de l'activité de phosphorylation des kinases impliquées dans les cascades de signalisation (ref), ce qui empêche alors l'activation de NK κ B. Via l'activation de la voie Akt, PPAR β/δ peut entraîner la phosphorylation de GSK-3 β , l'inactivant et inhibant ainsi NK κ B (ref). L'activation de PPAR β/δ peut aussi entraîner la phosphorylation de AMPK. Une fois phosphorylé, AMPK va pouvoir à son tour phosphoryler p300 (une acétyltransférase) et SIRT1 (une désacétylase), inactivant la première et activant la seconde. Cette cascade résulte en la réduction de l'acétylation de la sous-unité p65 et donc l'inhibition de NK κ B (ref). Enfin, en absence de ligand, PPAR β/δ peut se retrouver lié au répresseur transcriptionnel BCL-6. La fixation d'un ligand modifie les interactions entre PPAR β/δ et BCL-6, qui libéré va pouvoir exprimer son activité répressive de gènes pro-inflammatoires (ref).

L'inhibition de NK κ B induite par PPAR β/δ va entraîner une réduction de l'expression de facteurs pro-inflammatoires (iNOS, COX2, TNF α , etc.) par les macrophages, sans toutefois modifier leur phénotype (ref). En revanche, l'extinction de PPAR β/δ dans les macrophages empêche leur transition vers un phénotype pro-régénératif (ref). Dans les mastocytes, l'absence de PPAR β/δ va entraîner une augmentation de leur production de cytokines inflammatoires (ref). Dans les lymphocytes, l'absence de PPAR β/δ augmente la polarisation Th1 et Th17 au détriment de la polarisation Th2 et Treg, tandis que l'activation du récepteur entraîne l'effet inverse (ref). Enfin, l'activation de PPAR β/δ dans les cellules endothéliales entraîne une réduction de l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) et de chémokines (MCP-1, Gro- α) inhibant alors la transmigration des cellules immunes (ref).

B. Le récepteur nucléaire PPAR β/δ pour améliorer les propriétés des anti-arthrosiques des MSC

La situation inflammatoire observée dans les tissus arthrosiques, associée à l'expression des différents isotypes de PPAR dans les tissus articulaires (fibroblastes synoviaux (ref), chondrocytes (ref), ostéoblastes de l'os sous-chondral (ref)), a conduit à envisager l'utilisation de traitement agonistes des PPARs afin de profiter leurs propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et cytoprotectives. Cependant, le recul sur l'utilisation clinique des agonistes de PPAR α et PPAR γ montre que les patients diabétiques ou dyslipidémiques traités par les fibrates ou les glitazones ne sont pas protégé vis-à-vis du développement de l'arthrose (ref). En raison de l'absence d'autorisation de mise sur le marché pour les ligands de PPAR β/δ , ce recul clinique n'est pas possible. Plusieurs études, in vitro et in vivo, ont tenter d'explorer l'effet de la modulation de PPAR β/δ sur le développement de l'arthrose.

1. L'activation du récepteur nucléaire PPAR β/δ
2. L'inhibition du récepteur nucléaire PPAR β/δ

LES OBJECTIFS DE LA THESE

RESULTATS

I. DEVELOPPEMENT D'UN MODELE HUMANISES D'ARTHROSE

A. Introduction

B. Article 1 : DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF A HUMANIZED MOUSE MODEL OF OSTEOARTHRITIS.

C. Conclusion

II. AMELIORATION DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DES

A. Introduction

B. Article 2 en préparation

C. Conclusion

DISCUSSION CONCLUSION

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

RÉFÉRENCES

1. Dequeker J, Luyten FP. The history of osteoarthritis-osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis.* janv 2008;67(1):5-10.
2. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primer.* 13 2016;2:16072.
3. 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.
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. Abhishek A, Doherty M. Diagnosis and Clinical Presentation of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin.* 1 févr 2013;39(1):45-66.
6. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* mai 1991;34(5):505-14.
7. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* août 1986;29(8):1039-49.
8. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* nov 1990;33(11):1601-10.
9. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation--value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;65:85-9.
10. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* déc 1988;15(12):1833-40.

11. Guillemin F, Brainçon S, Pourel J. [Measurement of the functional capacity in rheumatoid polyarthritis: a French adaptation of the Health Assessment Questionnaire (HAQ)]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* juin 1991;58(6):459-65.
12. Rat A-C, Coste J, Pouchot J, Baumann M, Spitz E, Retel-Rude N, et al. OAKHQOL: a new instrument to measure quality of life in knee and hip osteoarthritis. *J Clin Epidemiol.* janv 2005;58(1):47-55.
13. Visser AW, Bøyesen P, Haugen IK, Schoones JW, van der Heijde DM, Rosendaal FR, et al. Radiographic scoring methods in hand osteoarthritis--a systematic literature search and descriptive review. *Osteoarthritis Cartilage.* oct 2014;22(10):1710-23.
14. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* déc 1957;16(4):494-502.
15. A Lightweight CNN and Joint Shape-Joint Space (JS2) Descriptor for Radiological Osteoarthritis Detection [Internet]. DeepAI. 2020 [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: <https://deepai.org/publication/a-lightweight-cnn-and-joint-shape-joint-space-js2-descriptor-for-radiological-osteoarthritis-detection>
16. Vlychou M, Koutroumpas A, Malizos K, Sakkas LI. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* oct 2009;17(10):1283-7.
17. Kortekaas MC, Kwok W-Y, Reijnierse M, Watt I, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Pain in hand osteoarthritis is associated with inflammation: the value of ultrasound. *Ann Rheum Dis.* juill 2010;69(7):1367-9.
18. Haugen IK, Lillegraven S, Slatkowsky-Christensen B, Haavardsholm EA, Sesseng S, Kvien TK, et al. Hand osteoarthritis and MRI: development and first validation step of the proposed Oslo Hand Osteoarthritis MRI score. *Ann Rheum Dis.* juin 2011;70(6):1033-8.
19. Roemer FW, Kwok CK, Hannon MJ, Hunter DJ, Eckstein F, Fujii T, et al. What comes first? Multitissue involvement leading to radiographic osteoarthritis: magnetic resonance imaging-based trajectory analysis over four years in the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* mai 2015;67(8):2085-96.

20. 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.
21. Bernotiene E, Bagdonas E, Kirdaite G, Bernotas P, Kalvaityte U, Uzieliene I, et al. Emerging Technologies and Platforms for the Immunodetection of Multiple Biochemical Markers in Osteoarthritis Research and Therapy. *Front Med*. 2020;7:572977.
22. Saberi Hosnijeh F, Bierma-Zeinstra SM, Bay-Jensen AC. Osteoarthritis year in review 2018: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage*. 1 mars 2019;27(3):412-23.
23. Henrotin Y, Sanchez C, Bay-Jensen AC, Mobasher A. Osteoarthritis biomarkers derived from cartilage extracellular matrix: Current status and future perspectives. *Ann Phys Rehabil Med*. juin 2016;59(3):145-8.
24. Mabey T, Honsawek S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Wilairatana V, Poovorawan Y. Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2 oct 2016;21(7):639-44.
25. 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.
26. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet Lond Engl*. 27 avr 2019;393(10182):1745-59.
27. 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>
28. Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):819-28.
29. 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.

30. 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;

31. 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.

32. Jesus I, Vanhee V, Deramaudt TB, Bonay M. Promising effects of exercise on the cardiovascular, metabolic and immune system during COVID-19 period. *J Hum Hypertens*. 17 sept 2020;

33. Hirsch JK, Altier HR, Offenbächer M, Toussaint L, Kohls N, Sirois FM. Positive Psychological Factors and Impairment in Rheumatic and Musculoskeletal Disease: Do Psychopathology and Sleep Quality Explain the Linkage? *Arthritis Care Res*. janv 2021;73(1):55-64.

34. Salmon JH, Rat AC, Achit H, Ngueyon-Sime W, Gard C, Guillemin F, et al. Health resource use and costs of symptomatic knee and/or hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 25 mars 2019;

35. Chen A, Gupte C, Akhtar K, Smith P, Cobb J. The Global Economic Cost of Osteoarthritis: How the UK Compares. *Arthritis*. 2012;2012:698709.

36. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. juill 2014;10(7):437-41.

37. 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.

38. 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.

39. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. sept 2005;13(9):769-81.

40. Bortoluzzi A, Furini F, Scirè CA. Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors. *Autoimmun Rev.* nov 2018;17(11):1097-104.
41. 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.
42. Lane NE, Shidara K, Wise BL. Osteoarthritis year in review 2016: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* févr 2017;25(2):209-15.
43. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S39-44.
44. 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;
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. Ferreira RM, Torres RT, Duarte JA, Gonçalves RS. Non-Pharmacological and Non-Surgical Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Reumatol Port*. 29 juill 2019;
52. 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.
53. 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.
54. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. févr 2014;28(1):5-15.
55. 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>
56. Chen Z, Ma Y, Li X, Deng Z, Zheng M, Zheng Q. The Immune Cell Landscape in Different Anatomical Structures of Knee in Osteoarthritis: A Gene Expression-Based Study. *BioMed Res Int* [Internet]. 19 mars 2020 [cité 24 août 2020];2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7106908/>
57. Little CB, Hunter DJ. Post-traumatic osteoarthritis: from mouse models to clinical trials. *Nat Rev Rheumatol*. août 2013;9(8):485-97.
58. 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.
59. Englund M, Guermazi A, Lohmander LS. The meniscus in knee osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. août 2009;35(3):579-90.
60. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev*. juin 2019;4(6):221-9.

61. Wong SHJ, Chiu KY, Yan CH. Review Article: Osteophytes. *J Orthop Surg Hong Kong*. déc 2016;24(3):403-10.
62. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. janv 2017;29(1):79-85.
63. 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.
64. Heinegård D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. janv 2011;7(1):50-6.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Di Bella C, Fosang A, Donati DM, Wallace GG, Choong PFM. 3D Bioprinting of Cartilage for Orthopedic Surgeons: Reading between the Lines. *Front Surg [Internet]*. 2015 [cité 6 janv 2021];2. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2015.00039/full>
69. Loeser RF. Integrins and chondrocyte-matrix interactions in articular cartilage. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. oct 2014;39:11-6.
70. Kozhemyakina E, Zhang M, Ionescu A, Ayturk UM, Ono N, Kobayashi A, et al. Identification of a Prg4-Expressing Articular Cartilage Progenitor Cell Population in Mice. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1261-73.
71. Taniguchi N, Kawakami Y, Maruyama I, Lotz M. HMGB proteins and arthritis. *Hum Cell*. janv 2018;31(1):1-9.

72. 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.
73. 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.
74. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):224.
75. Ruhlen R, Marberry K. The chondrocyte primary cilium. *Osteoarthritis Cartilage.* août 2014;22(8):1071-6.
76. 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.
77. Noyes FR, Stabler CL. A system for grading articular cartilage lesions at arthroscopy. *Am J Sports Med.* août 1989;17(4):505-13.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2012;8(11):665-73.

82. 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.
83. 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.
84. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primer.* 13 2016;2:16072.
85. 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.
86. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, Buch MH, Buckley CD, Cañete JD, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(8):463-75.
87. Smith MD. The normal synovium. *Open Rheumatol J.* 2011;5:100-6.
88. Lopes EBP, Filiberti A, Husain SA, Humphrey MB. Immune Contributions to Osteoarthritis. *Curr Osteoporos Rep.* 2 nov 2017;
89. 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.
90. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2010;6(11):625-35.
91. Li Y-S, Luo W, Zhu S-A, Lei G-H. T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond. *Front Immunol.* 2017;8:356.
92. 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.
93. 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.

94. Hügle T, Geurts J. What drives osteoarthritis?-synovial versus subchondral bone pathology. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 sept 2017;56(9):1461-71.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. Roelofs AJ, Kania K, Rafipay AJ, Sambale M, Kuwahara ST, Collins FL, et al. Identification of the skeletal progenitor cells forming osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. déc 2020;79(12):1625-34.

99. Dantas LO, Salvini T de F, McAlindon TE. Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy. *Braz J Phys Ther*. 8 sept 2020;

100. 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.

101. 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.

102. Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thromb Res*. 15 juin 2003;110(5):269-72.

103. 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>

104. Zhang W, Robertson WB, Zhao J, Chen W, Xu J. Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Front Endocrinol.* 2019;10:431.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109. 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.

110. 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.

111. 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.

112. 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>

113. 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/>
114. 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.
115. Kelly K, Posternak M, Alpert JE. Toward achieving optimal response: understanding and managing antidepressant side effects. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):409-18.
116. 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.
117. 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/>
118. 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.
119. 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>
120. 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/
121. Miller LE. Towards reaching consensus on hyaluronic acid efficacy in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 17 mai 2019;

122. Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 janv 2008;(1):CD005118.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Sledge SL. Microfracture techniques in the treatment of osteochondral injuries. *Clin Sports Med.* avr 2001;20(2):365-77.
130. 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.
131. 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.
132. 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.

133. 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.
134. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, Heckmann N, Vangness CT. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* févr 2019;15(2):77-90.
135. Losina E, Weinstein AM, Reichmann WM, Burbine SA, Solomon DH, Daigle ME, et al. Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. *Arthritis Care Res.* mai 2013;65(5):703-11.
136. Deveza LA, Loeser RF. Is osteoarthritis one disease or a collection of many? *Rheumatology.* 1 mai 2018;57(suppl_4):iv34-42.
137. Charlier E, Deroyer C, Ciregia F, Malaise O, Neuville S, Plener Z, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA). *Biochem Pharmacol.* 7 mars 2019;
138. Cortial D, Gouttenoire J, Rousseau CF, Ronzière M-C, Piccardi N, Msika P, et al. Activation by IL-1 of bovine articular chondrocytes in culture within a 3D collagen-based scaffold. An in vitro model to address the effect of compounds with therapeutic potential in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* juill 2006;14(7):631-40.
139. Rosser J, Bachmann B, Jordan C, Ribitsch I, Haltmayer E, Gueltekin S, et al. Microfluidic nutrient gradient-based three-dimensional chondrocyte culture-on-a-chip as an in vitro equine arthritis model. *Mater Today Bio.* sept 2019;4:100023.
140. Wang F, Wang Q, Zhu M, Sun Q. Foxo3a aggravates inflammation and induces apoptosis in IL-1-treated rabbit chondrocytes via positively regulating tenascin-c. *Folia Histochem Cytobiol.* 31 janv 2020;
141. Salvat C, Pigenet A, Humbert L, Berenbaum F, Thirion S. Immature murine articular chondrocytes in primary culture: a new tool for investigating cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* mars 2005;13(3):243-9.
142. Galuzzi M, Perteghella S, Antonioli B, Tosca MC, Bari E, Tripodo G, et al. Human Engineered Cartilage and Decellularized Matrix as an Alternative to Animal Osteoarthritis Model. *Polymers.* 4 juill 2018;10(7).

143. Muttigi MS, Kim BJ, Choi B, Han I, Park H, Lee S-H. Matrilin-3-Primed Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cell Spheroids Prevent Mesenchymal Stromal-Cell-Derived Chondrocyte Hypertrophy. *Int J Mol Sci.* 24 nov 2020;21(23).
144. Ko J-Y, Im G-I. Chondrogenic and Osteogenic Induction from iPS Cells. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2016;1357:441-50.
145. Finger F, Schörle C, Zien A, Gebhard P, Goldring MB, Aigner T. Molecular phenotyping of human chondrocyte cell lines T/C-28a2, T/C-28a4, and C-28/I2. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3395-403.
146. Mang T, Lindemann S, Gigout A. Increasing the Medium Osmolarity Reduces the Inflammatory Status of Human OA Chondrocytes and Increases Their Responsiveness to GDF-5. *Int J Mol Sci.* 14 janv 2020;21(2).
147. Anderson-Baron M, Kunze M, Mulet-Sierra A, Adesida AB. Effect of cell seeding density on matrix-forming capacity of meniscus fibrochondrocytes and nasal chondrocytes in meniscus tissue engineering. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 24 févr 2020;
148. Tao F, Jiang T, Tao H, Cao H, Xiang W. Primary cilia: Versatile regulator in cartilage development. *Cell Prolif.* 8 févr 2020;e12765.
149. Damerau A, Pfeiffenberger M, Weber M-C, Burmester G-R, Buttgerit F, Gaber T, et al. A Human Osteochondral Tissue Model Mimicking Cytokine-Induced Key Features of Arthritis In Vitro. *Int J Mol Sci.* 24 déc 2020;22(1).
150. Haidar O, O'Neill N, Staunton CA, Bavan S, O'Brien F, Zougari S, et al. Pro-inflammatory Cytokines Drive Deregulation of Potassium Channel Expression in Primary Synovial Fibroblasts. *Front Physiol.* 2020;11:226.
151. Han D, Fang Y, Tan X, Jiang H, Gong X, Wang X, et al. The emerging role of fibroblast-like synoviocytes-mediated synovitis in osteoarthritis: An update. *J Cell Mol Med.* sept 2020;24(17):9518-32.
152. Pap T, Dankbar B, Wehmeyer C, Korb-Pap A, Sherwood J. Synovial fibroblasts and articular tissue remodelling: Role and mechanisms. *Semin Cell Dev Biol.* 16 janv 2020;

153. Kiener HP, Watts GFM, Cui Y, Wright J, Thornhill TS, Sköld M, et al. Synovial fibroblasts self-direct multicellular lining architecture and synthetic function in three-dimensional organ culture. *Arthritis Rheum.* mars 2010;62(3):742-52.
154. Wei K, Korsunsky I, Marshall JL, Gao A, Watts GFM, Major T, et al. Notch signalling drives synovial fibroblast identity and arthritis pathology. *Nature.* juin 2020;582(7811):259-64.
155. Occhetta P, Mainardi A, Votta E, Vallmajo-Martin Q, Ehrbar M, Martin I, et al. Hyperphysiological compression of articular cartilage induces an osteoarthritic phenotype in a cartilage-on-a-chip model. *Nat Biomed Eng.* juill 2019;3(7):545-57.
156. Johnson CI, Argyle DJ, Clements DN. In vitro models for the study of osteoarthritis. *Vet J Lond Engl* 1997. mars 2016;209:40-9.
157. Ertenli I, Kiraz S, Calgüneri M, Celik I, Erman M, Haznedaroglu IC, et al. Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2001;19(5 Suppl 24):S37-41.
158. Yang B, Kang X, Xing Y, Dou C, Kang F, Li J, et al. Effect of microRNA-145 on IL-1 β -induced cartilage degradation in human chondrocytes. *FEBS Lett.* 27 juin 2014;588(14):2344-52.
159. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* juill 2016;12(7):412-20.
160. Lee Y-M, Fujikado N, Manaka H, Yasuda H, Iwakura Y. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int Immunol.* 1 oct 2010;22(10):805-16.
161. Tanaka S, Nakamura K, Takahasi N, Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunol Rev.* 2005;208(1):30-49.
162. Liacini A, Sylvester J, Qing Li W, Huang W, Dehnade F, Ahmad M, et al. Induction of matrix metalloproteinase-13 gene expression by TNF- α is mediated by MAP kinases, AP-1, and NF- κ B transcription factors in articular chondrocytes. *Exp Cell Res.* 1 août 2003;288(1):208-17.

163. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, Erhart JC, Chandra PE, Lahey LJ, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther.* 8 janv 2012;14(1):R7.
164. Kahle P, Saal JG, Schaudt K, Zacher J, Fritz P, Pawelec G. Determination of cytokines in synovial fluids: correlation with diagnosis and histomorphological characteristics of synovial tissue. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 1992;51(6):731-4.
165. Fujita Y, Hara Y, Nezu Y, Yamaguchi S, Schulz KS, Tagawa M. Direct and indirect markers of cartilage metabolism in synovial fluid obtained from dogs with hip dysplasia and correlation with clinical and radiographic variables. *Am J Vet Res.* 1 déc 2005;66(12):2028-33.
166. McNulty AL, Rothfus NE, Leddy HA, Guilak F. Synovial fluid concentrations and relative potency of interleukin-1 alpha and beta in cartilage and meniscus degradation. *J Orthop Res.* 2013;31(7):1039-45.
167. Hoff P, Buttgereit F, Burmester G-R, Jakstadt M, Gaber T, Andreas K, et al. Osteoarthritis synovial fluid activates pro-inflammatory cytokines in primary human chondrocytes. *Int Orthop.* 1 janv 2013;37(1):145-51.
168. Bonitz M, Schaffer C, Amling M, Poertner R, Schinke T, Jeschke A. Secreted factors from synovial fibroblasts immediately regulate gene expression in articular chondrocytes. *Gene.* 25 mai 2019;698:1-8.
169. Beekhuizen M, Bastiaansen-Jenniskens YM, Koevoet W, Saris DBF, Dhert WJA, Creemers LB, et al. Osteoarthritic synovial tissue inhibition of proteoglycan production in human osteoarthritic knee cartilage: Establishment and characterization of a long-term cartilage–synovium coculture. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1918-27.
170. Pattappa G, Zellner J, Johnstone B, Docheva D, Angele P. Cells under pressure - the relationship between hydrostatic pressure and mesenchymal stem cell chondrogenesis. *Eur Cell Mater.* 6 mai 2019;37:360-81.
171. Henrotin Y, Pesesse L, Sanchez C. Identification of Mechanosensitive Genes in Chondrocytes and Osteoblasts and Their Role in OA Pathogenesis. In: Kamkin A, Kiseleva I, éditeurs. *Mechanical Stretch and Cytokines* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012 [cité 11 janv 2021]. p. 223-33. (Mechanosensitivity in Cells and Tissues). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-94-007-2004-6_10

172. Bader DL, Salter DM, Chowdhury TT. Biomechanical influence of cartilage homeostasis in health and disease. *Arthritis*. 2011;2011:979032.
173. Klatt AR, Paul-Klausch B, Klinger G, Kühn G, Renno JH, Banerjee M, et al. A critical role for collagen II in cartilage matrix degradation: Collagen II induces pro-inflammatory cytokines and MMPs in primary human chondrocytes. *J Orthop Res*. 2009;27(1):65-70.
174. Murray RC, Vedi S, Birch HL, Lakhani KH, Goodship AE. Subchondral bone thickness, hardness and remodelling are influenced by short-term exercise in a site-specific manner. *J Orthop Res*. 1 nov 2001;19(6):1035-42.
175. Hodge WA, Carlson KL, Fijan RS, Burgess RG, Riley PO, Harris WH, et al. Contact pressures from an instrumented hip endoprosthesis. *JBJS*. oct 1989;71(9):1378-86.
176. Fukubayashi T, Kurosawa H. The contact area and pressure distribution pattern of the knee. A study of normal and osteoarthrotic knee joints. *Acta Orthop Scand*. déc 1980;51(6):871-9.
177. Loening AM, James IE, Levenston ME, Badger AM, Frank EH, Kurz B, et al. Injurious Mechanical Compression of Bovine Articular Cartilage Induces Chondrocyte Apoptosis. *Arch Biochem Biophys*. 15 sept 2000;381(2):205-12.
178. Torzilli PA, Grigiene R, Borrelli J Jr, Helfet DL. Effect of Impact Load on Articular Cartilage: Cell Metabolism and Viability, and Matrix Water Content. *J Biomech Eng*. 1 oct 1999;121(5):433-41.
179. De Croos JNA, Dhaliwal SS, Grynblas MD, Pilliar RM, Kandel RA. Cyclic compressive mechanical stimulation induces sequential catabolic and anabolic gene changes in chondrocytes resulting in increased extracellular matrix accumulation. *Matrix Biol*. 1 août 2006;25(6):323-31.
180. Parkkinen JJ, Lammi MJ, Helminen HJ, Tammi M. Local stimulation of proteoglycan synthesis in articular cartilage explants by dynamic compression in vitro. *J Orthop Res*. 1992;10(5):610-20.
181. Barilla ML, Carsons SE. Fibronectin fragments and their role in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2000;29(4):252-65.

182. Williams A, Smith JR, Allaway D, Harris P, Liddell S, Mobasheri A. Applications of proteomics in cartilage biology and osteoarthritis research. *Front Biosci Landmark Ed.* 1 juin 2011;16:2622-44.
183. Lambert C, Borderie D, Dubuc J-E, Rannou F, Henrotin Y. Type II Collagen peptide Coll2-1 is an actor of synovitis. *Osteoarthritis Cartilage.* 17 juill 2019;
184. Kragstrup TW, Sohn DH, Lepus CM, Onuma K, Wang Q, Robinson WH, et al. Fibroblast-like synovial cell production of extra domain A fibronectin associates with inflammation in osteoarthritis. *BMC Rheumatol.* 2 déc 2019;3(1):46.
185. Aota Y, An HS, Homandberg G, Thonar EJM-A, Andersson GBJ, Pichika R, et al. Differential effects of fibronectin fragment on proteoglycan metabolism by intervertebral disc cells: a comparison with articular chondrocytes. *Spine.* 1 avr 2005;30(7):722-8.
186. Ding L, Buckwalter JA, Martin JA. DAMPs Synergize with Cytokines or Fibronectin Fragment on Inducing Chondrolysis but Lose Effect When Acting Alone. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2642549.
187. Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2016;28(2):122-6.
188. Neogi T, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Urate and osteoarthritis: Evidence for a reciprocal relationship. *Joint Bone Spine.* oct 2019;86(5):576-82.
189. 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.
190. Xiao D, Bi R, Liu X, Mei J, Jiang N, Zhu S. Notch Signaling Regulates MMP-13 Expression via Runx2 in Chondrocytes. *Sci Rep.* 30 oct 2019;9(1):15596.
191. Aigner T, Fundel K, Saas J, Gebhard PM, Haag J, Weiss T, et al. Large-scale gene expression profiling reveals major pathogenetic pathways of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3533-44.
192. Deveza LA, Dai Z, Hunter DJ. The relationship of weight loss to structure modification in knee OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 27 févr 2019;

193. Dechant JE, Baxter GM, Frisbie DD, Trotter GW, McIlwraith CW. Effects of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulphate, alone and in combination, on normal and interleukin-1 conditioned equine articular cartilage explant metabolism. *Equine Vet J.* mai 2005;37(3):227-31.
194. Wandel S, Jüni P, Tendam B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 16 sept 2010;341:c4675.
195. Chevalier X, Eymard F. Anti-IL-1 for the treatment of OA: dead or alive? *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(4):191-2.
196. Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, Kwok W-Y, Elewaut D, Huizinga TWJ, et al. Etanercept in patients with inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 2018;77(12):1757 LP - 1764.
197. Richette P, Latourte A, Sellam J, Wendling D, Piperno M, Goupille P, et al. (Ethic)Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Ann Rheum Dis.* 14 oct 2020;annrheumdis-2020-218547.
198. Samvelyan HJ, Hughes D, Stevens C, Staines KA. Models of Osteoarthritis: Relevance and New Insights. *Calcif Tissue Int.* 15 févr 2020;
199. Cope PJ, Ourradi K, Li Y, Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis Cartilage.* févr 2019;27(2):230-9.
200. 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.
201. McCoy AM. Animal Models of Osteoarthritis: Comparisons and Key Considerations. *Vet Pathol.* sept 2015;52(5):803-18.
202. Gregory MH, Capito N, Kuroki K, Stoker AM, Cook JL, Sherman SL. A review of translational animal models for knee osteoarthritis. *Arthritis.* 2012;2012:764621.
203. Teeple E, Jay GD, Elsaid KA, Fleming BC. Animal models of osteoarthritis: challenges of model selection and analysis. *AAPS J.* avr 2013;15(2):438-46.

204. 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.
205. Lampropoulou-Adamidou K, Lelovas P, Karadimas EV, Liakou C, Triantafillopoulos IK, Dontas I, et al. Useful animal models for the research of osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol.* avr 2014;24(3):263-71.
206. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology.* août 2020;9(8):194.
207. Poulet B, Westerhof T a. T, Hamilton RW, Shefelbine SJ, Pitsillides AA. Spontaneous osteoarthritis in Str/ort mice is unlikely due to greater vulnerability to mechanical trauma. *Osteoarthritis Cartilage.* mai 2013;21(5):756-63.
208. Wilhelmi G, Faust R. Suitability of the C 57 Black Mouse as an Experimental Animal for the Study of Skeletal Changes Due to Ageing, with Special Reference to Osteo-Arthrosis and Its Response to Tribenocide. *Pharmacology.* 1976;14(4):289-96.
209. Walton M. Degenerative joint disease in the mouse knee; histological observations. *J Pathol.* 1977;123(2):109-22.
210. Gaffen JD, Gleave SJ, Crossman MV, Bayliss MT, Mason RM. Articular cartilage proteoglycans in osteoarthritic STR/Ort mice. *Osteoarthritis Cartilage.* juin 1995;3(2):95-104.
211. Staines KA, Madi K, Mirczuk SM, Parker S, Burleigh A, Poulet B, et al. Endochondral Growth Defect and Deployment of Transient Chondrocyte Behaviors Underlie Osteoarthritis Onset in a Natural Murine Model. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2016;68(4):880-91.
212. Blaney Davidson EN, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Expression of transforming growth factor-beta (TGFbeta) and the TGFbeta signalling molecule SMAD-2P in spontaneous and instability-induced osteoarthritis: role in cartilage degradation, chondrogenesis and osteophyte formation. *Ann Rheum Dis.* nov 2006;65(11):1414-21.
213. Staines KA, Macrae VE, Farquharson C. Cartilage development and degeneration: a Wnt Wnt situation. *Cell Biochem Funct.* déc 2012;30(8):633-42.

214. Watari T, Naito K, Sakamoto K, Kurosawa H, Nagaoka I, Kaneko K. Evaluation of the effect of oxidative stress on articular cartilage in spontaneously osteoarthritic STR/OrtCrIj mice by measuring the biomarkers for oxidative stress and type II collagen degradation/synthesis. *Exp Ther Med.* mars 2011;2(2):245-50.
215. Jimenez PA, Glasson SS, Trubetskoy OV, Haimes HB. Spontaneous osteoarthritis in Dunkin Hartley guinea pigs: histologic, radiologic, and biochemical changes. *Lab Anim Sci.* déc 1997;47(6):598-601.
216. Huebner JL, Kraus VB. Assessment of the utility of biomarkers of osteoarthritis in the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage.* sept 2006;14(9):923-30.
217. Santangelo KS, Bertone AL. Effective reduction of the interleukin-1 β transcript in osteoarthritis-prone guinea pig chondrocytes via short hairpin RNA mediated RNA interference influences gene expression of mediators implicated in disease pathogenesis. *Osteoarthritis Cartilage.* déc 2011;19(12):1449-57.
218. 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.
219. Hoffman AM, Dow SW. Concise Review: Stem Cell Trials Using Companion Animal Disease Models. *Stem Cells Dayt Ohio.* 2016;34(7):1709-29.
220. McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE, Fuller CJ, Hurtig M, Cruz A. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse. *Osteoarthritis Cartilage.* oct 2010;18 Suppl 3:S93-105.
221. McIlwraith CW, Fortier LA, Frisbie DD, Nixon AJ. Equine Models of Articular Cartilage Repair. *Cartilage.* oct 2011;2(4):317-26.
222. Arzi B, Wisner ER, Huey DJ, Kass PH, Hu J, Athanasiou KA. A proposed model of naturally occurring osteoarthritis in the domestic rabbit. *Lab Anim.* 19 déc 2011;41(1):20-5.
223. Simmons HA. Age-Associated Pathology in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Vet Pathol.* 1 mars 2016;53(2):399-416.
224. Glasson SS. In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice. *Curr Drug Targets.* févr 2007;8(2):367-76.

225. Malfait AM, Ritchie J, Gil AS, Austin J-S, Hartke J, Qin W, et al. ADAMTS-5 deficient mice do not develop mechanical allodynia associated with osteoarthritis following medial meniscal destabilization. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 avr 2010;18(4):572-80.
226. Ferrell WR, Kelso EB, Lockhart JC, Plevin R, McInnes IB. Protease-activated receptor 2: a novel pathogenic pathway in a murine model of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1 nov 2010;69(11):2051-4.
227. Hosaka Y, Saito T, Sugita S, Hikata T, Kobayashi H, Fukai A, et al. Notch signaling in chondrocytes modulates endochondral ossification and osteoarthritis development. *Proc Natl Acad Sci*. 29 janv 2013;110(5):1875-80.
228. Säämänen A-MK, Salminen HJ, Dean PB, De Crombrughe B, Vuorio EI, Metsäranta MPH. Osteoarthritis-like lesions in transgenic mice harboring a small deletion mutation in type II collagen gene. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 juill 2000;8(4):248-57.
229. Hu K, Xu L, Cao L, Flahiff CM, Brussiau J, Ho K, et al. Pathogenesis of osteoarthritis-like changes in the joints of mice deficient in type IX collagen. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2891-900.
230. Neuhold LA, Killar L, Zhao W, Sung M-LA, Warner L, Kulik J, et al. Postnatal expression in hyaline cartilage of constitutively active human collagenase-3 (MMP-13) induces osteoarthritis in mice. *J Clin Invest*. 1 janv 2001;107(1):35-44.
231. Little CB, Barai A, Burkhardt D, Smith SM, Fosang AJ, Werb Z, et al. Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3723-33.
232. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma H-L, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*. mars 2005;434(7033):644-8.
233. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito BA, Blanchet T, Ma H-L, et al. Characterization of and osteoarthritis susceptibility in ADAMTS-4-knockout mice. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2547-58.
234. Tortorella MD, Malfait A-M, Deccico C, Arner E. The role of ADAM-TS4 (aggrecanase-1) and ADAM-TS5 (aggrecanase-2) in a model of cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 août 2001;9(6):539-52.

235. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat Med.* 6 nov 2011;17(12):1674-9.
236. Ryu J-H, Shin Y, Huh YH, Yang S, Chun C-H, Chun J-S. Hypoxia-inducible factor-2 α regulates Fas-mediated chondrocyte apoptosis during osteoarthritic cartilage destruction. *Cell Death Differ.* mars 2012;19(3):440-50.
237. Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ. Wnt signaling and osteoarthritis. *Bone.* 1 avr 2009;44(4):522-7.
238. Shen J, Li J, Wang B, Jin H, Wang M, Zhang Y, et al. Deletion of the Transforming Growth Factor β Receptor Type II Gene in Articular Chondrocytes Leads to a Progressive Osteoarthritis-like Phenotype in Mice. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3107-19.
239. 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.
240. Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) model of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage.* sept 2007;15(9):1061-9.
241. Kung LHW, Ravi V, Rowley L, Bell KM, Little CB, Bateman JF. Comprehensive Expression Analysis of microRNAs and mRNAs in Synovial Tissue from a Mouse Model of Early Post-Traumatic Osteoarthritis. *Sci Rep.* 18 déc 2017;7(1):17701.
242. Culley KL, Dragomir CL, Chang J, Wondimu EB, Coico J, Plumb DA, et al. Mouse models of osteoarthritis: surgical model of posttraumatic osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2015;1226:143-73.
243. Ma H-L, Blanchet TJ, Peluso D, Hopkins B, Morris EA, Glasson SS. Osteoarthritis severity is sex dependent in a surgical mouse model. *Osteoarthritis Cartilage.* juin 2007;15(6):695-700.
244. Qin Y, He J, Xia L, Guo H, He C. Effects of electro-acupuncture on oestrogen levels, body weight, articular cartilage histology and MMP-13 expression in ovariectomised rabbits. *Acupunct Med J Br Med Acupunct Soc.* juin 2013;31(2):214-21.

245. Sniekers YH, Weinans H, Bierma-Zeinstra SM, van Leeuwen JPTM, van Osch GJVM. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment - a systematic approach. *Osteoarthritis Cartilage*. mai 2008;16(5):533-41.
246. Malfait AM, Little CB, McDougall JJ. A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. *Osteoarthritis Cartilage*. sept 2013;21(9):1316-26.
247. Barve RA, Minnerly JC, Weiss DJ, Meyer DM, Aguiar DJ, Sullivan PM, et al. Transcriptional profiling and pathway analysis of monosodium iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats: relevance to human disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 oct 2007;15(10):1190-8.
248. Guzman RE, Evans MG, Bove S, Morenko B, Kilgore K. Mono-Iodoacetate-Induced Histologic Changes in Subchondral Bone and Articular Cartilage of Rat Femorotibial Joints: An Animal Model of Osteoarthritis. *Toxicol Pathol*. 1 oct 2003;31(6):619-24.
249. van der Kraan PM, Vitters EL, van de Putte LB, van den Berg WB. Development of osteoarthritic lesions in mice by « metabolic » and « mechanical » alterations in the knee joints. *Am J Pathol*. déc 1989;135(6):1001-14.
250. Miyauchi S, Machida A, Onaya J, Sakamoto T, Tokuyasu K, Iwata H. Alterations of proteoglycan synthesis in rabbit articular cartilage induced by intra-articular injection of papain. *Osteoarthritis Cartilage*. oct 1993;1(4):253-62.
251. Furman BD, Strand J, Hembree WC, Ward BD, Guilak F, Olson SA. Joint degeneration following closed intraarticular fracture in the mouse knee: A model of posttraumatic arthritis. *J Orthop Res*. 2007;25(5):578-92.
252. De Souza RL, Matsuura M, Eckstein F, Rawlinson SCF, Lanyon LE, Pitsillides AA. Non-invasive axial loading of mouse tibiae increases cortical bone formation and modifies trabecular organization: A new model to study cortical and cancellous compartments in a single loaded element. *Bone*. 1 déc 2005;37(6):810-8.
253. Christiansen BA, Anderson MJ, Lee CA, Williams JC, Yik JHN, Haudenschild DR. Musculoskeletal changes following non-invasive knee injury using a novel mouse model of post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 juill 2012;20(7):773-82.

254. Poulet B, Hamilton RW, Shefelbine S, Pitsillides AA. Characterizing a novel and adjustable noninvasive murine joint loading model. *Arthritis Rheum.* janv 2011;63(1):137-47.
255. Poulet B, de Souza R, Kent AV, Saxon L, Barker O, Wilson A, et al. Intermittent applied mechanical loading induces subchondral bone thickening that may be intensified locally by contiguous articular cartilage lesions. *Osteoarthritis Cartilage.* juin 2015;23(6):940-8.
256. Lockwood KA, Chu BT, Anderson MJ, Haudenschild DR, Christiansen BA. Comparison of loading rate-dependent injury modes in a murine model of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* janv 2014;32(1):79-88.
257. Sansone V, Applefield RC, De Luca P, Pecoraro V, Gianola S, Pascale W, et al. Does a high-fat diet affect the development and progression of osteoarthritis in mice?: A systematic review. *Bone Jt Res.* déc 2019;8(12):582-92.
258. Datta P, Zhang Y, Parousis A, Sharma A, Rossomacha E, Endisha H, et al. High-fat diet-induced acceleration of osteoarthritis is associated with a distinct and sustained plasma metabolite signature. *Sci Rep.* 15 août 2017;7(1):8205.
259. Louer CR, Furman BD, Huebner JL, Kraus VB, Olson SA, Guilak F. Diet-induced obesity significantly increases the severity of posttraumatic arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3220-30.
260. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Yan Z, Guilak F. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: Effects of short-term exercise. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):443-53.
261. van den Bosch MHJ. Osteoarthritis year in review 2020: biology. *Osteoarthritis Cartilage.* 24 nov 2020;
262. Haley PJ. Species differences in the structure and function of the immune system. *Toxicology.* 3 juin 2003;188(1):49-71.
263. Doeing DC, Borowicz JL, Crockett ET. Gender dimorphism in differential peripheral blood leukocyte counts in mice using cardiac, tail, foot, and saphenous vein puncture methods. *BMC Clin Pathol.* 12 sept 2003;3(1):3.
264. Zlotnik A, Yoshie O, Nomiya H. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. *Genome Biol.* 2006;7(12):243.

265. Lanier LL. NK cell receptors. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:359-93.
266. Mestas J, Hughes CCW. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 mars 2004;172(5):2731-8.
267. Monteiro RC, Van De Winkel JGJ. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:177-204.
268. Farrar JD, Smith JD, Murphy TL, Leung S, Stark GR, Murphy KM. Selective loss of type I interferon-induced STAT4 activation caused by a minisatellite insertion in mouse Stat2. *Nat Immunol.* juill 2000;1(1):65-9.
269. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 janv 1993;150(2):353-60.
270. Zschaler J, Schlorke D, Arnhold J. Differences in innate immune response between man and mouse. *Crit Rev Immunol.* 2014;34(5):433-54.
271. Barish GD, Downes M, Alaynick WA, Yu RT, Ocampo CB, Bookout AL, et al. A Nuclear Receptor Atlas: macrophage activation. *Mol Endocrinol Baltim Md.* oct 2005;19(10):2466-77.
272. Fiore A, Murray PJ. Tryptophan and indole metabolism in immune regulation. *Curr Opin Immunol.* 5 janv 2021;70:7-14.
273. Barreto G, Manninen M, K Eklund K. Osteoarthritis and Toll-Like Receptors: When Innate Immunity Meets Chondrocyte Apoptosis. *Biology.* 30 mars 2020;9(4).
274. Tamaki Y, Takakubo Y, Hirayama T, Kontinen YT, Goodman SB, Yamakawa M, et al. Expression of Toll-like receptors and their signaling pathways in rheumatoid synovitis. *J Rheumatol.* mai 2011;38(5):810-20.
275. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Chondrocyte innate immune myeloid differentiation factor 88-dependent signaling drives pro-catabolic effects of the endogenous Toll-like receptor 2/Toll-like receptor 4 ligands low molecular weight hyaluronan and high mobility group box chromosomal protein 1 in mice. *Arthritis Rheum.* juill 2010;62(7):2004-12.

276. Rosenzweig DH, Quinn TM, Haglund L. Low-frequency high-magnitude mechanical strain of articular chondrocytes activates p38 MAPK and induces phenotypic changes associated with osteoarthritis and pain. *Int J Mol Sci.* 19 août 2014;15(8):14427-41.
277. Rehli M. Of mice and men: species variations of Toll-like receptor expression. *Trends Immunol.* août 2002;23(8):375-8.
278. Bosma GC, Custer RP, Bosma MJ. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. *Nature.* 10 févr 1983;301(5900):527-30.
279. McCune JM, Namikawa R, Kaneshima H, Shultz LD, Lieberman M, Weissman IL. The SCID-hu mouse: murine model for the analysis of human hematolymphoid differentiation and function. *Science.* 23 sept 1988;241(4873):1632-9.
280. Mosier DE, Gulizia RJ, Baird SM, Wilson DB. Transfer of a functional human immune system to mice with severe combined immunodeficiency. *Nature.* 15 sept 1988;335(6187):256-9.
281. Lapidot T, Pflumio F, Doedens M, Murdoch B, Williams DE, Dick JE. Cytokine stimulation of multilineage hematopoiesis from immature human cells engrafted in SCID mice. *Science.* 28 févr 1992;255(5048):1137-41.
282. Greiner DL, Hesselton RA, Shultz LD. SCID mouse models of human stem cell engraftment. *Stem Cells Dayt Ohio.* 1998;16(3):166-77.
283. Shultz LD, Schweitzer PA, Christianson SW, Gott B, Schweitzer IB, Tennent B, et al. Multiple defects in innate and adaptive immunologic function in NOD/LtSz-scid mice. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 janv 1995;154(1):180-91.
284. Kataoka S, Satoh J, Fujiya H, Toyota T, Suzuki R, Itoh K, et al. Immunologic aspects of the nonobese diabetic (NOD) mouse. Abnormalities of cellular immunity. *Diabetes.* mars 1983;32(3):247-53.
285. Hesselton RM, Greiner DL, Mordes JP, Rajan TV, Sullivan JL, Shultz LD. High levels of human peripheral blood mononuclear cell engraftment and enhanced susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection in NOD/LtSz-scid/scid mice. *J Infect Dis.* oct 1995;172(4):974-82.
286. Lowry PA, Shultz LD, Greiner DL, Hesselton RM, Kittler EL, Tiarks CY, et al. Improved engraftment of human cord blood stem cells in NOD/LtSz-scid/scid mice after

irradiation or multiple-day injections into unirradiated recipients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. févr 1996;2(1):15-23.

287. Pflumio F, Izac B, Katz A, Shultz LD, Vainchenker W, Coulombel L. Phenotype and function of human hematopoietic cells engrafting immune-deficient CB17-severe combined immunodeficiency mice and nonobese diabetic-severe combined immunodeficiency mice after transplantation of human cord blood mononuclear cells. *Blood*. 15 nov 1996;88(10):3731-40.

288. Shultz LD, Ishikawa F, Greiner DL. Humanized mice in translational biomedical research. *Nat Rev Immunol*. févr 2007;7(2):118-30.

289. Sugamura K, Asao H, Kondo M, Tanaka N, Ishii N, Ohbo K, et al. The interleukin-2 receptor gamma chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:179-205.

290. Cao X, Shores EW, Hu-Li J, Anver MR, Kelsall BL, Russell SM, et al. Defective lymphoid development in mice lacking expression of the common cytokine receptor gamma chain. *Immunity*. mars 1995;2(3):223-38.

291. DiSanto JP, Müller W, Guy-Grand D, Fischer A, Rajewsky K. Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor gamma chain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 janv 1995;92(2):377-81.

292. Ohbo K, Suda T, Hashiyama M, Mantani A, Ikebe M, Miyakawa K, et al. Modulation of hematopoiesis in mice with a truncated mutant of the interleukin-2 receptor gamma chain. *Blood*. 1 févr 1996;87(3):956-67.

293. Ishikawa F, Yasukawa M, Lyons B, Yoshida S, Miyamoto T, Yoshimoto G, et al. Development of functional human blood and immune systems in NOD/SCID/IL2 receptor {gamma} chain(null) mice. *Blood*. 1 sept 2005;106(5):1565-73.

294. Shultz LD, Lyons BL, Burzenski LM, Gott B, Chen X, Chaleff S, et al. Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R gamma null mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 mai 2005;174(10):6477-89.

295. Ito M, Hiramatsu H, Kobayashi K, Suzue K, Kawahata M, Hioki K, et al. NOD/SCID/gamma(c)(null) mouse: an excellent recipient mouse model for engraftment of human cells. *Blood*. 1 nov 2002;100(9):3175-82.
296. Brehm MA, Cuthbert A, Yang C, Miller DM, DiIorio P, Laning J, et al. Parameters for establishing humanized mouse models to study human immunity: analysis of human hematopoietic stem cell engraftment in three immunodeficient strains of mice bearing the IL2rgamma(null) mutation. *Clin Immunol Orlando Fla*. avr 2010;135(1):84-98.
297. Traggiai E, Chicha L, Mazzucchelli L, Bronz L, Piffaretti J-C, Lanzavecchia A, et al. Development of a human adaptive immune system in cord blood cell-transplanted mice. *Science*. 2 avr 2004;304(5667):104-7.
298. Song J, Willinger T, Rongvaux A, Eynon EE, Stevens S, Manz MG, et al. A mouse model for the human pathogen *Salmonella typhi*. *Cell Host Microbe*. 21 oct 2010;8(4):369-76.
299. Shultz LD, Brehm MA, Garcia-Martinez JV, Greiner DL. Humanized mice for immune system investigation: progress, promise and challenges. *Nat Rev Immunol*. nov 2012;12(11):786-98.
300. Tary-Lehmann M, Lehmann PV, Schols D, Roncarolo MG, Saxon A. Anti-SCID mouse reactivity shapes the human CD4+ T cell repertoire in hu-PBL-SCID chimeras. *J Exp Med*. 1 nov 1994;180(5):1817-27.
301. Albakri M, Tashkandi H, Zhou L. A Review of Advances in Hematopoietic Stem Cell Mobilization and the Potential Role of Notch2 Blockade. *Cell Transplant*. déc 2020;29:963689720947146.
302. Watanabe Y, Takahashi T, Okajima A, Shiokawa M, Ishii N, Katano I, et al. The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/gammac(null) (NOG) mice (hu-HSC NOG mice). *Int Immunol*. juill 2009;21(7):843-58.
303. McCune J, Kaneshima H, Krowka J, Namikawa R, Outzen H, Peault B, et al. The SCID-hu Mouse: A Small Animal Model for HIV Infection and Pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1 avr 1991;9(1):399-429.

304. Melkus MW, Estes JD, Padgett-Thomas A, Gatlin J, Denton PW, Othieno FA, et al. Humanized mice mount specific adaptive and innate immune responses to EBV and TSST-1. *Nat Med.* nov 2006;12(11):1316-22.
305. Shultz LD, Keck J, Burzenski L, Jangalwe S, Vaidya S, Greiner DL, et al. Humanized mouse models of immunological diseases and precision medicine. *Mamm Genome Off J Int Mamm Genome Soc.* juin 2019;30(5-6):123-42.
306. Huang J, Li X, Coelho-dos-Reis JGA, Wilson JM, Tsuji M. An AAV vector-mediated gene delivery approach facilitates reconstitution of functional human CD8⁺ T cells in mice. *PLoS One.* 2014;9(2):e88205.
307. Sharma A, Wu W, Sung B, Huang J, Tsao T, Li X, et al. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Pulmonary Infection in Humanized Mice Induces Human Anti-RSV Immune Responses and Pathology. *J Virol.* 15 mai 2016;90(10):5068-74.
308. Theoharides APA, Rongvaux A, Fritsch K, Flavell RA, Manz MG. Humanized hemato-lymphoid system mice. *Haematologica.* janv 2016;101(1):5-19.
309. Brehm MA, Bortell R, Verma M, Shultz LD, Greiner DL. Chapter 11 - Humanized Mice in Translational Immunology. In: Tan S-L, éditeur. *Translational Immunology* [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cité 18 janv 2021]. p. 285-326. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128015773000125>
310. Rongvaux A, Willinger T, Martinek J, Strowig T, Gearty SV, Teichmann LL, et al. Development and function of human innate immune cells in a humanized mouse model. *Nat Biotechnol.* avr 2014;32(4):364-72.
311. Jangalwe S, Shultz LD, Mathew A, Brehm MA. Improved B cell development in humanized NOD-scid IL2R γ null mice transgenically expressing human stem cell factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *Immun Inflamm Dis.* déc 2016;4(4):427-40.
312. Lee J, Brehm MA, Greiner D, Shultz LD, Kornfeld H. Engrafted human cells generate adaptive immune responses to Mycobacterium bovis BCG infection in humanized mice. *BMC Immunol.* 7 déc 2013;14:53.
313. Walsh NC, Kenney LL, Jangalwe S, Aryee K-E, Greiner DL, Brehm MA, et al. Humanized Mouse Models of Clinical Disease. *Annu Rev Pathol.* 24 janv 2017;12:187-215.

314. Brendel C, Rio P, Verhoeyen E. Humanized mice are precious tools for evaluation of hematopoietic gene therapies and preclinical modeling to move towards a clinical trial. *Biochem Pharmacol.* avr 2020;174:113711.
315. Brehm MA, Wiles MV, Greiner DL, Shultz LD. Generation of improved humanized mouse models for human infectious diseases. *J Immunol Methods.* août 2014;410:3-17.
316. Koboziev I, Jones-Hall Y, Valentine JF, Webb CR, Furr KL, Grisham MB. Use of Humanized Mice to Study the Pathogenesis of Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2015;21(7):1652-73.
317. Wege AK. Humanized Mouse Models for the Preclinical Assessment of Cancer Immunotherapy. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* juin 2018;32(3):245-66.
318. Kenney LL, Shultz LD, Greiner DL, Brehm MA. Humanized Mouse Models for Transplant Immunology. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2016;16(2):389-97.
319. Connolly M, Marrelli A, Blades M, McCormick J, Maderna P, Godson C, et al. Acute serum amyloid A induces migration, angiogenesis, and inflammation in synovial cells in vitro and in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 juin 2010;184(11):6427-37.
320. Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med.* déc 2009;15(12):1414-20.
321. Sakata A, Sakata K, Ping H, Ohmura T, Tsukano M, Kakimoto K. Successful induction of severe destructive arthritis by the transfer of in vitro-activated synovial fluid T cells from patients with rheumatoid arthritis (RA) in severe combined immunodeficient (SCID) mice. *Clin Exp Immunol.* mai 1996;104(2):247-54.
322. van Rijn RS, Simonetti ER, Hagenbeek A, Hogenes MCH, de Weger RA, Canninga-van Dijk MR, et al. A new xenograft model for graft-versus-host disease by intravenous transfer of human peripheral blood mononuclear cells in RAG2^{-/-} gammac^{-/-} double-mutant mice. *Blood.* 1 oct 2003;102(7):2522-31.

323. Misharin AV, Haines GK, Rose S, Gierut AK, Hotchkiss RS, Perlman H. Development of a new humanized mouse model to study acute inflammatory arthritis. *J Transl Med.* 13 sept 2012;10:190.
324. Chang N-H, Inman RD, Dick JE, Wither JE. Bone marrow-derived human hematopoietic stem cells engraft NOD/SCID mice and traffic appropriately to an inflammatory stimulus in the joint. *J Rheumatol.* mars 2010;37(3):496-502.
325. Schinnerling K, Rosas C, Soto L, Thomas R, Aguilón JC. Humanized Mouse Models of Rheumatoid Arthritis for Studies on Immunopathogenesis and Preclinical Testing of Cell-Based Therapies. *Front Immunol.* 2019;10:203.
326. Mehler VJ, Burns C, Moore ML. Concise Review: Exploring Immunomodulatory Features of Mesenchymal Stromal Cells in Humanized Mouse Models. *STEM CELLS.* 2019;37(3):298-305.
327. Sun Y-Q, Zhang Y, Li X, Deng M-X, Gao W-X, Yao Y, et al. Insensitivity of Human iPS Cells-Derived Mesenchymal Stem Cells to Interferon- γ -induced HLA Expression Potentiates Repair Efficiency of Hind Limb Ischemia in Immune Humanized NOD Scid Gamma Mice. *Stem Cells Dayt Ohio.* déc 2015;33(12):3452-67.
328. Roemeling-van Rhijn M, Khairoun M, Korevaar SS, Lievers E, Leuning DG, Ijzermans JN, et al. Human Bone Marrow- and Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stromal Cells are Immunosuppressive In vitro and in a Humanized Allograft Rejection Model. *J Stem Cell Res Ther.* 25 nov 2013;Suppl 6(1):20780.
329. Wu H, Wen D, Mahato RI. Third-party mesenchymal stem cells improved human islet transplantation in a humanized diabetic mouse model. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* sept 2013;21(9):1778-86.
330. Sudres M, Maurer M, Robinet M, Bismuth J, Truffault F, Girard D, et al. Preconditioned mesenchymal stem cells treat myasthenia gravis in a humanized preclinical model. *JCI Insight.* 6 avr 2017;2(7):e89665.
331. Ni K, Liu M, Zheng J, Wen L, Chen Q, Xiang Z, et al. PD-1/PD-L1 Pathway Mediates the Alleviation of Pulmonary Fibrosis by Human Mesenchymal Stem Cells in Humanized Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* juin 2018;58(6):684-95.

332. 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.
333. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. sept 1991;9(5):641-50.
334. 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.
335. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. sept 2008;8(9):726-36.
336. 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.
337. 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.
338. 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.
339. Mohammadi S, Saghaeian-Jazi M, Sedighi S, Memarian A. Immunomodulation in systemic lupus erythematosus: induction of M2 population in monocyte-derived macrophages by pioglitazone. *Lupus*. oct 2017;26(12):1318-27.
340. Sangiorgi B, Panepucci RA. Modulation of Immunoregulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells by Toll-Like Receptors: Potential Applications on GVHD. *Stem Cells Int*. 2016;2016:9434250.
341. Cosenza S, Toupet K, Maumus M, Luz-Crawford P, Blanc-Brude O, Jorgensen C, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis. *Theranostics*. 2018;8(5):1399-410.
342. Soder RP, Dawn B, Weiss ML, Dunavin N, Weir S, Mitchell J, et al. A Phase I Study to Evaluate Two Doses of Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of De Novo High-Risk or Steroid-Refractory Acute Graft Versus Host Disease. *Stem Cell Rev Rep*. oct 2020;16(5):979-91.

343. Chung Y-W, Yang H-Y, Kang S-J, Song E-K, Seon J-K. Allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells combined with high tibial osteotomy: a retrospective study on safety and early results. *Int Orthop*. 17 oct 2020;
344. Yang Y, Pang M, Du C, Liu Z-Y, Chen Z-H, Wang N-X, et al. Repeated subarachnoid administrations of allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for spinal cord injury: a phase 1/2 pilot study. *Cytotherapy*. janv 2021;23(1):57-64.
345. Bolli R, Perin EC, Willerson JT, Yang PC, Traverse JH, Henry TD, et al. Allogeneic Mesenchymal Cell Therapy in Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Heart Failure Patients: The CCTRN SENECA Trial. *JACC CardioOncology*. nov 2020;2(4):581-95.
346. 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.
347. 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.
348. Sensebé L, Bourin P. Cellules souches mésenchymateuses - Production à usage clinique et contraintes sécuritaires. *médecine/sciences*. 1 mars 2011;27(3):297-302.
349. Mantripragada VP, Bova WA, Piuze NS, Boehm C, Obuchowski NA, Midura RJ, et al. Native-Osteoarthritic Joint Resident Stem and Progenitor Cells for Cartilage Cell-Based Therapies: A Quantitative Comparison With Respect to Concentration and Biological Performance. *Am J Sports Med*. 31 oct 2019;363546519880905.
350. Code de la santé publique - Article L1245-2. Code de la santé publique.
351. 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.
352. Parker AM, Katz AJ. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues. *Expert Opin Biol Ther*. juin 2006;6(6):567-78.
353. 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.

354. 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.

355. 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.

356. 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.

357. Wagner JE, Gluckman E. Umbilical cord blood transplantation: the first 20 years. *Semin Hematol*. janv 2010;47(1):3-12.

358. 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.

359. 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.

360. 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.

361. 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.

362. Merceron C, Vinatier C, Portron S, Masson M, Amiaud J, Guigand L, et al. Differential effects of hypoxia on osteochondrogenic potential of human adipose-derived stem cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* févr 2010;298(2):C355-364.
363. Robert AW, Marcon BH, Dallagiovanna B, Shigunov P. Adipogenesis, Osteogenesis, and Chondrogenesis of Human Mesenchymal Stem/Stromal Cells: A Comparative Transcriptome Approach. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:561.
364. Vater C, Kasten P, Stiehler M. Culture media for the differentiation of mesenchymal stromal cells. *Acta Biomater.* févr 2011;7(2):463-77.
365. 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.
366. 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.
367. Vinatier C, Guicheux J. Cartilage tissue engineering: From biomaterials and stem cells to osteoarthritis treatments. *Ann Phys Rehabil Med.* juin 2016;59(3):139-44.
368. Zevenbergen L, Smith CR, Van Rossom S, Thelen DG, Famaey N, Vander Sloten J, et al. Cartilage defect location and stiffness predispose the tibiofemoral joint to aberrant loading conditions during stance phase of gait. *PloS One.* 2018;13(10):e0205842.
369. Hodgson B, Mafi R, Mafi P, Khan null. The Regulation of Differentiation of Mesenchymal Stem-cells into Skeletal Muscle: A Look at Signalling Molecules Involved in Myogenesis. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;13(5):384-407.
370. Stanco D, Caprara C, Ciardelli G, Mariotta L, Gola M, Minonzio G, et al. Tenogenic differentiation protocol in xenogenic-free media enhances tendon-related marker expression in ASCs. *PloS One.* 2019;14(2):e0212192.
371. Venkatesh K, Sen D. Mesenchymal Stem Cells as a Source of Dopaminergic Neurons: A Potential Cell Based Therapy for Parkinson's Disease. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2017;12(4):326-47.

372. Zhang Y, Babczyk P, Pansky A, Kassack MU, Tobiasch E. P2 Receptors Influence hMSCs Differentiation towards Endothelial Cell and Smooth Muscle Cell Lineages. *Int J Mol Sci.* 27 août 2020;21(17).
373. Varaa N, Azandeh S, Khodabandeh Z, Gharravi AM. Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell: Various Protocols for Isolation and Differentiation of Hepatocyte-Like Cells; Narrative Review. *Iran J Med Sci.* nov 2019;44(6):437-48.
374. Szaraz P, Gratch YS, Iqbal F, Librach CL. In Vitro Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells into Functional Cardiomyocyte-like Cells. *J Vis Exp JoVE.* 9 août 2017;(126).
375. 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.
376. Zhao X, Zhao Y, Sun X, Xing Y, Wang X, Yang Q. Immunomodulation of MSCs and MSC-Derived Extracellular Vesicles in Osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol [Internet].* 2020 [cité 6 janv 2021];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.575057/full>
377. 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.
378. 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.
379. Stevens HY, Bowles AC, Yeago C, Roy K. Molecular Crosstalk Between Macrophages and Mesenchymal Stromal Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:600160.
380. Manferdini C, Paoletta F, Gabusi E, Gambari L, Piacentini A, Filardo G, et al. Adipose stromal cells mediated switching of the pro-inflammatory profile of M1-like macrophages is facilitated by PGE2: in vitro evaluation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(7):1161-71.
381. Zhu W, Zhang X, Jiang Y, Liu X, Huang L, Wei Q, et al. Alterations in peripheral T cell and B cell subsets in patients with osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 17 oct 2019;

382. Krampera M, Glennie S, Dyson J, Scott D, Laylor R, Simpson E, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood*. 1 mai 2003;101(9):3722-9.
383. 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.
384. Luz-Crawford P, Noël D, Fernandez X, Khoury M, Figueroa F, Carrión F, et al. Mesenchymal stem cells repress Th17 molecular program through the PD-1 pathway. *PloS One*. 2012;7(9):e45272.
385. 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.
386. 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.
387. 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.
388. 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⁺CD25^{high}FOXP3⁺ Regulatory T Cells. *STEM CELLS*. 2008;26(1):212-22.
389. 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.
390. 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.

391. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 15 févr 2005;105(4):1815-22.
392. Zhao Y, Zhang A, Du H, Guo S, Ning B, Yang S. Tolerogenic dendritic cells and rheumatoid arthritis: current status and perspectives. *Rheumatol Int*. avr 2012;32(4):837-44.
393. Spaggiari GM, Moretta L. Cellular and molecular interactions of mesenchymal stem cells in innate immunity. *Immunol Cell Biol*. janv 2013;91(1):27-31.
394. Najar M, Fayyad-Kazan M, Meuleman N, Bron D, Fayyad-Kazan H, Lagneaux L. Mesenchymal stromal cells of the bone marrow and natural killer cells: cell interactions and cross modulation. *J Cell Commun Signal*. déc 2018;12(4):673-88.
395. Blanco B, Herrero-Sánchez MDC, Rodríguez-Serrano C, García-Martínez ML, Blanco JF, Muntión S, et al. Immunomodulatory effects of bone marrow versus adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells on NK cells: implications in the transplantation setting. *Eur J Haematol*. déc 2016;97(6):528-37.
396. 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.
397. 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.
398. 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.
399. 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.
400. 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.

401. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell*. 3 oct 2013;13(4):392-402.
402. 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.
403. 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.
404. 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.
405. 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.
406. 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.
407. 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.
408. 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.
409. 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.

410. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(20):7794.
411. Meirelles L da S, Nardi NB. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells. *Front Biosci Landmark Ed.* 1 janv 2009;14:4281-98.
412. 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.
413. Rim YA, Ju JH. The Role of Fibrosis in Osteoarthritis Progression. *Life Basel Switz.* 23 déc 2020;11(1).
414. Kouroupis D, Willman MA, Best TM, Kaplan LD, Correa D. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell-based spheroids enhance their therapeutic efficacy to reverse synovitis and fat pad fibrosis. *Stem Cell Res Ther.* 7 janv 2021;12(1):44.
415. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, et al. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 16 mars 2004;109(10):1292-8.
416. 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.
417. Li H, Li Z, Pi Y, Chen Y, Mei L, Luo Y, et al. MicroRNA-375 exacerbates knee osteoarthritis through repressing chondrocyte autophagy by targeting ATG2B. *Aging.* avr 2020;12(8):7248-61.
418. Coryell PR, Diekman BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* janv 2021;17(1):47-57.
419. 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.
420. 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.

421. 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.
422. 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;
423. 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.
424. 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.
425. Batsali AK, Georgopoulou A, Mavroudi I, Matheakakis A, Pontikoglou CG, Papadaki HA. The Role of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles (MSC-EVs) in Normal and Abnormal Hematopoiesis and Their Therapeutic Potential. *J Clin Med.* 20 mars 2020;9(3).
426. 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.
427. Wang K, Li F, Yuan Y, Shan L, Cui Y, Qu J, et al. Synovial Mesenchymal Stem Cell-Derived EV-Packaged miR-31 Downregulates Histone Demethylase KDM2A to Prevent Knee Osteoarthritis. *Mol Ther Nucleic Acids.* 4 déc 2020;22:1078-91.
428. 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.
429. 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.

430. 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.
431. 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.
432. Zhang S, Hu B, Liu W, Wang P, Lv X, Chen S, et al. Articular cartilage regeneration: the role of endogenous mesenchymal stem/progenitor cell recruitment and migration. *Semin Arthritis Rheum.* 8 nov 2019;
433. Mastrolia I, Foppiani EM, Murgia A, Candini O, Samarelli AV, Grisendi G, et al. Challenges in Clinical Development of Mesenchymal Stromal/Stem Cells: Concise Review. *Stem Cells Transl Med.* nov 2019;8(11):1135-48.
434. 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.
435. 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.
436. 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.
437. Toupet K, Maumus M, Peyrafitte J-A, Bourin P, van Lent PLEM, Ferreira R, et al. Long-term detection of human adipose-derived mesenchymal stem cells after intraarticular injection in SCID mice. *Arthritis Rheum.* juill 2013;65(7):1786-94.
438. Yang Y, Chen J, Shang X, Feng Z, Chen C, Lu J, et al. Visualizing the Fate of Intra-Articular Injected Mesenchymal Stem Cells In Vivo in the Second Near-Infrared Window for the Effective Treatment of Supraspinatus Tendon Tears. *Adv Sci Weinh Baden-Wurt Ger.* 2 oct 2019;6(19):1901018.

439. 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.
440. 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.
441. 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.
442. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3464-74.
443. Toghraie F, Razmkhah M, Gholipour MA, Faghih 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.
444. 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.
445. Al Faqeh H, Nor Hamdan BM, 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.
446. 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.
447. Toupet K, Maumus M, Luz-Crawford P, Lombardo E, Lopez-Belmonte J, van Lent P, et al. Survival and biodistribution of xenogenic adipose mesenchymal stem cells is not affected by the degree of inflammation in arthritis. *PloS One*. 2015;10(1):e0114962.

448. 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.
449. 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.
450. 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.
451. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
452. 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.
453. Lee WY-W, Wang B. Cartilage repair by mesenchymal stem cells: Clinical trial update and perspectives. *J Orthop Transl*. avr 2017;9:76-88.
454. Iturriaga L, Hernández-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.
455. 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.
456. Afizah H, Hui JHP. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis. *J Clin Orthop Trauma*. sept 2016;7(3):177-82.
457. 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.
458. 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;

459. 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.
460. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell.* 1 juin 2018;22(6):824-33.
461. 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>
462. Lee B-C, Kang K-S. Functional enhancement strategies for immunomodulation of mesenchymal stem cells and their therapeutic application. *Stem Cell Res Ther.* 14 sept 2020;11(1):397.
463. Bowles AC, Kouroupis D, Willman MA, Perucca Orfei C, Agarwal A, Correa D. Signature quality attributes of CD146+ mesenchymal stem/stromal cells correlate with high therapeutic and secretory potency. *Stem Cells Dayt Ohio.* août 2020;38(8):1034-49.
464. Robb KP, Fitzgerald JC, Barry F, Viswanathan S. Mesenchymal stromal cell therapy: progress in manufacturing and assessments of potency. *Cytotherapy.* mars 2019;21(3):289-306.
465. Naji A, Suganuma N, Espagnol N, Yagyu K-I, Baba N, Sensebé L, et al. Rationale for Determining the Functional Potency of Mesenchymal Stem Cells in Preventing Regulated Cell Death for Therapeutic Use. *Stem Cells Transl Med.* mars 2017;6(3):713-9.
466. Halme DG, Kessler DA. FDA regulation of stem-cell-based therapies. *N Engl J Med.* 19 oct 2006;355(16):1730-5.
467. Lee B-C, Shin N, Lee JY, Kang I, Kim J-J, Lee SE, et al. MIS416 Enhances Therapeutic Functions of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Against Experimental Colitis by Modulating Systemic Immune Milieu. *Front Immunol.* 2018;9:1078.
468. Hached F, Vinatier C, Le Visage C, Gondé H, Guicheux J, Grimandi G, et al. Biomaterial-assisted cell therapy in osteoarthritis: From mesenchymal stem cells to cell encapsulation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(5):730-45.

469. Frith JE, Thomson B, Genever PG. Dynamic three-dimensional culture methods enhance mesenchymal stem cell properties and increase therapeutic potential. *Tissue Eng Part C Methods*. août 2010;16(4):735-49.
470. Lavrentieva A, Hoffmann A, Lee-Thedieck C. Limited Potential or Unfavorable Manipulations? Strategies Toward Efficient Mesenchymal Stem/Stromal Cell Applications. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:316.
471. Zhang D, Lu H, Chen Z, Wang Y, Lin J, Xu S, et al. High glucose induces the aging of mesenchymal stem cells via Akt/mTOR signaling. *Mol Med Rep*. août 2017;16(2):1685-90.
472. Li D, Liu Q, Qi L, Dai X, Liu H, Wang Y. Low levels of TGF- β 1 enhance human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell fibronectin production and extend survival time in a rat model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Mol Med Rep*. août 2016;14(2):1681-92.
473. Handorf AM, Li W-J. Fibroblast growth factor-2 primes human mesenchymal stem cells for enhanced chondrogenesis. *PloS One*. 2011;6(7):e22887.
474. Garcia KO, Ornellas FLM, Martin PKM, Patti CL, Mello LE, Frussa-Filho R, et al. Therapeutic effects of the transplantation of VEGF overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells in the hippocampus of murine model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:30.
475. Hnatiuk AP, Ong S-G, Olea FD, Locatelli P, Riegler J, Lee WH, et al. Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells Overexpressing Mutant Human Hypoxia-Inducible Factor 1- α (HIF1- α) in an Ovine Model of Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 6 juill 2016;5(7).
476. Hu Y, Liu S, Zhu B-M. CRISPR/Cas9-Induced Loss of Keap1 Enhances Anti-oxidation in Rat Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Front Neurol*. 2019;10:1311.
477. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*. 18 oct 1990;347(6294):645-50.
478. Krey G, Keller H, Mahfoudi A, Medin J, Ozato K, Dreyer C, et al. Xenopus peroxisome proliferator activated receptors: genomic organization, response element

recognition, heterodimer formation with retinoid X receptor and activation by fatty acids. *J Steroid Biochem Mol Biol.* déc 1993;47(1-6):65-73.

479. Giordano Attianese GMP, Desvergne B. Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR β/δ (PPARD) function. *Nucl Recept Signal.* 2015;13:e001.

480. Schmidt A, Endo N, Rutledge SJ, Vogel R, Shinar D, Rodan GA. Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferator and fatty acids. *Mol Endocrinol.* 1 oct 1992;6(10):1634-41.

481. Amri EZ, Bonino F, Ailhaud G, Abumrad NA, Grimaldi PA. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J Biol Chem.* 3 févr 1995;270(5):2367-71.

482. Evans RM, Barish GD, Wang Y-X. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med.* avr 2004;10(4):355-61.

483. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, Ong ES, Borgmeyer U, Mangelsdorf DJ, et al. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 juill 1994;91(15):7355-9.

484. Braissant O, Fougelle F, Scotto C, Dauça M, Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology.* janv 1996;137(1):354-66.

485. Neels JG, Grimaldi PA. Physiological functions of peroxisome proliferator-activated receptor β . *Physiol Rev.* juill 2014;94(3):795-858.

486. Higashiyama H, Billin AN, Okamoto Y, Kinoshita M, Asano S. Expression profiling of Peroxisome proliferator-activated receptor-delta (PPAR-delta) in mouse tissues using tissue microarray. *Histochem Cell Biol.* 1 mai 2007;127(5):485-94.

487. Girroir EE, Hollingshead HE, He P, Zhu B, Perdew GH, Peters JM. Quantitative expression patterns of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta (PPARbeta/delta) protein in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 4 juill 2008;371(3):456-61.

488. Sanderson LM, Degenhardt T, Koppen A, Kalkhoven E, Desvergne B, Müller M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (PPARbeta/delta) but not PPARalpha serves as a plasma free fatty acid sensor in liver. *Mol Cell Biol.* déc 2009;29(23):6257-67.

489. Roberts LD, Murray AJ, Menassa D, Ashmore T, Nicholls AW, Griffin JL. The contrasting roles of PPAR δ and PPAR γ in regulating the metabolic switch between oxidation and storage of fats in white adipose tissue. *Genome Biol.* 11 août 2011;12(8):R75.
490. Mottillo EP, Bloch AE, Leff T, Granneman JG. Lipolytic products activate peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α and δ in brown adipocytes to match fatty acid oxidation with supply. *J Biol Chem.* 20 juill 2012;287(30):25038-48.
491. Giordano C, Rousseau AS, Wagner N, Gaudel C, Murdaca J, Jehl-Piétri C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta activation promotes myonuclear accretion in skeletal muscle of adult and aged mice. *Pflugers Arch.* sept 2009;458(5):901-13.
492. Finck BN. The PPAR regulatory system in cardiac physiology and disease. *Cardiovasc Res.* 15 janv 2007;73(2):269-77.
493. Schmuth M, Haqq CM, Cairns WJ, Holder JC, Dorsam S, Chang S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-beta/delta stimulates differentiation and lipid accumulation in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* avr 2004;122(4):971-83.
494. Gupta RA, Wang D, Katkuri S, Wang H, Dey SK, DuBois RN. Activation of nuclear hormone receptor peroxisome proliferator-activated receptor-delta accelerates intestinal adenoma growth. *Nat Med.* mars 2004;10(3):245-7.
495. Xiao Y, Xu J, Wang S, Mao C, Jin M, Ning G, et al. Genetic ablation of steroid receptor coactivator-3 promotes PPAR-beta-mediated alternative activation of microglia in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia.* juin 2010;58(8):932-42.
496. Chistyakov DV, Aleshin S, Sergeeva MG, Reiser G. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ expression and activity levels by toll-like receptor agonists and MAP kinase inhibitors in rat astrocytes. *J Neurochem.* août 2014;130(4):563-74.
497. Jana M, Mondal S, Gonzalez FJ, Pahan K. Gemfibrozil, a lipid-lowering drug, increases myelin genes in human oligodendrocytes via peroxisome proliferator-activated receptor- β . *J Biol Chem.* 5 oct 2012;287(41):34134-48.
498. Chawla A. Control of macrophage activation and function by PPARs. *Circ Res.* 28 mai 2010;106(10):1559-69.
499. Scholtyssek C, Katzenbeisser J, Fu H, Uderhardt S, Ipseiz N, Stoll C, et al. PPAR β/δ governs Wnt signaling and bone turnover. *Nat Med.* mai 2013;19(5):608-13.

500. Holst D, Luquet S, Nogueira V, Kristiansen K, Leverve X, Grimaldi PA. Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor delta in fatty acid catabolism in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 4 juill 2003;1633(1):43-50.
501. Escher P, Braissant O, Basu-Modak S, Michalik L, Wahli W, Desvergne B. Rat PPARs: quantitative analysis in adult rat tissues and regulation in fasting and refeeding. *Endocrinology*. oct 2001;142(10):4195-202.
502. Escher P, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions. *Mutat Res*. 17 mars 2000;448(2):121-38.
503. Tibari-Koufany M. Étude de la contribution des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes en physiopathologie articulaire [Internet] [phdthesis]. Université de Lorraine; 2015 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754490>
504. Chinetti G, Griglio S, Antonucci M, Torra IP, Delerive P, Majd Z, et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J Biol Chem*. 2 oct 1998;273(40):25573-80.
505. Feige JN, Gelman L, Tudor C, Engelborghs Y, Wahli W, Desvergne B. Fluorescence imaging reveals the nuclear behavior of peroxisome proliferator-activated receptor/retinoid X receptor heterodimers in the absence and presence of ligand. *J Biol Chem*. 6 mai 2005;280(18):17880-90.
506. IJpenberg A, Jeannin E, Wahli W, Desvergne B. Polarity and specific sequence requirements of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)/retinoid X receptor heterodimer binding to DNA. A functional analysis of the malic enzyme gene PPAR response element. *J Biol Chem*. 8 août 1997;272(32):20108-17.
507. Krogsdam A-M, Nielsen CAF, Neve S, Holst D, Helledie T, Thomsen B, et al. Nuclear receptor corepressor-dependent repression of peroxisome-proliferator-activated receptor delta-mediated transactivation. *Biochem J*. 1 avr 2002;363(Pt 1):157-65.
508. Adhikary T, Kaddatz K, Finkernagel F, Schönbauer A, Meissner W, Scharfe M, et al. Genomewide analyses define different modes of transcriptional regulation by peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ). *PloS One*. 19 janv 2011;6(1):e16344.
509. Yu S, Reddy JK. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors. *Biochim Biophys Acta*. août 2007;1771(8):936-51.

510. Buroker NE, Barboza J, Huang J-Y. The IkappaBalpha gene is a peroxisome proliferator-activated receptor cardiac target gene. *FEBS J.* juin 2009;276(12):3247-55.
511. Matsusue K, Miyoshi A, Yamano S, Gonzalez FJ. Ligand-activated PPARbeta efficiently represses the induction of LXR-dependent promoter activity through competition with RXR. *Mol Cell Endocrinol.* 15 août 2006;256(1-2):23-33.
512. DiRenzo J, Söderstrom M, Kurokawa R, Ogliastro MH, Ricote M, Ingrey S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid X receptor heterodimers with ligands, coactivators, and corepressors. *Mol Cell Biol.* avr 1997;17(4):2166-76.
513. Ricote M, Glass CK. PPARs and molecular mechanisms of transrepression. *Biochim Biophys Acta.* août 2007;1771(8):926-35.
514. Kim DJ, Murray IA, Burns AM, Gonzalez FJ, Perdew GH, Peters JM. Peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta inhibits epidermal cell proliferation by down-regulation of kinase activity. *J Biol Chem.* 11 mars 2005;280(10):9519-27.
515. Coleman JD, Thompson JT, Smith RW, Prokopczyk B, Vanden Heuvel JP. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor β/δ and B-Cell Lymphoma-6 in Regulation of Genes Involved in Metastasis and Migration in Pancreatic Cancer Cells. *PPAR Res.* 2013;2013:121956.
516. Yang H, Green MR. Epigenetic Programming of B-Cell Lymphoma by BCL6 and Its Genetic Deregulation. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:272.
517. Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al.* 29 mars 2019;
518. Han L, Shen W-J, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α . *Future Cardiol.* mai 2017;13(3):259-78.
519. Singh G, Correa R. Fibrate Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547756/>

520. Carvalho MV de, Gonçalves-de-Albuquerque CF, Silva AR. PPAR Gamma: From Definition to Molecular Targets and Therapy of Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 15 janv 2021;22(2).

521. Eggleton JS, Jialal I. Thiazolidinediones. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551656/>

522. Strosznajder AK, Wójtowicz S, Jeżyna MJ, Sun GY, Strosznajder JB. Recent Insights on the Role of PPAR- β/δ in Neuroinflammation and Neurodegeneration, and Its Potential Target for Therapy. *Neuromolecular Med*. 18 nov 2020;

523. Sprecher DL, Massien C, Pearce G, Billin AN, Perlstein I, Willson TM, et al. Triglyceride:high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor delta agonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2007;27(2):359-65.

524. Risérus U, Sprecher D, Johnson T, Olson E, Hirschberg S, Liu A, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)delta promotes reversal of multiple metabolic abnormalities, reduces oxidative stress, and increases fatty acid oxidation in moderately obese men. *Diabetes*. févr 2008;57(2):332-9.

525. Coleman JD, Prabhu KS, Thompson JT, Reddy PS, Peters JM, Peterson BR, et al. The oxidative stress mediator 4-hydroxynonenal is an intracellular agonist of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta (PPARbeta/delta). *Free Radic Biol Med*. 15 avr 2007;42(8):1155-64.

526. Shureiqi I, Jiang W, Zuo X, Wu Y, Stimmel JB, Leesnitzer LM, et al. The 15-lipoxygenase-1 product 13-S-hydroxyoctadecadienoic acid down-regulates PPAR-delta to induce apoptosis in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 août 2003;100(17):9968-73.

527. Schug TT, Berry DC, Shaw NS, Travis SN, Noy N. Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors. *Cell*. 18 mai 2007;129(4):723-33.

528. Brunmeir R, Xu F. Functional Regulation of PPARs through Post-Translational Modifications. *Int J Mol Sci*. 12 juin 2018;19(6).

529. Burns KA, Vanden Heuvel JP. Modulation of PPAR activity via phosphorylation. *Biochim Biophys Acta*. août 2007;1771(8):952-60.

530. Wadosky KM, Willis MS. The story so far: post-translational regulation of peroxisome proliferator-activated receptors by ubiquitination and SUMOylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1 févr 2012;302(3):H515-526.

531. Koo YD, Choi JW, Kim M, Chae S, Ahn BY, Kim M, et al. SUMO-Specific Protease 2 (SEN2) Is an Important Regulator of Fatty Acid Metabolism in Skeletal Muscle. *Diabetes*. juill 2015;64(7):2420-31.

Titre : Amélioration des propriétés anti-arthrosiques des MSC : Développement de nouvelles méthodes

Mots clés : Arthrose, Cellules souches mésenchymateuses, Souris humanisée, PPAR β/δ

Résumé : L'arthrose est la maladie articulaire dégénérative et inflammatoire la plus répandue des pays développés, malgré cela aucun traitement anti-arthrose efficace n'existe à l'heure actuelle. Le développement de thérapies à base de cellules souches mésenchymateuses (MSC) semblent prometteur, notamment en raison de propriétés pro-régénératives et immunomodulatrices de ces cellules. Toutefois, malgré des résultats encourageants dans les modèles précliniques d'arthrose, la translation à la clinique peine à convaincre en raison de grandes variabilités dans les efficacités de réponse de ces traitements. Parmi les limites identifiées, les différences physiologiques de fonctionnement du système immunitaire entre les modèles animaux et l'homme sont pointées du doigt. La génération de souris immunodéficientes *Il2rg*^{-/-} a permis le développement de souris humanisées possédant un système immunitaire humain, qui pourraient

améliorer cette translation. Récemment, il a aussi été démontré que le niveau d'expression du facteur de transcription PPAR β/δ était inversement corrélé avec le potentiel immunomodulateur des MSC chez la souris. L'inhibition de PPAR β/δ a permis de stimuler l'efficacité thérapeutique des MSC dans un modèle murin d'arthrite. Considérant l'importance de l'inflammation dans la physiopathologie arthrosique et le potentiel immunomodulateur des MSC, les objectifs de ce projet de thèse ont été, dans un premier temps, de développer un modèle préclinique d'arthrose chez la souris humanisée, permettant une meilleure translation des résultats préclinique vers la clinique humaine. Puis nous avons tenté de déchiffrer le rôle de PPAR β/δ dans l'efficacité thérapeutiques anti-arthrosique de MSC humaines, via la modulation de l'activité et de l'expression de PPAR β/δ .

Title : Improvement of the anti-osteoarthritic properties of MSCs: Development of new methods

Keywords : Osteoarthritis, Mesenchymal stem cells, Humanized mice, PPAR β/δ

Abstract : Osteoarthritis is the most prevalent degenerative and inflammatory rheumatic disorders in developed countries, yet no efficient disease-modifying drugs are currently available. Mesenchymal stem cells (MSC) have generated significant medical considerations since they exhibit tissue-regenerative and immunomodulatory properties. However, despite their promising effects in preclinical models of OA, MSC therapeutic potential in clinic has not been clearly proven yet. Among the identified limits, differences between animal models and human immune system are pointed out. The generation of immunodeficient *Il2rg*^{-/-} mice have pave the way to the development of humanized mice, displaying human immune system.

Those animal models could therefore improve the translation from preclinical data to clinic. Recently, it was also demonstrated that modulation of nuclear receptor PPAR β/δ in murine bone marrow MSC improves their immunosuppressive properties in vitro and their therapeutic effects in an experimental model of arthritis. Considering the importance of inflammation in the pathophysiology of osteoarthritis and the immunomodulatory potential of MSCs, our objectives were, firstly, to develop a preclinical model of osteoarthritis in humanized mice, allowing a better translation for preclinical data to the clinic. Then, we investigated whether modulation of PPAR β/δ could improve the MSC therapeutic properties in osteoarthritis.