

L'arthrose est-elle une maladie immunitaire ?

Mémoire réalisé par

Malcolm Van Wayenbergh

Promoteur et co-promoteur

Dr. Fraselle Virginie et Prof. Tajeddine Nicolas

Année académique 2016-2017

**Master en sciences de la motricité, orientation éducation physique [120.0] -
EDPH2M - Finalité spécialisée : management des organisations sportives**

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, à mes deux figures référentes, le Docteur Virginie Fraselle et le Professeur Nicolas Tajeddine, pour leur patience et la diplomatie dont ils ont fait preuve à mon égard.

Ensuite, à mon amour et ami, Samantha Ghiles et Gaël Moulènes, pour l'œil neuf et la motivation qu'ils m'ont tous deux apportés.

Enfin, à mes aimés grands-parents, qui à nouveau se trouvaient à mes côtés pour une énième fois.

N.B. : Merci également à Matteo Pesenti, pour son aide salvatrice de dernière minute !

TABLE DES MATIERES

Remerciements	2
Index	4
1. Introduction.....	7
2. Observations cliniques.....	9
2.1. Implications dissociées.....	9
2.1.1. L'arthrose post-traumatique	9
2.1.2. L'arthrose, l'obésité et le syndrome métabolique	10
2.1.3. L'arthrose et le sexe.....	13
2.2. Implications associées	14
2.2.1. Les mécanorécepteurs articulaires.....	14
3. Le système immunitaire	16
4. Rôle de l'immunité innée	18
4.1. DAMP, PRR et TLR	18
4.2. Macrophages et mastocytes	19
4.3. Complément	20
5. Rôle de l'immunité acquise	22
5.1. Lymphocytes T.....	22
5.2. Lymphocytes B.....	22
6. Autres médiateurs inflammatoires	24
6.1. Les cytokines dans l'arthrose	24
6.1.1. IL-1	25
6.1.2. TNF- α	27
6.1.3. IL-6	27
6.1.4. IL-29	29
6.1.5. Chémokines	29
6.2. Prostaglandine et leucotriène.....	30
7. Conclusion.....	32
8. Bibliographie.....	35
Résumé du mémoire.....	58

INDEX

<i>Symboles</i>	<i>Acteurs</i>
IL	Interleukine (-1 α , -1 β , -6, -8, -9, -17, -29)
A-AC	Auto-anticorps
AC	Anticorps
ADAMTS-4	Aggrécanases-1 (<i>A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs - 4</i>)
AGE	Produits terminaux de la glycation (<i>Advanced Glycation Endproducts</i>)
Caspase-1	Enzyme de conversion de l'IL-1
CCL-11	Eotaxine -1
CCR-3	Récepteur de CCL-11
CD59	Inhibiteur naturel du complément
CiOA	Modèle à arthrose induite par administration de collagénase (<i>Collagenase-Induce Osteoarthritis</i>)
COX-2	Voie des cyclo-oxygénases de type 2
CRP	Protéine C réactive
CXCL-1	Chémokine
CXCL-12	Chémokine
CXCL-8 / IL-8	Chémokine

DAMP	Modèles moléculaires associés aux dommages (<i>Damages Associated Molecular Patterns</i>)
GAG	Glycosaminoglycanes
IFN- γ	Chémokine
IL-1R	Récepteur de l'IL-1 (-1, -2)
IL-1RA	Antagoniste de l'IL-1
IL-1 $\alpha\beta$ ^{-/-}	Modèle dépourvu d'IL-1
IL-6 ^{-/-}	Modèle dépourvu d'IL-6
iNOS	Forme inductible de l'oxyde nitrique synthase (<i>inductible Nitric Oxide Synthase</i>)
I κ B	Protéine inhibitrice κ B
LB	Lymphocyte B
LDL	Lipoprotéine à faible densité
LED	Lupus érythémateux disséminé
LNK	Lymphocyte NK (<i>Natural Killer</i>)
LT	Lymphocyte T
LTB4	Leucotriène
LTfh	Lymphocyte T <i>follicular helper</i>
LTh	Lymphocyte T <i>helper</i>
MAC	Complexe d'attaque membranaire (<i>Membrane Attack Complex</i>)

MAPK	MAP Kinase (<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>)
MEC	Matrice extracellulaire
MMP	Métalloprotéinases matricielles (<i>Matrix Metalloproteinases</i>)
NF-κB	Nuclear Factor - κB
NO	Oxyde nitrique (<i>Nitric Oxide</i>)
PAMP	Modèles moléculaires associés aux pathogènes (<i>Pathogens Associated Molecular Patterns</i>)
PGE2	Prostaglandine
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PRR	Récepteurs à reconnaissance de motifs moléculaires (<i>Pattern-Recognition Receptors</i>)
ROS	Espèces réactives de l'oxygène (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
TACE	Enzyme de conversion de TNF-α (<i>TNF-α converting enzyme</i>)
TGF-β	Facteur de croissance transformant (<i>Transforming Growth Factor β</i>)
TIMP-1	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase – 1</i>
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
TNF-α	Facteur α de nécrose tumoral
TNFR-1	Récepteur de TNF-α

1. INTRODUCTION

L'arthrose est une des maladies les plus fréquentes du système locomoteur. Chronique, dégénérative et évolutive, elle cible principalement les articulations diarthrodiales et représente à elle seule la principale cause d'arthroplastie de hanche et de genou (1). Reconnue comme la plus fréquente des maladies ostéo-articulaires, elle touche le plus souvent les articulations de la hanche, du genou et du poignet (2-4). Toutes les composantes de l'articulation synoviale sont touchées par l'arthrose. En effet, le cartilage, la membrane synoviale, l'os sous-chondral, les ligaments et la musculature péri-articulaire sont autant de composantes prises pour cible de la maladie (5-9).

Le cartilage articulaire est principalement composé de protéoglycanes et de fibres de collagène de type II, dans lesquelles les chondrocytes sont incorporés. L'homéostasie du cartilage articulaire y est constamment équilibrée par une interaction complexe entre des processus anaboliques et cataboliques. Rompre cet équilibre, comme lors d'une mise en charge excessive ou d'un dysfonctionnement métabolique, sous-tend au développement de l'arthrose.

Son étiopathogénie a tout d'abord été décrite comme le prototype même de la douleur mécanique, incriminant des origines motrices et anatomiques. En effet, elle a longtemps été définie comme la conséquence d'une sur-sollicitation articulaire, marquée d'une usure exacerbée qu'il ne convenait *a priori* pas d'associer à des acteurs immunitaires. Ainsi, des facteurs aggravants, tels que l'obésité, par sa composante de surcharge, l'âge, par l'usure y étant naturellement associée, et la suractivité physique, par sa sur-sollicitation articulaire, sont autant d'arguments qui sembleraient renforcer cette première hypothèse. Ces facteurs favoriseraient donc la dégradation de l'articulation en y augmentant les contraintes mécaniques.

Cependant, de plus récentes évidences ont remis en cause cette dernière hypothèse. En effet, des observations cliniques ont permis de distinguer différentes formes d'arthrose, impliquant des facteurs autres que purement mécaniques dans la pathogenèse de celle-ci (10, 11). Différents autres facteurs apportent en effet des

prédispositions à son développement et nécessitent dès lors des mécanismes sous-jacents plus complexes qu'une simple sur-sollicitation articulaire (9, 12). Ces différentes formes d'arthrose convergent cependant toutes vers une caractéristique commune. En effet, on observe dans chacune d'entre elles la présence d'une inflammation articulaire chronique de faible intensité, relative à une implication sous-jacente du système immunitaire (13-15). Cette inflammation est relativement spécifique à l'arthrose car elle reste locale et ne présente pas de phase aiguë comme dans le cas d'autres maladies rhumatismales, telles que la polyarthrite rhumatoïde (*PR*) ou le lupus érythémateux disséminé (*LED*).

Cette inflammation articulaire est notamment observée dans le tissu synovial, par l'hyperplasie de sa membrane et son infiltration de cellules inflammatoires (13, 16-21). Cette inflammation, appelée désormais synovite, résulte d'une stimulation de ces différentes cellules immunitaires et de l'activation des médiateurs inflammatoires que celles-ci produisent, tels que l'interleukine-1 (*Interleukin 1 : IL-1*) et le facteur alpha de tumeur nécrotique (*Tumor Necrotic Factor α : TNF- α*). Une fois devenue chronique, elle stimule le catabolisme cartilagineux et la dégradation des divers composants articulaires (9, 12, 20-22).

Ces nouvelles données laissent donc place à une toute autre hypothèse, reconsidérant la simple étiologie mécanique et impliquant le système immunitaire comme potentiel acteur dans la pathogenèse de l'arthrose. Ce qui suit visera donc à mettre en évidence les différentes observations cliniques nourrissant cette nouvelle hypothèse. Il s'agira ensuite de développer les rôles et les implications de chacun des acteurs immunitaires impliqués dans la pathogenèse de l'arthrose, établissant un état des lieux des connaissances actuelles sur la question.

2. OBSERVATIONS CLINIQUES

L'arthrose peut être différenciée selon son étiologie et son développement. Dès lors, il sera ici question d'en détailler une liste non exhaustive, afin de déterminer l'implication du système immunitaire selon divers contextes cliniques.

2.1. Implications dissociées

Les différentes observations cliniques développées ci-dessous viseront à mettre en lumière les implications respectives du système immunitaire et de l'augmentation des contraintes articulaires dans la pathogenèse de l'arthrose.

2.1.1. L'arthrose post-traumatique

Cette forme post-traumatique représente le stéréotype même de l'arthrose dite « mécanique », consécutive à une augmentation des contraintes articulaires. Elle consiste en un développement prématuré de la maladie, faisant suite à des lésions articulaires aiguës ou répétitives. En effet, le cartilage peut tolérer une quantité importante de charges et de contraintes, mais ne dispose cependant que d'une faible capacité de guérison, même face à des lésions mineures. C'est précisément ce qui le rend sensible au processus dégénératif de l'arthrose (3, 23).

La genèse de celle-ci commence donc tout d'abord par un traumatisme articulaire. Il peut aussi bien être le produit d'une accumulation de microtraumatismes répétés que celui d'un choc déterminé, tel qu'une fracture ou une avulsion osseuse importante. Ce traumatisme articulaire est alors absorbé par l'os sous-chondral (10) et par les coussins adipeux y étant associés (24). Par réaction, ceux-ci libèrent une série de médiateurs inflammatoires qui, activés conjointement, aboutissent à la formation de modèles moléculaires associés aux dommages (*Damage Associated Molecular Pattern : DAMP*). Ces DAMP sont principalement issus de la dégradation de la matrice extracellulaire (*MEC*) et entraînent une cascade de

réactions inflammatoires et cataboliques lorsqu'ils sont liés à leurs récepteurs à reconnaissance de motifs moléculaires (*Pattern-Recognition Receptors : PRR*) (25, 26). Ces multiples interactions aboutissent *in fine* à une inflammation chronique de faible intensité, offrant un terrain favorable au catabolisme associé à l'arthrose et intervenant ainsi dans son développement (16, 21, 27). Il semblerait donc que, même dans sa forme post-traumatique, l'arthrose soit induite par une implication du système immunitaire. En effet, les contraintes articulaires et le système immunitaire fonctionnent de concert pour induire à terme les phénomènes inflammatoires et cataboliques relatifs à l'arthrose.

2.1.2. L'arthrose, l'obésité et le syndrome métabolique

L'obésité et le syndrome métabolique sont tous deux des facteurs de risque prédisposant au développement d'arthrose. Il semble en effet que ces pathologies soient étroitement liées (28).

Concernant l'obésité, une double corrélation est à mettre en exergue. D'une part, la surcharge qu'elle implique conduit à une augmentation des contraintes appliquées sur certaines articulations, notamment celles associées à la posture érigée (29). Ainsi, le développement d'arthrose de genou chez le sujet obèse pourrait trouver une partie de son explication dans la position biomécanique des articulations touchées. D'autre part, les patients obèses sont également prédisposés à développer de l'arthrose au niveau de certaines articulations ne subissant que très peu de contraintes biomécaniques. Ainsi, l'arthrose digitale se développe près de deux fois plus chez les sujets obèses en comparaison aux sujets contrôles (30, 31). La seule explication biomécanique ne suffit donc plus à expliquer un tel lien entre obésité et arthrose et d'autres arguments plus systémiques sont à considérer (30, 32).

L'inflammation locale et chronique de l'articulation arthrosique (21) est alors à confronter à l'inflammation systémique présente chez les patients obèses (33). En effet, des médiateurs inflammatoires, tels que les adipokines et certaines cytokines sont abondamment représentés chez les patients souffrant d'obésité. Ces médiateurs

semblent jouer un rôle dans le développement de l'arthrose, favorisant l'inflammation locale associée à la pathogenèse de celle-ci (21, 24, 34, 35).

Le tissu adipeux n'est plus considéré à l'heure actuelle comme un stock passif d'énergie mais bien comme un organe endocrine à part entière, libérant des cytokines telles que l'IL-1, TNF- α ainsi que des adipokines, telles que la leptine (36). Ces dernières établissent le lien entre obésité et arthrose, présentant des propriétés immunomodulatrices et cataboliques pour le cartilage articulaire (34, 37, 38). Par exemple, la leptine, fortement représentée chez les patients obèses par son action régulatrice dans le stockage et la mobilisation d'acides gras (39), possède un rôle de régulateur homéostatique du cartilage. Elle stimule la production de facteurs de croissance, influençant l'anabolisme des chondrocytes, et entraîne d'autre part la surproduction de médiateurs inflammatoires, influençant le catabolisme du cartilage et intervenant alors conjointement avec le développement de l'arthrose (11, 36, 38, 40-50).

Les adipokines sont également produites au sein même de l'articulation arthrosique, comme au niveau du coussin adipeux infra-patellaire, de la synovie, des chondrocytes et même des ostéoblastes et des ostéoclastes (21, 51, 52). Elles pourraient alors tenir le rôle de sources locales vis-à-vis d'autres médiateurs inflammatoires articulaires. Ceux-ci impliqueraient par exemple les métalloprotéinases matricielles (*Matrix Metalloproteinases : MMP*) et l'aggrécanases-1 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 4 : ADAMTS-4*), particulièrement actives dans la dégradation de la MEC (16, 21). Dès lors, les adipokines sont à considérer comme actrices de la pathogenèse arthrosique, influençant l'inflammation et le catabolisme relatifs à celle-ci (11, 21, 38, 40, 41, 44-50).

Par ailleurs, les adipokines sont régulées par des médiateurs centraux et périphériques, tels que les mécanismes homéostatiques et métaboliques (36). En effet, une régulation d'origine systémique des adipokines passe par le métabolisme des lipides, du glucose, la sensibilité à l'insuline et la régulation de la tension artérielle (36, 53). La régulation que joue ces différents acteurs homéostatiques renforce le caractère systémique attribué à l'arthrose. En effet, des patients souffrant

d'un syndrome métabolique qui, en plus d'une obésité, présentent donc une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie et un diabète sucré, développent également des prédispositions à développer de l'arthrose (21, 28-30, 37). Corroborant cette association, des niveaux élevés de lipoprotéines à faible densité (*Low Density Lipoprotein : LDL*) sont associés au développement d'arthrose sur modèle murin et sur modèle humain, stimulant la production de médiateurs inflammatoires, tels que les MMP et certaines cytokines (54). De plus, une augmentation de la glycémie stimule la production des MMP et des produits réactifs à l'oxygène (*Reactive Oxygen Species : ROS*) au niveau des chondrocytes (55-57). Les produits terminaux de la glycation (*Advanced Glycation Endproducts : AGE*), accumulés lors du diabète sucré (58), ont également été incriminés comme régulateurs positifs de la production d'interleukine IL-6 et IL-8 au niveau des chondrocytes, stimulant le catabolisme de ceux-ci. Selon ces dernières observations, cette surproduction entraîne une raideur de la matrice cartilagineuse, rendant cette dernière davantage sensible aux différents stress mécaniques (59).

Si la perte de poids peut prévenir l'arthrose, la perte de masse graisseuse montre encore de meilleurs résultats (60). Une perte de masse graisseuse chez des sujets arthrosiques obèses montrent une diminution de la concentration d'IL-6 et de protéines C-réactives (*C-Reactive Protein : CRP*) relatives à l'inflammation. En effet, les sujets obèses arthrosiques perdant 5% de leur masse adipeuse totale doublent leur chance de réguler leur niveau de CRP et d'IL-6 à un état basal (61, 62). Ces données sont associées à la diminution des symptômes présentés chez ces patients arthrosique et sembleraient même prévenir le développement de la maladie (62, 63).

Ces données renforcent l'implication du système immunitaire dans la pathogenèse de l'arthrose en l'associant ainsi à l'homéostasie lipidiques. Un angle de vue plus systémique est alors apporté à la vision plus locale que l'on porte classiquement sur le processus arthrosique.

2.1.3. L'arthrose et le sexe

L'arthrose semble également se développer de manière différente selon le sexe du patient. Nous avons évoqué précédemment l'implication que jouait l'obésité dans l'arthrose, en citant notamment l'étude de *Yusuf & al.* qui mettait en avant la prédisposition des patients obèses à développer de l'arthrose digitale (30). Cependant, une étude de *Kalichman & al.* permet d'aborder la même question tout en distinguant les sujets féminins des sujets masculins. Selon leurs observations, le risque de développer une arthrose digitale chez les patientes obèses est significativement multiplié par trois, alors qu'il n'est pas significativement élevé chez des sujets masculins (64). Cette prédisposition particulière pourrait être expliquée par une proportion plus élevée de masse adipeuse chez des sujets féminins, qui impliquerait une expression inflammatoire supérieure et un développement d'arthrose plus important. Cette constatation rejoindrait alors les observations précédentes relatives à l'obésité, impliquant la médiation de la réponse immunitaire par l'homéostasie lipidique, de manière systémique et locale.

Cependant, un autre élément de réponse pourrait également se trouver dans une seconde différence observée entre les sujets masculins et féminins. En effet, on observe chez ces dernières la présence de récepteurs à œstrogène situés au niveau des chondrocytes, des synoviocytes et des ostéoblastes sous-chondraux (65-70). Les principaux effets observés lors de l'activation de ceux-ci induisent une diminution de la production des cytokines proinflammatoires, telles que l'IL-1, au niveau de l'articulation (71). Ces récepteurs une fois activés assurent donc un rôle anabolique au sein de l'articulation. Cependant, lors de la ménopause, un dérèglement du cycle œstrogénique est à observer. Cette diminution des fonctions ovariennes est alors accompagnée d'une augmentation du niveau de cytokines proinflammatoires plasmatiques (72). Leur concentration systémique une fois augmentée, celles-ci participent activement à l'entretien d'une inflammation chronique de faible intensité, semblable à l'inflammation locale relative à l'arthrose (72). Cette inflammation systémique jouerait donc un rôle facilitateur dans la pathogenèse de la maladie, nourrissant l'inflammation locale de celle-ci et participant alors conjointement à la dégradation articulaire. A nouveau, un aspect

plus systémique est associé à l'arthrose, rendant compte d'une médiation plus complexe de sa pathogenèse, opposée à l'hypothèse simpliste d'une unique implication mécanique locale.

Cependant, l'activation de ces récepteurs à œstrogène reste encore relativement controversée et donne lieu à des résultats divergents (72), fortement dépendants de la concentration du dérivé en œstrogénique administré. Des observations supplémentaires devront donc être menées afin d'éclaircir les rôles exacts de ces récepteurs.

2.2. Implications associées

Si les observations précédentes mettaient en exergue les activations dissociées des contraintes métaboliques et de l'immunité, ce qui suit vise à développer une hypothèse conjointe de ces deux implications, rendant celles-ci consécutives plutôt que synchronisées.

2.2.1. Les mécanorécepteurs articulaires

Certains types de contraintes appliquées sur l'articulation, telles qu'un étirement important, une compression, une contrainte en cisaillement ou encore une pression hydrostatique non-adaptée peuvent induire des signaux intracellulaires au niveau des cellules osseuses et cartilagineuses de l'articulation. Cette transmission est rendue possible par la présence de mécanorécepteurs sur la surface de ces cellules, tels que les chaînes ioniques ou les intégrines (73). Ces mêmes signaux peuvent alors entraîner la surexpression de certains médiateurs inflammatoires, dont les cytokines, les chémokines et la prostaglandine (*PGE2*) (74). Stimulée par les contraintes y étant associées, cette signalisation est activée pour les chondrocytes et les cellules osseuses sous-chondrales lors du processus d'arthrose (75-78). La conversion de ces signaux mécaniques en une augmentation de médiateurs inflammatoires est fonction de l'activation de certaines voies de signalisation inductibles, dont les plus importantes sont celles de NF- κ B et de la MAP kinase

(*Mitogen Activated Protein Kinase : MAPK*), toutes deux impliquées dans la médiation de facteurs pro-inflammatoires (3, 79, 80). Ces données portent donc à croire que ces mécanorécepteurs assurent un rôle dans la pathogenèse de l'arthrose. Ceux-ci rassembleraient en effet les deux hypothèses débattues jusqu'à présent, impliquant conjointement les contraintes mécaniques articulaires et le système immunitaire.

3. LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire se subdivise en deux types, à savoir l'immunité innée et l'immunité acquise.

L'immunité innée, présente dès la naissance, est une réponse non-spécifique de l'organisme envers toute invasion. C'est par son aptitude à reconnaître un large éventail de signaux communs aux organismes pathogènes qu'elle assure la protection de celui-ci. Elle comprend différents acteurs, tels que les leucocytes phagocytaires et les lymphocytes NK (*Lymphocyte Natural Killer* : *LNK*) pour son activité humorale, et le système du complément pour son activité cellulaire. Son expression la plus exacerbée est le phénomène d'inflammation, faisant suite à la libération de cytokines et d'autres médiateurs inflammatoires par les leucocytes stimulés.

L'immunité acquise, quant à elle, s'adapte tout au long de la vie et entraîne une réponse spécifique à un antigène reconnu comme étranger par l'organisme. Les lymphocytes en sont les principaux acteurs et sont classiquement segmentés en deux catégories, à savoir les lymphocytes T (*LT*) et les lymphocytes B (*LB*). Son activité humorale est relative aux LB, producteurs d'anticorps (*AC*) et particulièrement efficaces contre l'invasion bactérienne. Son activité cellulaire est, quant à elle, relative aux LT qui jouent un rôle majeur contre l'infection virale.

Il peut arriver que le système immunitaire soit incapable de distinguer les cellules de l'organisme des autres cellules exogènes ; c'est le cas des maladies dites « auto-immunes ». Les LB fournissent alors des AC à des fins nocives pour l'organisme, s'attaquant aux propres cellules de celui-ci. Les maladies auto-immunes systémiques prennent fréquemment pour cibles les constituants articulaires, comme dans le cas du LED ou de la PR. On pourrait dès lors soulever la question d'une éventuelle implication du système immunitaire dans la genèse de l'arthrose.

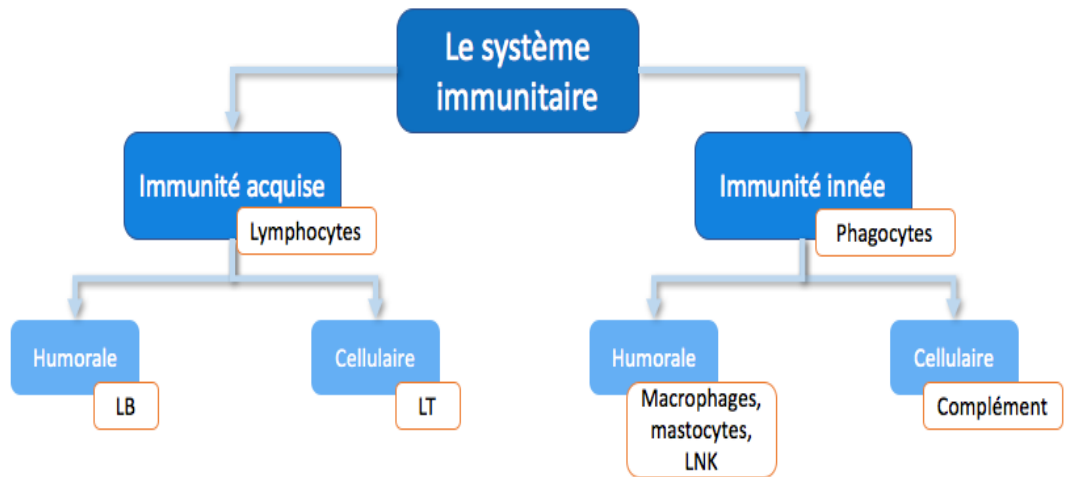


Figure 1 : Le système immunitaire et ses principaux acteurs.

Reconnu comme le principal régulateur de la réponse immunitaire, NF- κ B (*Nuclear Factor κ B*) est un facteur de transcription qui contrôle l'expression de multiples protéines relatives à l'inflammation et à l'apoptose induite, telles que le TNF- α et l'IL-1 (81-83). Sous forme inactive, il est associé aux protéines inhibitrices κ B (*I κ B*) qui le maintiennent dans le cytoplasme (84). De nombreux stimuli, tels que la présence de TNF- α , de l'IL-1 β , de produits bactériens et viraux ou encore de ROS induisent l'activation de sa cascade de signalisations. Cette cascade dégrade alors I κ B, entraînant la translocation de NF- κ B du cytoplasme vers le noyau et provoquant une régulation ascendante des différents médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-6, l'IL-8 et les MMP (21, 84-86). NF- κ B joue un rôle anti-apoptotique et régule le métabolisme cartilagineux, notamment au niveau des fibroblastes synoviaux dans le cas de l'arthrose (87-89). En effet, lorsque l'on surexprime I κ B en appliquant un vecteur adénoviral à une culture de fibroblastes synoviaux, on observe une diminution de la concentration en médiateurs inflammatoires (88). Ces observations montrent l'implication majeure de NF- κ B dans la médiation des différents acteurs inflammatoires.

4. ROLE DE L'IMMUNITE INNEE

L'expression exacerbée de l'immunité innée donne lieu au phénomène d'inflammation. De plus, ce phénomène inflammatoire s'est révélé être omniprésent au travers de nos précédentes observations cliniques. Dès lors, même si le système immunitaire acquis y joue également un potentiel rôle, nous commencerons par développer les principaux mécanismes et implications physiologiques de l'immunité innée mise en lien avec le processus arthrosique. Les principaux acteurs qui la composent sont la signalisation DAMP-PRR, le système du Complément, les macrophages et les mastocytes (21).

4.1. DAMP, PRR et TLR

Le système immunitaire inné identifie les agents pathogènes via les PRR. Une fois activés, ceux-ci fournissent une première réponse immunitaire. Néanmoins, ils sont incapables de distinguer les modèles moléculaires associés aux pathogènes (*Pathogen Associated Molecular Pattern : PAMP*) des DAMP (25, 26), ce qui rend leur activation très peu spécifique.

Lors d'une réponse immunitaire classique, la signalisation DAMP-PRR déclenche la production de certains médiateurs inflammatoires, induisant *in fine* une réparation tissulaire. Ce même phénomène, une fois devenu chronique, a de tout autres conséquences. En effet, la signalisation DAMP-PRR maintient alors l'inflammation de manière continue, entraînant des phénomènes cataboliques au niveau de l'articulation (16, 21, 27). La catégorie la plus répandue de PRR membranaires est celle des TLR (*Toll-Like Receptor : TLR*), notamment présents sur les chondrocytes et les cellules immunitaires, telles que les macrophages (10, 83, 84, 90, 91). Une fois activés, ces TLR vont stimuler une cascade de réactions cataboliques et inflammatoires, induisant alors la dégradation de la MEC et entraînant une inflammation chronique de faible intensité, exprimée par la synovite (20, 21).

Issus de la dégradation articulaire, les DAMP sont des molécules endogènes qui activent via les TLR les différents acteurs de l'immunité innée, tels que les macrophages et les mastocytes (21). Quatre catégories de DAMP sont à mettre en lien avec l'arthrose. Une première comprend les produits issus de la dégradation de la MEC. Une seconde se compose de protéines plasmatiques libérées par les vaisseaux sanguins lors de dommages cellulaires ou de l'inflammation. Une troisième reprend les alarmines intracellulaires issues des cellules victimes de stress, de dommage ou de nécrose (84). Enfin, une quatrième catégorie comprend les cristaux microscopiques libérés par le tissu cartilagineux lors de lésions articulaires (21).

Une fois leur concentration augmentée, les DAMP sont donc capables d'activer la signalisation dépendante des PRR, particulièrement par l'activation des TLR, entraînant une inflammation chronique de faible intensité et induisant le catabolisme des cellules stimulées. Les domaines d'activités des DAMP en font des acteurs immunitaire clefs dans la pathogenèse de l'arthrose (21, 22, 92-97), et cette signalisation sur base de débris endogènes rejoint parfaitement les observations cliniques précédentes, relatives à l'arthrose post-traumatiques.

4.2. Macrophages et mastocytes

La signalisation DAMP-PRR entraîne donc l'activation des macrophages et des mastocytes, acteurs clefs de l'immunité innée (98, 99). En effet, ils possèdent tous deux des récepteurs TLR et comptent parmi les cellules les plus abondantes de la synovite, rendant compte de la forte inflammation y étant présente (13, 100-103).

Les macrophages synoviaux jouent un rôle dans la dégradation cartilagineuse en produisant certains médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-1 β , le TNF- α , l'IL-6, le facteur de croissance transformant (*Transforming Growth Factor β : TGF- β*), les MMP et certaines chémokines. En effet, des observations sur modèle murin où l'arthrose a été induite par administration de collagénase (*Collagenase-induce*

Osteoarthritis : CiOA) ont été effectuées lors de l'administration d'une solution médicamenteuse, diminuant le nombre de macrophages. L'ensemble de ces médiateurs inflammatoires a en effet diminué consécutivement à la chute de concentration de macrophages. Toujours sur le même modèle, on observe également une diminution de la formation de néoépitopes et d'ostéophytes, initialement induite par TGF- β au niveau du cartilage articulaire (84, 104-107). D'autres observations ont été réalisées sur la diminution des macrophages, cette fois sur un modèle *in vitro* de cellules synoviales. On y observe également une diminution significative des différents médiateurs inflammatoires, tels que l'IL-1 β , du TNF- α , de l'IL-6 et les MMP (84, 105).

Même si les mastocytes sont également issus de la signalisation DAMP-PRR, la littérature à leur sujet est moins abondante. Ainsi, on observe sur un modèle de lapin arthrosique post-traumatique la présence de nombreux marqueurs moléculaires propres aux cellules immunitaires dendritiques dans la synoviale (108). Ces marqueurs sont particulièrement précoces et sous-tendent à une activation de ces cellules dès les premiers stades du développement de l'arthrose. Ce sont les IL-17 qui augmentent leur expression dans la synoviale de l'articulation arthrosique et induisent une importante réaction de la part des mastocytes (109). La présence accrue de ces derniers au sein de la membrane synoviale articulaire signe un degré plus sévère de synovite ainsi qu'une aggravation des dégâts articulaires associés (13).

A travers leurs rôles dans la production de divers médiateurs inflammatoires et cataboliques, les macrophages et les mastocytes renforcent l'implication centrale de l'immunité innée dans la pathogenèse de l'arthrose. Cependant, les mécanismes exacts de leur implication restent encore des sujets actuellement étudiés.

4.3. Complément

Dans les années 80, on décrivait la présence de protéines du complément et d'immunoglobulines au sein du cartilage articulaire et de la synovie d'une

articulation arthrosique (21, 110). Depuis lors, il est apparu que les chondrocytes étaient en partie responsables de la production de certaines de ces protéines et qu'une surexpression de celles-ci pouvait être observée dans le cas de l'arthrose (21, 111, 112).

Le système du complément est un autre système de reconnaissance des éléments pathogènes, qui représente un acteur clef de l'immunité innée à médiation humorale (113, 114). Sa cascade protéique peut être activée par la présence de DAMP (111) et assiste les AC et les cellules phagocytaires dans l'élimination des agents pathogènes et des complexes immuns (21, 92-97, 115, 116). Une fois activé, le système du Complément déploie le complexe d'attaque membranaire (*Membrane Attack Complex : MAC*) qui majore les facteurs inflammatoires sans causer d'effet cytotoxique direct (111, 117). Des observations éclairantes ont été faites sur un modèle murin incapable de synthétiser le MAC. Le cartilage de ces souris était alors complètement dépourvu d'arthrose. A l'inverse, sur un modèle murin déficient en CD59, un inhibiteur naturel du complément, l'arthrose développée était exacerbée (10, 111). De plus, l'activation du système du complément est anormalement élevée dans la synoviale de l'articulation arthrosique, particulièrement lors des phases aiguës et précoces de la maladie (111). On y observe une augmentation de production locale de ses protéines, constamment maintenue à la hausse dans le cas de l'arthrose. Cette expression montre l'implication chronique du système du complément dans l'inflammation arthrosique, contribuant au développement et à la pérennité de la synovite (14, 27, 118-123).

Le système du complément joue donc un rôle central dans la pathogenèse de l'arthrose, essentiel au développement de celle-ci. Cependant, les constatations actuelles sont uniquement basées sur des modèles animaux et nécessiteraient donc des observations cliniques sur modèle humain, afin de s'assurer d'une pleine compréhension de ces mécanismes.

5. ROLE DE L'IMMUNITE ACQUISE

L'activation de l'immunité innée conduit inévitablement à la mobilisation du système immunitaire adaptatif. Ses deux principaux acteurs sont les LT et les LB.

5.1. Lymphocytes T

Les LT sont principalement situés au niveau de la membrane synoviale et sont notamment composés des LTh (*Lymphocyte T helper : LTh*) (84, 103, 124-128).

Les LTh augmentent l'infiltration de macrophages au niveau de la membrane synoviale, contribuant ainsi à la production de cytokines pro-inflammatoires (129). L'IL-9 fait partie de ces cytokines, et est produite spécifiquement par les LTh9 (129, 130). Elle augmente la production de IFN- γ , une chémokine présente en concentration importante dans le cas de l'arthrose et qui intervient dans l'activation de ces macrophages (103, 131-133). Enfin, un autre type de LT, les LTfh (*Lymphocytes Follicular Helper*), influencent quant à eux la différenciation et la production d'AC des LB (134, 135). Les LTfh assurent donc une certaine synergie entre les LT et les LB, leur permettant d'agir conjointement.

Leur implication dans la mobilisation de cellules immunitaires et dans la production de médiateurs inflammatoires permet de considérer les LT comme acteurs du développement arthrosique.

5.2. Lymphocytes B

Situés principalement au niveau de la synoviale, les LB sont des cellules productrices d'AC (17).

Dans le cas de l'arthrose, on observe une présence accrue d'AC en comparaison aux sujets sains (136, 137). Celle-ci induit de multiples lésions au niveau du cartilage articulaire, entraînant la libération de DAMP, considérés comme des auto-antigènes. Les LB détectent alors ces néoépitopes qui entraînent la production d'auto-anticorps (*A-AC*) (138-143). Au contact de ces auto-antigènes, les *A-AC* forment des complexes immuns, abondamment présents dans le liquide synovial et les tissus articulaires arthrosiques. Ces complexes immuns jouent alors un rôle catabolique dans l'articulation en y augmentant l'inflammation et la dégradation cartilagineuse. La genèse de l'arthrose pourrait donc être le fruit de l'activation d'*A-AC* issus de ces LB (110, 144, 145). Cependant, la spécificité de ces anticorps et la pertinence de ces observations restent encore à éclaircir et des recherches supplémentaires sur le sujet doivent précéder toutes autres conclusions.

Ces données renforcent toutefois l'hypothèse d'une implication immunitaire adaptatrice dans le développement de l'arthrose, jouant sur le catabolisme et l'inflammation y étant associés (84).

6. AUTRES MEDIATEURS INFLAMMATOIRES

Certains autres médiateurs inflammatoires jouent également un potentiel rôle dans le développement de l'arthrose. Ceux-ci sont des acteurs cataboliques qui interviennent dans l'inflammation et la dégradation du cartilage articulaire. De plus, certains jouent des rôles anti-anaboliques, inhibant la formation de la MEC ou altérant les fonctions des chondrocytes.

On compte parmi eux les cytokines, les chémokines, les prostaglandines et leucotriènes (16, 21). Les adipokines sont également médiatrices de l'inflammation, celles-ci ont été décrites lors des observations cliniques relatives à l'arthrose et l'obésité.

Ils peuvent être issus de divers types cellulaires les fibroblastes, les chondrocytes et les cellules immunitaires résidentes ou infiltrantes, telles que les macrophages ou encore les LT (14, 21, 42).

6.1. Les cytokines dans l'arthrose

Les cytokines sont des médiateurs inflammatoires particulièrement présents au niveau de la membrane synoviale. Elles forment une famille composée de onze types de protéines, déséquilibrant l'homéostasie cartilagineuse au profit du catabolisme, notamment via ses trois principaux acteurs : l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-6 (14, 84). Plusieurs autres cytokines semblent également impliquées dans le catabolisme cartilagineux, telles que l'IL-29, l'IL-8, l'IL-9 et l'IL-17, dont certaines ont déjà été décrites précédemment (16, 21, 42, 146, 147). Les cytokines pro-inflammatoires peuvent être l'objet de multiples régulations, notamment de la part de l'oxyde nitrique (*nitric oxide* : NO).

Dans les paragraphes suivants, nous détaillerons les principales cytokines potentiellement impliquées dans la genèse de l'arthrose, en termes d'évidences ou d'hypothèses apportées par la littérature scientifique.

6.1.1. IL-1

La famille des IL-1 implique une cascade de signalisation protéique inflammatoire destinée à moduler les réponses de l'immunité innée (148). Ses deux principaux acteurs, IL-1 α et d'IL-1 β , sont tous deux encodés par des gènes différents mais possèdent des propriétés biologiques et agonistes similaires, si bien que de nombreuses observations à leurs sujets ne les distinguent pas entre elles (148-152). Elles sont principalement produites au niveau des macrophages, des chondrocytes et des cellules endothéliales et sont stimulées par la cascade de signalisation DAMP-PRR, développée précédemment (153). De plus, l'IL-1 possède un antagoniste, l'IL-1RA, qui se lie lui aussi avec les IL-1R (154, 155). In vitro, les IL-1 sont classiquement utilisées pour obtenir une réponse inflammatoire chez les macrophages et les fibroblastes, augmentant alors la production de médiateurs inflammatoires tels que l'IL-6, la chémokine CXCL-1, les voies de la forme inductible de l'oxyde nitrique synthase (*inductible Nictric Oxide Synthase : iNOS*) et les MMP (156).

Le lien avec l'arthrose a d'abord été établi sur modèle animal. En effet, il a été observé que la présence accrue d'IL-1 dans le fluide synovial et le cartilage articulaire était à associer à une surproduction de médiateurs inflammatoires (157, 158). Par la suite, il a été montré chez l'humain que l'augmentation de l'IL-1 stimule la production des MMP et des ADAMTS-4, responsables du catabolisme de la MEC (159-167). De plus, elle stimule aussi l'apoptose en générant des ROS (84, 168-172). L'IL-1RI est également surexprimé au niveau des chondrocytes articulaires et des fibroblastes synoviaux lors de l'arthrose (173, 174).

Des rôles anti-anaboliques sont également attribués à l'IL-1. En effet, elle diminue la synthèse de composantes matricielles des chondrocytes, telles que le collagène de type II et le protéoglycane (175-180). De plus, elle stimule la voie de iNOS et des cyclo-oxygénases de type 2 (*COX-2*). Ces deux voies produisent du NO et de la prostaglandine (*PGE2*), inhibant à leur tour la synthèse de protéoglycanes (181-

183). L'IL-1 semble donc contribuer à l'inflammation et à la dégradation cartilagineuse, le rendant potentiellement impliquée dans la pathogenèse de l'arthrose (184-186).

Cependant, cette implication a été mise en doute par une récente étude sur modèle murin CiOA dépourvu d'IL-1 (*IL-1 $\alpha\beta$* ^{-/-}), montrant que celle-ci n'est finalement pas impliquée dans la pathogenèse de l'arthrose CiOA (156). En effet, l'inflammation de la synoviale et la dégradation cartilagineuse associées à l'arthrose restent inchangées auprès des souris *IL-1 $\alpha\beta$* ^{-/-}, en comparaison aux souris contrôles. De plus, un traitement basé sur l'administration d'IL-1RA, qui inhibe la voie de l'IL-1, ne modifie en rien l'arthrose développée chez ces souris. Cette étude renforce les observations précédentes, montrant bel et bien une augmentation de l'IL-1 lors du développement de l'arthrose mais démontre cependant que cette augmentation n'intervient pas dans le processus arthrosique sur modèle de type CiOA (156). L'IL-1 jouerait donc plutôt le rôle de marqueur dans le développement de la maladie et ne participerait pas à sa genèse.

Plus contradictoire encore, certaines observations montrent même que l'arthrose est aggravée en l'absence totale d'IL-1 (187). Des observations sur un modèle murin, où l'arthrose est induite par une augmentation des contraintes mécaniques (ménisectomie interne et ablation du ligament latéral interne), montrent en effet que l'arthrose se développe plus facilement lorsque l'on inhibe le gène de l'IL-1 ou de la caspase-1, une enzyme activatrice de l'IL-1 (187).

Même si une littérature abondante s'accorde sur les effets inflammatoires et cataboliques des IL-1, lui attribuant un rôle dans le développement de l'arthrose, celles-ci semblent remises en cause par des études plus récentes. Les IL-1 semblent en définitive jouer un rôle plus large dans l'homéostasie du cartilage. Cependant, le manque de régulation spécifique entre l'IL-1 α et l'IL-1 β dans le modèle *IL-1 $\alpha\beta$* ^{-/-} pourrait expliquer les résultats discordants à ce sujet. En effet, les rôles respectifs de ces deux IL-1 devraient faire l'objet de nouvelles observations, et l'étude individuelle de leurs effets pourrait éclaircir leurs implications dans l'arthrose.

6.1.2. TNF- α

La famille des TNF se compose de 20 cytokines qui interagissent avec 29 récepteurs (*TNFR*). Ses principaux acteurs sollicités sont TNF- α et son récepteur, TNFR-1, qui agissent en synergie avec l'IL-1 (188). TNF- α et TNFR-1 sont notamment produits par les macrophages, les monocytes et les fibroblastes. Ensemble, ils contribuent à l'inflammation, au catabolisme et à l'apoptose (189-191).

Lors du développement de l'arthrose, la concentration de TNF- α dans le cartilage et la membrane synoviale est augmentée (192, 193). De plus, son enzyme de conversion (TNF- α converting enzyme : TACE), responsable de la maturation du pro-TNF- α en TNF- α , ainsi que son récepteur TNFR-1 sont tous deux augmentés (84, 194-197).

TNF- α assure des rôles cataboliques dans le cartilage. Il inhibe la synthèse de protéoglycanes et dégrade la MEC en stimulant la production de MMP (146, 198-200).

Si le rôle inflammatoire et catabolique de TNF- α semble établi, son implication spécifique relative à l'arthrose n'est pas encore pleinement comprise. En effet, le peu d'essais thérapeutiques menés spécifiquement à son sujet n'a montré aucun résultat probant. En effet, le rôle de TNF- α n'est que très peu isolé, celui-ci agissant davantage en synergie avec les autres cytokines pro-inflammatoires, il est donc difficile d'en isoler les effets.

6.1.3. IL-6

L'IL-6 est considérée comme l'une des cytokines pro-inflammatoires majeures, potentiellement impliquée dans la genèse de l'arthrose (61, 201). Elle est notamment produite par les synoviocytes, les fibroblastes et les macrophages en réponse à la présence de l'IL-1, du TNF- α , de l'IL-29 et de PGE-2 (202-208). De plus, elle est également régulée positivement par une augmentation de la glycémie,

comme il a été mis en évidence dans les précédentes observations relatives au diabète sucré.

Conjointement avec l'IL-1, l'IL-6 est impliquée dans la régulation inflammatoire, la dégradation de la MEC et l'apoptose (201, 209). Elle stimule en effet les chondrocytes à produire des MMP et des ADAMTS, dégradant alors la MEC (210-213). De plus, l'IL-6 joue un rôle inhibiteur dans la synthèse de collagène de type II, entravant alors l'anabolisme cartilagineux (84, 213).

Cependant, ces implications cataboliques pourraient partiellement être remises en cause par des observations récentes sur un modèle murin de type CiOA IL-1 $\alpha\beta^{-/-}$, dépourvu alors de la production d'IL-6 par médiation de l'IL-1. Ces observations montrent une diminution locale et significative du niveau d'IL-6 en comparaison avec les sujets contrôles mais qui n'entraîne cependant aucune différence dans le développement d'arthrose que présentent ces souris (156). De plus, malgré cette diminution locale, le niveau systémique d'IL-6 que présentent les souris IL-1 $\alpha\beta^{-/-}$ reste inchangé comparativement aux souris contrôles.

Plus contradictoire encore, des observations sur modèle murin dépourvu d'IL-6 (IL-6 $^{-/-}$) ont montré un rôle protecteur de l'IL-6 dans l'arthrose. Comparativement aux sujets contrôles, ces souris montraient une expression similaire de MMP, mais une progression aggravée de l'arthrose (214, 215).

Dès lors, même si certaines fonctions de l'IL-6 semblent avérées, son implication dans le développement de l'arthrose n'est pas encore entièrement comprise. Les observations actuelles ne ferment cependant aucune porte et des études plus poussées sur la question devront être menées afin de pleinement cerner les mécanismes sous-jacents de son implication. En définitive, l'IL-6 rejoint le constat relatif à l'IL-1, l'impliquant davantage dans l'homéostasie articulaire et dans le rôle conjoint que jouent l'ensemble des cytokines pro-inflammatoires.

6.1.4. IL-29

L'IL-29 est une autre cytokine inflammatoire potentiellement impliquée dans le processus arthrosique.

Présente dans les synoviocytes, elle stimule la dégradation de la MEC en modifiant le rapport entre les MMP et l'inhibiteur naturel de ces dernières (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinase – 1 : TIMP-1*). Cette modification en faveur des MMP stimule le catabolisme cartilagineux et entraîne une diminution de la synthèse des glycosaminoglycanes (GAG), constituants essentiels de la MEC (200). L'IL-29 joue également un rôle dans la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6 et l'IL-1 (200).

L'IL-29 est donc impliquée à son tour dans la genèse de l'arthrose, contribuant au catabolisme articulaire par son action sur les MMP et stimulant le processus inflammatoire par ses actions sur les différentes cytokines y étant impliquées.

6.1.5. Chémokines

Les chémokines sont des cytokines sécrétrices responsables de la chimiotaxie des cellules immunitaires. Dans le cas de l'arthrose, elles sont notamment médiées par l'IL-1 et sont principalement actives au niveau des chondrocytes et du tissu synovial (216). En effet, de nombreux récepteurs spécifiques aux chémokines y sont présents et entraînent la libération de MMP une fois mis en relation avec leurs ligands (217-219). La famille des chémokines est relativement étendue mais certaines d'entre elles sont particulièrement actives dans le développement de l'arthrose

C'est le cas de CXCL-1 (*C-X-C Ligand 1*), une chémokine qui intervient dans la différenciation hypertrophique et la calcification des chondrocytes ainsi que, *in fine*, dans la mort de ceux-ci par apoptose (220-222).

Egalement par voie nécrotique, CXCL-12 contribue à la mort des chondrocytes et à l'augmentation de la production d'IL-6 au niveau des fibroblastes (220, 221, 223).

CXCL-8, également connu sous le nom d'IL-8, est stimulée par des contraintes mécaniques, inflammatoires ou encore métaboliques et assure un rôle chimiotaxique (76). Ces contraintes sont particulièrement présentes dans l'articulation arthrosique et sont à mettre en lien avec les mécanorécepteurs, développés précédemment lors des observations cliniques.

L'éotaxine-1 (*C-C motif chemokine 11 : CCL-11*), quant à elle, est une chémokine pro-inflammatoire qui, lorsqu'elle se lie à son récepteur (*C-C chemokine receptor 3 : CCR-3*), augmente sa concentration au niveau de la synoviale, des fibroblastes, et des chondrocytes dans le cas de l'arthrose (195, 224-226). Elle intervient alors dans la libération des MMP (225), entraînant la dégradation de la MEC.

Enfin, une autre chémokine, CCL-9, est stimulée par les LT et joue un rôle dans l'activation des ostéoclastes, stimulant la résorption osseuse (129-131).

Les chémokines sont donc très actives dans le développement de l'arthrose, assurant des rôles cataboliques, inflammatoires et apoptotiques pouvant ainsi être très facilement associés avec le processus arthrosique.

6.2. Prostaglandine et leucotriène

Issues de l'acide arachidonique, les PGE₂ et les leucotriènes de type 4 (*LTB₄*) sont des médiateurs lipidiques hormonaux, régulant l'inflammation et résultant d'une série de cascades enzymatiques distinctes. Ces cascades sont inductibles par la présence de phénomènes inflammatoires ou traumatiques (11, 227, 228), sensiblement similaires à l'arthrose (21). L'activation des mécanorécepteurs détaillés précédemment pourrait en effet induire une surexpression de ces deux médiateurs, entraînant alors consécutivement l'augmentation du processus inflammatoire. On observe en effet une concentration importante de ces deux hormones dans l'articulation arthrosique, leurs attribuant un rôle de médiateurs inflammatoires dans le développement de la maladie (21, 81, 227, 229).

Cette dernière hypothèse semble tout particulièrement avérée pour PGE2. En effet, celle-ci contribue à l'augmentation de l'inflammation et de l'apoptose et intervient dans l'angiogenèse associée au processus arthrosique (229). De plus, la PGE-synthase, enzyme clef de sa production, est particulièrement présente au niveau des couches plus superficielles du cartilage articulaire, précisément là où l'arthrose entraîne ses principaux dommages (21, 230). En outre, l'IL-1 stimule la COX-2 au niveau des chondrocytes, une autre enzyme clef dans la formation de PGE2 (231, 232). La stimulation de COX-2 pourrait alors entraîner une surexpression de PGE2, entraînant une régulation positive de l'inflammation et contribuant à la chronicité de celle-ci.

Les LTB4, quant à eux, jouent un rôle dans la guidance et la mobilisation des cellules immunitaires, par leur rôle de chimioattractants leucocytaires (233). De plus, ils stimulent la production d'IL-1 et de TNF- α au niveau de la synoviale, entraînant alors l'inflammation et le catabolisme qu'impliquent ces derniers (21, 234).

Par ailleurs, dans le cas de l'arthrose, l'acide arachidonique relâché par les membranes cellulaires de la synoviale, du cartilage et de l'os sous-chondral (227, 235) peut être utilisé comme substrat à la production de LTB4, expliquant probablement l'expression exacerbée de celle-ci dans le cas de l'arthrose (228). L'acide arachidonique étant également précurseur de la PGE2, ce même phénomène s'appliquerait donc aussi à sa synthèse, apportant alors également un autre élément explicatif à sa surexpression.

En définitive, même si certaines incertitudes persistent sur l'origine et le fonctionnement de leur implication, les PGE2 et les LTB4 semblent jouer un rôle de régulateurs dans l'inflammation associée à l'arthrose.

7. CONCLUSION

A l'aune de ces différentes observations, l'arthrose semble intimement associée au système immunitaire. L'expression de celui-ci passe par un phénomène inflammatoire chronique de faible intensité, cela pour chacune des différentes formes d'arthrose développées. Dès lors, certains spécialistes du sujet considèrent dorénavant l'arthrose comme une maladie inflammatoire à part entière, rendant compte de cette implication immunitaire (10, 14, 16, 21, 236).

En effet, les différentes étiologies de ces observations cliniques mettent en scène de multiples acteurs du système immunitaire. La signalisation DAMP-PRR, les mastocytes et les macrophages, le système du complément, les LT et LB ou encore les différents médiateurs inflammatoires, tels que les cytokines, les chémokines et les médiateurs lipidiques hormonaux confèrent à l'immunité un rôle non négligeable dans la genèse arthrosique. Ainsi, même dans l'arthrose de type post-traumatique, le stéréotype de l'arthrose consécutive à une augmentation de contraintes articulaires, des mécanismes sous-jacents sont à mettre en cause. L'explication étiologique simpliste des contraintes mécaniques comme seul élément responsable du développement arthrosique est donc d'ores et déjà à écarter, au profit d'acteurs immunitaires, tels que la signalisation des DAMP, les macrophages ou les mastocytes.

L'implication du système immunitaire ne peut cependant pas être considérée comme seul élément responsable de la genèse arthrosique. En effet, aucune évidence ne lui accorde un rôle indépendant et exclusif dans le développement de la maladie. La contribution immunitaire est donc à mettre en lien avec d'autres facteurs intervenant dans la genèse arthrosique, notamment l'augmentation des contraintes articulaires. Ainsi, on peut observer dans l'arthrose métabolique une implication simultanée du système immunitaire et de la surcharge articulaire, agissant tous deux de concert pour induire, à terme, les phénomènes inflammatoires et cataboliques relatifs à l'arthrose.

Cependant, ces deux facteurs étiologiques pourraient également être impliqués de manière associée. En effet, la présence de mécanorécepteurs dans le cas de l'arthrose post-traumatique, sensibles aux contraintes articulaires et capables d'induire de l'inflammation, pourrait permettre de rassembler ces deux hypothèses. La surcharge articulaire et le système immunitaire joueraient alors tous deux des rôles communs et indissociables, conjointement responsables de la genèse de l'arthrose.

Les recommandations thérapeutiques médicamenteuses actuelles ne proposent cependant qu'un traitement symptomatique de l'arthrose, indiquant la prise d'anti-inflammatoires stéroïdiens et non-stéroïdiens (*AIS et AINS*) ainsi que l'injection d'acide hyaluronique à des fins uniquement antalgiques. Aucun traitement anti-inflammatoire n'est actuellement indiqué dans la prévention du développement arthrosique. En vue de l'importante implication de son inflammation, les médiateurs de celle-ci pourraient pourtant constituer des cibles thérapeutiques à privilégier afin de prévenir le développement de la maladie (21, 237-240). Cependant, sur modèle humain, aucun essai clinique mené jusqu'à présent n'a montré de résultat probant (42, 241, 242). La plupart de ces essais calibrent toutefois leurs modèles sur l'un ou l'autre médiateur spécifique de l'inflammation, visant à neutraliser les effets uniques de ce dernier. Nos observations nous permettent cependant de dégager le mode d'action conjoint de ces différents médiateurs, agissant pour la plupart de manière simultanée et fonctionnant en synergie les uns avec les autres. Une explication plausible de l'échec de ces différentes thérapies pourrait donc se trouver dans le manque de considération globale de ces essais cliniques, omettant ce mode de fonctionnement conjoint que jouent entre eux les différents médiateurs. Dès lors, les futurs modèles thérapeutiques devraient davantage cibler une compilation de médiateurs inflammatoires, abordant alors le problème de manière plus globale et permettant d'envisager des perspectives thérapeutiques plus réalistes.

En définitive, de multiples acteurs immunitaires ont pu montrer leurs implications dans la pathogenèse de l'arthrose. Les fibroblastes, les macrophages, les

mastocytes, les LT et les LB sont autant de cellules disposant de fondements suffisant pour établir cette implication dans le processus arthrosique. D'autre part, les adipokines, les DAMP, les récepteurs TLR, les protéines du complément, les ADAMTS et les PGE2 sont également des acteurs immunitaires disposant d'évidences suffisantes pour avancer leurs implications respectives. Cependant, d'autres acteurs, tels que la famille des cytokines ne dispose pas encore d'un niveau d'évidence clair à leur sujet et doivent faire l'objet d'observation plus poussées, de manière à saisir pleinement leurs mécanismes et implications respectives.

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Bruyère O, Ethgen O, Neuprez A, Zègels B, Gillet P, Huskin JP, et al. Health-related quality of life after total knee or hip replacement for osteoarthritis: A 7-year prospective study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2012;132(11):1583-7.
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7):1323-30.
3. Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2016;59(5-6):333-9.
4. Wang F, Shi L, Xue QY. Association of metabolic factors with symptomatic hand osteoarthritis in the Chinese han population aged 40 years and above. *Chinese Medical Journal*. 2016;129(19):2301-7.
5. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(6):1697-707.
6. Mobasheri A, Kalamegam G, Musumeci G, Batt ME. Chondrocyte and mesenchymal stem cell-based therapies for cartilage repair in osteoarthritis and related orthopaedic conditions. *Maturitas*. 2014;78(3):188-98.
7. Rahmati M, Mobasheri A, Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone*. 2016;85:81-90.
8. Rahmati M, Mozafari M. The association between osteoarthritis and osteoporosis: in bad company? *J Osteoporos Phys*. 2015;3(2):1000134.
9. Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, Van De Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(10):1261-4.
10. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(1):16-21.
11. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011;23(5):471-8.
12. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997;350(9076):503-9.

13. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, Zuurmond AM, Schoones J, Toes RE, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2012;20(12):1484-99.
14. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249-57.
15. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(11):625-35.
16. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2013;5(2):77-94.
17. Revell PA, Mayston V, Lalor P, Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: A histological study including the characterisation of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1988;47(4):300-7.
18. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, Van Den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(9):1263-7.
19. Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, Wilson D, Situ M, McWilliams DF. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2007;15(7):743-51.
20. Scanzello CR, Plaas A, Crow MK. Innate immune system activation in osteoarthritis: Is osteoarthritis a chronic wound? *Current Opinion in Rheumatology*. 2008;20(5):565-72.
21. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(10):580-92.
22. Nasi S, Ea HK, Chobaz V, van Lent P, Lioté F, So A, et al. Dispensable role of myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) and MyD88-dependent toll-like receptors (TLRs) in a murine model of osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):320-4.
23. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instructional course lectures*. 1998;47:487-504.

24. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Current Opinion in Rheumatology*. 2013;25(1):114-8.
25. Gordon S. Pattern recognition receptors: Doubling up for the innate immune response. *Cell*. 2002;111(7):927-30.
26. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on toll-like receptors. *Nature Immunology*. 2010;11(5):373-84.
27. Orłowsky EW, Kraus VB. The role of innate immunity in osteoarthritis: when our first line of defense goes on the offensive. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(3):363-71.
28. Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Sari-Ali E, Rannou F, Borderie D. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link? *Biochimie*. 2016;121:238-52.
29. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1988;109(1):18-24.
30. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, Van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: A systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(4):761-5.
31. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: A twin study. *Journal of Rheumatology*. 1996;23(7):1221-6.
32. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: A prospective study. *American Journal of Epidemiology*. 1994;139(2):119-29.
33. Sarnáglia GD, Covre LP, Pereira FEL, De Matos Guedes HL, Faria AMC, Dietze R, et al. Diet-induced obesity promotes systemic inflammation and increased susceptibility to murine visceral leishmaniasis. *Parasitology*. 2016;143(12):1647-55.
34. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis and cartilage*. 2012;20(8):846-53.

35. You JS, Cho IA, Kang KR, Oh JS, Yu SJ, Lee GJ, et al. Coumestrol Counteracts Interleukin-1 β -Induced Catabolic Effects by Suppressing Inflammation in Primary Rat Chondrocytes. *Inflammation*. 2017;40(1):79-91.
36. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. Obesity and osteoarthritis: More complex than predicted! *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(11):1403-5.
37. Kluzek S, Newton JL, Arden NK. Is osteoarthritis a metabolic disorder? *British Medical Bulletin*. 2015;115(1):111-21.
38. Malemud CJ. Biologic basis of osteoarthritis: State of the evidence. *Current Opinion in Rheumatology*. 2015;27(3):289-94.
39. Terlain B, Presle N, Pottie P, Mainard D, Netter P. Leptin: A link between obesity and osteoarthritis? *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine*. 2006;190(7):1421-35.
40. Conde J, Scotece M, Gomez R, Lopez V, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines and osteoarthritis: Novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. *Arthritis*. 2011;2011.
41. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(9):528-36.
42. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(1):33-42.
43. Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Osteoarthritis: a metabolic disease induced by local abnormal leptin activity? *Current rheumatology reports*. 2005;7(2):79-81.
44. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a Key Role of Leptin in Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(11):3118-29.
45. Filkova M, Lišková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterová J, Pavelková A, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(2):295-6.

46. Francin PJ, Abot A, Guillaume C, Moulin D, Bianchi A, Gegout-Pottie P, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(3):519-26.
47. Jiang L, Bao J, Zhou X, Xiong Y, Wu L. Increased serum levels and chondrocyte expression of nesfatin-1 in patients with osteoarthritis and its relation with BMI, hsCRP, and IL-18. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013.
48. Koskinen A, Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Resistin as a factor in osteoarthritis: Synovial fluid resistin concentrations correlate positively with interleukin 6 and matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-3. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2014;43(3):249-53.
49. Liao L, Chen Y, Wang W. The current progress in understanding the molecular functions and mechanisms of visfatin in osteoarthritis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2016;34(5):485-90.
50. Yang S, Ryu JH, Oh H, Jeon J, Kwak JS, Kim JH, et al. NAMPT (visfatin), a direct target of hypoxiainducible factor-2 α , is an essential catabolic regulator of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(3):595-602.
51. Gegout PP, Francin PJ, Mainard D, Presle N. Adipokines in osteoarthritis: friends or foes of cartilage homeostasis? *Joint Bone Spine*. 2008;75(6):669-71.
52. Presle N, Pottie P, Dumond H, Guillaume C, Lopicque F, Pallu S, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis and cartilage*. 2006;14(7):690-5.
53. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity*. 2002;26(11):1407-33.
54. De Munter W, Van der Kraan PM, Van den Berg WB, Van Lent PLEM. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: Fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;55(1):16-24.
55. de Munter W, van den Bosch MH, Slöetjes AW, Croce KJ, Vogl T, Roth J, et al. High LDL levels lead to increased synovial inflammation and accelerated ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2016;24(5):844-55.
56. Rosa SC, Gonçalves J, Judas F, Mobasher A, Lopes C, Mendes AF. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and

oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis Research and Therapy*. 2009;11(3).

57. Rosa SC, Rufino AT, Judas FM, Tenreiro CM, Lopes MC, Mendes AF. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011;112(10):2813-24.

58. Yusriandi R, Fauzul ZO, Winata NP, Aditya S, Andhika Azwar AG, Suhartono E, et al. Effect of Karamunting fruit juice (*Melastoma malabathricum* L.) to Advanced Glycation End-Products (AGEs) and lipid profile as advanced complications of diabetes mellitus. *Journal of Engineering and Applied Sciences*. 2017;12(2):186-94.

59. Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi TM. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatology*. 2011;50(5):838-51.

60. Toda Y, Toda T, Takemura S, Wada T, Morimoto T, Ogawa R. Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(11):2181-6.

61. Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: Novel pathways and potential targets. *Current Opinion in Rheumatology*. 2016;28(2):122-6.

62. Beavers KM, Beavers DP, Newman JJ, Anderson AM, Loeser RF, Nicklas BJ, et al. Effects of total and regional fat loss on plasma CRP and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(2):249-56.

63. Vincent HK, Heywood K, Connelly J, Hurley RW. Obesity and Weight Loss in the Treatment and Prevention of Osteoarthritis. *PM and R*. 2012;4(5 SUPPL.):S59-S67.

64. Kalichman L, Kobylansky E. Hand osteoarthritis in Chuvashian population: Prevalence and determinants. *Rheumatology International*. 2009;30(1):85-92.

65. Tankó LB, Søndergaard BC, Oestergaard S, Karsdal MA, Christiansen C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric*. 2008;11(1):4-16.

66. Brunner AM, Henn CM, Drewniak EI, Lesieur-Brooks A, Machan J, Crisco JJ, et al. High dietary fat and the development of osteoarthritis in a rabbit model. *Osteoarthritis and cartilage*. 2012;20(6):584-92.
67. Castañeda S, Largo R, Calvo E, Bellido M, Gómez-Vaquero C, Herrero-Beaumont G. Effects of estrogen deficiency and low bone mineral density on healthy knee cartilage in rabbits. *Journal of Orthopaedic Research*. 2010;28(6):812-8.
68. Gierman LM, van der Ham F, Koudijs A, Wielinga PY, Kleemann R, Kooistra T, et al. Metabolic stress-induced inflammation plays a major role in the development of osteoarthritis in mice. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1172-81.
69. 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 and Rheumatism*. 2012;64(10):3220-30.
70. Onur T, Wu R, Metz L, Dang A. Characterisation of osteoarthritis in a small animal model of type 2 diabetes mellitus. *Bone Joint Res*. 2014;3(6):203-11.
71. Richette P, Dumontier MF, Tahiri K, Widerak M, Torre A, Benallaloua M, et al. Oestrogens inhibit interleukin 1 β -mediated nitric oxide synthase expression in articular chondrocytes through nuclear factor- κ B impairment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(3):345-50.
72. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine Reviews*. 2002;23(1):90-119.
73. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2011;25(6):815-23.
74. Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: Integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012;2(2012).
75. Stevens AL, Wishnok JS, White FM, Grodzinsky AJ, Tannenbaum SR. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2009;8(7):1475-89.
76. Chauffier K, Laiguillon MC, Bougault C, Gosset M, Priam S, Salvat C, et al. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: Possible influence on osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(6):604-9.

77. Gosset M, Berenbaum F, Levy A, Pigenet A, Thirion S, Saffar JL, et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Research and Therapy*. 2006;8(4).
78. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour JP, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1193-203.
79. Berenbaum F. Signaling transduction: Target in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004;16(5):616-22.
80. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;11(1):35-44.
81. 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 Research and Therapy*. 2012;14(1).
82. Schelbergen RFP, Blom AB, Van Den Bosch MHJ, Sløetjes A, Abdollahi-Roodsaz S, Schreurs BW, et al. Alarmins S100A8 and S100A9 elicit a catabolic effect in human osteoarthritic chondrocytes that is dependent on toll-like receptor 4. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(5):1477-87.
83. Su SL, Tsai CD, Lee CH, Salter DM, Lee HS. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 by IL-1 β and fibronectin fragments in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(10):879-86.
84. Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clinical Immunology*. 2013;146(3):185-96.
85. Itthiarbha A, Phitak T, Sanyacharenkul S, Pothacharoen P, Pompimon W, Kongtawelert P. Polyoxypregnane glycoside from *Dregea volubilis* extract inhibits IL-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase via activation of NF- κ B in human chondrocytes. *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal*. 2012;48(1):43-53.
86. Attur MG, Patel IR, Patel RN, Abramson SB, Amin AR. Autocrine production of IL-1 β by human osteoarthritis-affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E2, and IL-8. *Proceedings of the Association of American Physicians*. 1998;110(1):65-72.
87. Bondeson J, Lauder S, Wainwright S, Amos N, Evans A, Hughes C, et al. Adenoviral gene transfer of the endogenous inhibitor I κ B α into human osteoarthritis synovial fibroblasts demonstrates that several matrix

metalloproteinases and aggrecanases are nuclear factor- κ B-dependent. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(3):523-33.

88. Amos N, Lauder S, Evans A, Feldmann M, Bondeson J. Adenoviral gene transfer into osteoarthritis synovial cells using the endogenous inhibitor I κ B α reveals that most, but not all, inflammatory and destructive mediators are NF κ B dependent. *Rheumatology*. 2006;45(10):1201-9.

89. Marcu KB, Otero M, Olivotto E, Borzi RM, Goldring MB. NF- κ B signaling: Multiple angles to target OA. *Current Drug Targets*. 2010;11(5):599-613.

90. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *Journal of Immunology*. 2005;174(8):5016-23.

91. Kim HA, Cho ML, Choi HY, Yoon CS, Jhun JY, Oh HJ, et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54(7):2152-63.

92. Happonen KE, Saxne T, Aspberg A, Mörgelin M, Heinegård D, Blom AM. Regulation of complement by cartilage oligomeric matrix protein allows for a novel molecular diagnostic principle in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2010;62(12):3574-83.

93. Moreth K, Iozzo RV, Schaefer L. Small leucine-rich proteoglycans orchestrate receptor crosstalk during inflammation. *Cell Cycle*. 2012;11(11):2084-91.

94. Rosenthal AK. Crystals, inflammation, and osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011;23(2):170-3.

95. Sjöberg A, Önnarfjord P, Mörgelin M, Heinegård D, Blom AM. The extracellular matrix and inflammation: Fibromodulin activates the classical pathway of complement by directly binding C1q. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(37):32301-8.

96. Sjöberg AP, Manderson GA, Mörgelin M, Day AJ, Heinegård D, Blom AM. Short leucine-rich glycoproteins of the extracellular matrix display diverse patterns of complement interaction and activation. *Molecular Immunology*. 2009;46(5):830-9.

97. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *International Journal of Experimental Pathology*. 2009;90(5):463-79.

98. Benoit ME, Clarke EV, Morgado P, Fraser DA, Tenner AJ. Complement protein C1q directs macrophage polarization and limits inflammasome activity during the uptake of apoptotic cells. *Journal of Immunology*. 2012;188(11):5682-93.
99. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of Disease: A 'DAMP' view of inflammatory arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2007;3(7):382-90.
100. Kandahari AM, Yang X, Dighe AS, Pan D, Cui Q. Recognition of Immune Response for the Early Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Journal of Immunology Research*. 2014;2015.
101. Pessler F, Chen LX, Dai L, Gomez-Vaquero C, Diaz-Torne C, Paessler ME, et al. A histomorphometric analysis of synovial biopsies from individuals with Gulf War Veterans' Illness and joint pain compared to normal and osteoarthritis synovium. *Clinical Rheumatology*. 2008;27(9):1127-34.
102. Saito I, Koshino T, Nakashima K, Uesugi M, Saito T. Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees. *Osteoarthritis and cartilage*. 2002;10(2):156-62.
103. Sakkas LI, Scanzello C, Johanson N, Burkholder J, Mitra A, Salgame P, et al. T cells and T-cell cytokine transcripts in the synovial membrane in patients with osteoarthritis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1998;5(4):430-7.
104. Van Lent PLEM, Blom AB, Van Der Kraan P, Holthuysen AEM, Vitters E, Van Rooijen N, et al. Crucial Role of Synovial Lining Macrophages in the Promotion of Transforming Growth Factor β -Mediated Osteophyte Formation. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(1):103-11.
105. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, Hughes C, Caterson B, Van Den Berg WB. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(3):647-57.
106. Van Der Kraan PM, Vitters EL, Van Beuningen HM, Van De Putte LBA, Van Den Berg WB. Degenerative knee joint lesions in mice after a single intra-articular collagenase injection. A new model of osteoarthritis. *Journal of Experimental Pathology*. 1990;71(1):19-31.
107. Blom AB, Van Lent PL, Libregts S, Holthuysen AE, Van Der Kraan PM, Van Rooijen N, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: Involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis and Rheumatism*. 2007;56(1):147-57.

108. Xiaoqiang E, Cao Y, Meng H, Qi Y, Du G, Xu J, et al. Dendritic cells of synovium in experimental model of osteoarthritis of rabbits. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012;30(1):23-32.
109. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR, Knol EF, Huizinga TWJ, Toes REM, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Research and Therapy*. 2011;13(5).
110. Cooke TDV, Bennett EL, Ohno O. The deposition of immunoglobulins and complement components in osteoarthritic cartilage. *International Orthopaedics*. 1980;4(3):211-7.
111. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nature Medicine*. 2011;17(12):1674-9.
112. Bradley K, North J, Saunders D, Schwaeble W, Jeziorska M, Woolley DE, et al. Synthesis of classical pathway complement components by chondrocytes. *Immunology*. 1996;88(4):648-56.
113. Holers VM, Thurman JM. The alternative pathway of complement in disease: Opportunities for therapeutic targeting. *Molecular Immunology*. 2004;41(2-3):147-52.
114. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science*. 1996;272(5258):50-4.
115. Rus H, Cudrici C, Niculescu F. The role of the complement system in innate immunity. *Immunologic Research*. 2005;33(2):103-12.
116. Song WC, Rosa Sarrias M, Lambris JD. Complement and innate immunity. *Immunopharmacology*. 2000;49(1-2):187-98.
117. Sturfelt G, Truedsson L. Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(8):458-68.
118. Rosenthal AK, Gohr CM, Ninomiya J, Wakim BT. Proteomic analysis of articular cartilage vesicles from normal and osteoarthritic cartilage. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(2):401-11.
119. Geyer M, Grässel S, Straub RH, Schett G, Dinser R, Grifka J, et al. Differential transcriptome analysis of intraarticular lesional vs intact cartilage reveals new candidate genes in osteoarthritis pathophysiology. *Osteoarthritis and cartilage*. 2009;17(3):328-35.

120. Ruddy S, Colten HR. Rheumatoid arthritis. Biosynthesis of complement proteins by synovial tissues. *New England Journal of Medicine*. 1974;290(23):1284-8.
121. Katz Y, Strunk RC. Synovial fibroblast-like cells synthesize seven proteins of the complement system. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(11):1365-70.
122. Firestein GS, Paine MM, Littman BH. Gene Expression (Collagenase, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases, Complement, and HLA-DR) in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Synovium. Quantitative Analysis and Effect of Intraarticular Corticosteroids. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(9):1094-105.
123. Breitner S, Störkel S, Reichel W, Loos M. Complement components C1q, C1r/C1s, and C1inh in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(4):492-8.
124. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*. 1997;24(2):365-71.
125. Lindblad S, Hedfors E. Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1987;30(10):1081-8.
126. Kennedy TD, Plater-Zyberk C, Partridge TA, Woodrow DF, Maini RN. Morphometric comparison of synovium from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pathology*. 1988;41(8):847-52.
127. Haraoui B, Pelletier JP, Cloutier JM, Faure MP, Martel-Pelletier J. Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In vivo effects of antirheumatic drugs. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(2):153-63.
128. Ishii H, Tanaka H, Katoh K, Nakamura H, Nagashima M, Yoshino S. Characterization of infiltrating T cells and Th1/Th2-type cytokines in the synovium of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2002;10(4):277-81.
129. Shen PC, Wu CL, Jou IM, Lee CH, Juan HY, Lee PJ, et al. T helper cells promote disease progression of osteoarthritis by inducing macrophage inflammatory protein-1 γ . *Osteoarthritis and cartilage*. 2011;19(6):728-36.
130. Qi C, Shan Y, Wang J, Ding F, Zhao D, Yang T, et al. Circulating T helper 9 cells and increased serum interleukin-9 levels in patients with knee osteoarthritis. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2016;43(5):528-34.

131. Roemer FW, Guermazi A, Felson DT, Niu J, Nevitt MC, Crema MD, et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: The MOST study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(10):1804-9.
132. Koga T, Ichinose K, Tsokos GC. T cells and IL-17 in lupus nephritis. *Clinical Immunology*. 2016.
133. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: Mechanisms and therapeutic potential. *Clinical Science*. 2012;122(11):487-511.
134. Yusuf I, Kageyama R, Monticelli L, Johnston RJ, DiToro D, Hansen K, et al. Germinal center T follicular helper cell IL-4 production is dependent on signaling lymphocytic activation molecule receptor (CD150). *Journal of Immunology*. 2010;185(1):190-202.
135. Shan Y, Qi C, Liu Y, Gao H, Zhao D, Jiang Y. Increased frequency of peripheral blood follicular helper T cells and elevated serum IL-21 levels in patients with knee osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*. 2017;15(3):1095-102.
136. Mollenhauer J, Von der Mark K, Burmester G, Gluckert K, Lutjen-Drecoll E, Brune K. Serum antibodies against chondrocyte cell surface proteins in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1988;15(12):1811-7.
137. Takagi T, Jasin HE. Interactions Between Anticollagen Antibodies and Chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism*. 1992;35(2):224-30.
138. Charr re G, Hartmann DJ, Vignon E, Ronz re MC, Herbage D, Ville G. Antibodies to types i, ii, ix, and xi collagen in the serum of patients with rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(3):325-32.
139. Du H, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Xiang Y, Bao CD, Wang XD, et al. The prevalence of autoantibodies against cartilage intermediate layer protein, YKL-39, osteopontin, and cyclic citrullinated peptide in patients with early-stage knee osteoarthritis: Evidence of a variety of autoimmune processes. *Rheumatology International*. 2005;26(1):35-41.
140. Sakata M, Tsuruha JI, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Matsui T, Sudo A, et al. Autoantibodies to osteopontin in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2001;28(7):1492-5.
141. Tsuruha JI, Masuko-Hongo K, Kato T, Sakata M, Nakamura H, Nishioka K. Implication of cartilage intermediate layer protein in cartilage destruction in

subsets of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44(4):838-45.

142. Tsuruha JI, Masuko-Hongo K, Kato T, Sakata M, Nakamura H, Sekine T, et al. Autoimmunity against YKL-39, a human cartilage derived protein, in patients with osteoarthritis. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(7):1459-66.

143. Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, et al. Proteomic Surveillance of Autoimmunity in Osteoarthritis: Identification of Triosephosphate Isomerase as an Autoantigen in Patients with Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(5):1511-21.

144. Cooke TDV. Significance of immune complex depositis in osteoarthritic cartilage. *Journal of Rheumatology*. 1987;14(SPEC. NO.):77-9.

145. Gobezie R, Kho A, Krastins B, Sarracino DA, Thornhill TS, Chase M, et al. High abundance synovial fluid proteome: Distinct profiles in health and osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2007;9.

146. Saklatvala J. Tumour necrosis factor α stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature*. 1986;322(6079):547-9.

147. Goldring MB, Fukuo K, Birkhead JR, Dudek E, Sandell LJ. Transcriptional suppression by interleukin-1 and interferon- γ of type II collagen gene expression in human chondrocytes. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1994;54(1):85-99.

148. Hosseinzadeh A, Kamrava SK, Joghataei MT, Darabi R, Shakeri-Zadeh A, Shahriari M, et al. Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2016;61(4):411-25.

149. Dunn E, Sims JE, Nicklin MJH, O'Neill LAJ. Annotating genes with potential roles in the immune system: Six new members of the IL-1 family. *Trends in Immunology*. 2001;22(10):533-6.

150. Pizarro TT, Cominelli F. Cloning IL-1 and the birth of a new era in cytokine biology. *Journal of Immunology*. 2007;178(9):5411-2.

151. Sims JE, Pan Y, Smith DE, Nicklin MJH, Barton JL, Bazan JF, et al. A new nomenclature for IL-1-family genes. *Trends in Immunology*. 2001;22(10):536-7.

152. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The Interleukin-1 Family: Back to the Future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-18.

153. Almog T, Kandel-Kfir M, Shaish A, Dissen M, Shlomai G, Voronov E, et al. Knockdown of interleukin-1 α does not attenuate LPS-induced production of interleukin-1 β in mouse macrophages. *Cytokine*. 2015;73(1):138-43.
154. Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *International Reviews of Immunology*. 1998;16(5-6):457-99.
155. Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Tardif G, Martel-Pelletier J. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: Possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthritis and cartilage*. 1996;4(1):77-84.
156. van Dalen SCM, Blom AB, Slöetjes AW, Helsen MMA, Roth J, Vogl T, et al. Interleukin-1 is not involved in synovial inflammation and cartilage destruction in collagenase-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2017;25(3):385-96.
157. McNulty AL, Rothfusz NE, Leddy HA, Guilak F. Synovial fluid concentrations and relative potency of interleukin-1 alpha and beta in cartilage and meniscus degradation. *Journal of Orthopaedic Research*. 2013;31(7):1039-45.
158. Attur M, Belitskaya-Lévy I, Oh C, Krasnokutsky S, Greenberg J, Samuels J, et al. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(7):1908-17.
159. Lee YA, Choi HM, Lee SH, Hong SJ, Yang HI, Yoo MC, et al. Hypoxia differentially affects IL-1 β -stimulated MMP-1 and MMP-13 expression of fibroblast-like synoviocytes in an HIF-1 α -dependent manner. *Rheumatology*. 2012;51(3):443-50.
160. Borden P, Solymar D, Sucharczuk A, Lindman B, Cannon P, Heller RA. Cytokine control of interstitial collagenase and collagenase-3 gene expression in human chondrocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(38):23577-81.
161. Klatt AR, Paul-Klausch B, Klinger C, Kühn C, 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. *Journal of Orthopaedic Research*. 2009;27(1):65-70.
162. Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, Tanzer M, Zukor DJ, Antoniou J, et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(1):128-35.

163. Inoue K, Masuko-Hongo K, Okamoto M, Nishioka K. Induction of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-3 (stromelysin) by interleukin-1 in human articular chondrocytes and synoviocytes. *Rheumatology International*. 2005;26(2):93-8.
164. Tetlow LC, Adlam DJ, Woolley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage; Associations with degenerative changes. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44(3):585-94.
165. Sylvester J, El Mabrouk M, Ahmad R, Chaudry A, Zafarullah M. Interleukin-1 induction of aggrecanase gene expression in human articular chondrocytes is mediated by mitogen-activated protein kinases. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012;30(3):563-74.
166. Ismail HM, Yamamoto K, Vincent TL, Nagase H, Troeberg L, Saklatvala J. Interleukin-1 acts via the JNK-2 signaling pathway to induce aggrecan degradation by human chondrocytes. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;67(7):1826-36.
167. Fan Z, Bau B, Yang H, Soeder S, Aigner T. Freshly isolated osteoarthritic chondrocytes are catabolically more active than normal chondrocytes, but less responsive to catabolic stimulation with interleukin-1 β . *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(1):136-43.
168. Scott JL, Gabrielides C, Davidson RK, Swingler TE, Clark IM, Wallis GA, et al. Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(8):1502-10.
169. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: Role in joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2007;74(4):324-9.
170. Mathy-Hartert M, Hogge L, Sanchez C, Deby-Dupont G, Crielaard JM, Henrotin Y. Interleukin-1 β and interleukin-6 disturb the antioxidant enzyme system in bovine chondrocytes: a possible explanation for oxidative stress generation. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008;16(7):756-63.
171. Heraud F, Heraud A, Harmand MF. Apoptosis in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(12):959-65.
172. López-Armada MJ, Caramés B, Lires-Deán M, Cillero-Pastor B, Ruiz-Romero C, Galdo F, et al. Cytokines, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β , differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes. *Osteoarthritis and cartilage*. 2006;14(7):660-9.

173. Shlopov BV, Gumanovskaya ML, Hasty KA. Autocrine regulation of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) during osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2000;43(1):195-205.
174. Sadouk M, Pelletier JP, Tardif G, Kiansa K, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Human synovial fibroblasts coexpress IL-1 receptor type I and type II mRNA: The increased level of the IL-1 receptor in osteoarthritic cells is related to an increased level of the type I receptor. *Laboratory Investigation*. 1995;73(3):347-55.
175. Goldring MB, Birkhead JR, Suen LF, Yamin R, Mizuno S, Glowacki J, et al. Interleukin-1 β -modulated gene expression in immortalized human chondrocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;94(6):2307-16.
176. Gassner RJ, Buckley MJ, Studer RK, Evans CH, Agarwal S. Interaction of strain and interleukin-1 in articular cartilage: Effects on proteoglycan synthesis in chondrocytes. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000;29(5):389-94.
177. Chadjichristos C, Ghayor C, Kypriotou M, Martin G, Renard E, Ala-Kokko L, et al. Sp1 and Sp3 transcription factors mediate interleukin-1 β down-regulation of human type II collagen gene expression in articular chondrocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(41):39762-72.
178. Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, Kimura T, Krane SM. Interleukin 1 suppresses expression of cartilage-specific types II and IX collagens and increases types I and III collagens in human chondrocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 1988;82(6):2026-37.
179. Nietfeld JJ, Wilbrink B, Den Otter W, Huber J, Huber-Bruning O. The effect of human interleukin 1 on proteoglycan metabolism in human and porcine cartilage explants. *Journal of Rheumatology*. 1990;17(6):818-26.
180. Stöve J, Huch K, Günther KP, Scharf HP. Interleukin-1 β induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis-factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Pathobiology*. 2000;68(3):144-9.
181. Jeong JW, Lee HH, Lee KW, Kim KY, Kim SG, Hong SH, et al. Mori folium inhibits interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinases and inflammatory mediators by suppressing the activation of NF- κ B and p38 MAPK in SW1353 human chondrocytes. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;37(2):452-60.
182. Mengshol JA, Vincenti MP, Coon CI, Barchowsky A, Brinckerhoff CE. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene

expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor κ B: Differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. *Arthritis and Rheumatism*. 2000;43(4):801-11.

183. Studer R, Jaffurs D, Stefanovic-Racic M, Robbins PD, Evans CH. Nitric oxide in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 1999;7(4):377-9.

184. Abramson SB, Attur M, Amin AR, Clancy R. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Current rheumatology reports*. 2001;3(6):535-41.

185. Rasheed Z, Al-Shobaili HA, Rasheed N, Mahmood A, Khan MI. MicroRNA-26a-5p regulates the expression of inducible nitric oxide synthase via activation of NF- κ B pathway in human osteoarthritis chondrocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016;594:61-7.

186. Vallance P, Leiper J. Blocking NO synthesis: How, where and why? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2002;1(12):939-50.

187. Clements KM, Price JS, Chambers MG, Visco DM, Poole AR, Mason RM. Gene Deletion of Either Interleukin-1 β , Interleukin-1 β -Converting Enzyme, Inducible Nitric Oxide Synthase, or Stromelysin 1 Accelerates the Development of Knee Osteoarthritis in Mice after Surgical Transection of the Medial Collateral Ligament and Partial Medial Meniscectomy. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(12):3452-63.

188. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: A double-edged sword. *Nature Reviews Immunology*. 2003;3(9):745-56.

189. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends in Cell Biology*. 2001;11(9):372-7.

190. Seitz M, Loetscher P, Dewald B, Towbin H, Ceska M, Baggiolini M. Production of interleukin-1 receptor antagonist, inflammatory chemotactic proteins, and prostaglandin E by rheumatoid and osteoarthritic synoviocytes - Regulation by IFN- γ and IL-4. *Journal of Immunology*. 1994;152(4):2060-5.

191. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death and Differentiation*. 2003;10(1):45-65.

192. Moos V, Fickert S, Müller B, Weber U, Sieper J. Immunohistological analysis of cytokine expression in human osteoarthritic and healthy cartilage. *Journal of Rheumatology*. 1999;26(4):870-9.

193. Melchiorri C, Meliconi R, Frizziero L, Silvestri T, Pulsatelli L, Mazzetti I, et al. Enhanced and coordinated in vivo expression of inflammatory cytokines and nitric oxide synthase by chondrocytes from patients with osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1998;41(12):2165-74.
194. Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, Frizziero L, Facchini A, Meliconi R. In vivo expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatology International*. 2006;26(4):360-8.
195. Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Lotz M. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44(7):1633-43.
196. Schlaak JF, Pfers I, Meyer Zum Büschenfelde KH, Märker-Hermann E. Different cytokine profiles in the synovial fluid of patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1996;14(2):155-62.
197. Patel IR, Attur MG, Patel RN, Stuchin SA, Abagyan RA, Abramson SB, et al. TNF- α convertase enzyme from human arthritis-affected cartilage: Isolation of cDNA by differential display, expression of the active enzyme, and regulation of TNF- α . *Journal of Immunology*. 1998;160(9):4570-9.
198. Reboul P, Pelletier JP, Tardif G, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes: A role in osteoarthritis. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;97(9):2011-9.
199. Lefebvre V, Peeters-Joris C, Vaes G. Modulation by interleukin 1 and tumor necrosis factor α of production of collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases and collagen types in differentiated and dedifferentiated articular chondrocytes. *BBA - Molecular Cell Research*. 1990;1052(3):366-78.
200. Xu L, Peng Q, Xuan W, Feng X, Kong X, Zhang M, et al. Interleukin-29 Enhances Synovial Inflammation and Cartilage Degradation in Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016.
201. Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2004(427 SUPPL.):S27-S36.
202. Klatt AR, Zech D, Kühn G, Paul-Klausch B, Klinger G, Renno JH, et al. Discoidin domain receptor 2 mediates the collagen II-dependent release of interleukin-6 in primary human chondrocytes. *Journal of Pathology*. 2009;218(2):241-7.

203. Tetlow LC, Woolley DE. Histamine and PGE2 stimulate the production of interleukins-6 and -8 by human articular chondrocytes in vitro. *Inflammation Research*. 2006;55(SUPPL. 1).
204. Li X, Ellman M, Muddasani P, Wang JHC, Cs-Szabo G, Van Wijnen AJ, et al. Prostaglandin E2 and its cognate EP receptors control human adult articular cartilage homeostasis and are linked to the pathophysiology of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60(2):513-23.
205. Wang P, Zhu F, Konstantopoulos K. Prostaglandin E2 induces interleukin-6 expression in human chondrocytes via cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF- κ B activation. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2010;298(6).
206. Inoue H, Takamori M, Shimoyama Y, Ishibashi H, Yamamoto S, Koshihara Y. Regulation by PGE₂ of the production of interleukin-6, macrophage colony stimulating factor, and vascular endothelial growth factor in human synovial fibroblasts. *British Journal of Pharmacology*. 2002;136(2):287-95.
207. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, Carson DA, Lotz M. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis. *Journal of Clinical Investigation*. 1989;83(2):585-92.
208. Guerne PA, Carson DA, Lotz M. IL-6 production by human articular chondrocytes: Modulation of its synthesis by cytokines, growth factors, and hormones in vitro. *Journal of Immunology*. 1990;144(2):499-505.
209. Khan NM, Ansari MY, Haqqi TM. Sucrose, But Not Glucose, Blocks IL1- β -Induced Inflammatory Response in Human Chondrocytes by Inducing Autophagy via AKT/mTOR Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2017;118(3):629-39.
210. Makki MS, Haseeb A, Haqqi TM. MicroRNA-9 promotion of interleukin-6 expression by inhibiting monocyte chemoattractant protein-induced protein 1 expression in interleukin-1 β -stimulated human chondrocytes. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;67(8):2117-28.
211. Houssiau FA, Devogelaer JP, Damme JV, Deuxchaisnes CND, Snick JV. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(6):784-8.
212. Kaneko S, Satoh T, Chiba J, Ju C, Inoue K, Kagawa J. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis. *Cytokines, Cellular and Molecular Therapy*. 2000;6(2):71-9.

213. Porée B, Kypriotou M, Chadjichristos C, Beauchef G, Renard E, Legendre F, et al. Interleukin-6 (IL-6) and/or soluble IL-6 receptor down-regulation of human type II collagen gene expression in articular chondrocytes requires a decrease of Sp1·Sp3 ratio and of the binding activity of both factors to the COL2A1 promoter. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(8):4850-65.
214. de Hooge ASK, van de Loo FAJ, Bennink MB, Arntz OJ, de Hooge P, van den Berg WB. Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(1):66-73.
215. Ryu JH, Yang S, Shin Y, Rhee J, Chun CH, Chun JS. Interleukin-6 plays an essential role in hypoxia-inducible factor 2 α -induced experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(9):2732-43.
216. Akhtar N, Haqqi TM. Epigallocatechin-3-gallate suppresses the global interleukin-1 β -induced inflammatory response in human chondrocytes. *Arthritis Research and Therapy*. 2011;13(3).
217. Borzi RM, Mazzetti I, Cattini L, Ugucioni M, Baggiolini M, Facchini A. Human chondrocytes express functional chemokine receptors and release matrix-degrading enzymes in response to C-X-C and C-C chemokines. *Arthritis and Rheumatism*. 2000;43(8):1734-41.
218. Mazzetti I, Magagnoli G, Paoletti S, Ugucioni M, Olivotto E, Vitellozzi R, et al. A Role for Chemokines in the Induction of Chondrocyte Phenotype Modulation. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(1):112-22.
219. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Sakata M, Tsuruha JI, Onuma H, Nakamura H, et al. The role of C-C chemokines and their receptors in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44(5):1056-70.
220. Borzi RM, Mazzetti I, Magagnoli G, Paoletti S, Ugucioni M, Gatti R, et al. Growth-related oncogene α induction of apoptosis in osteoarthritis chondrocytes. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(12):3201-11.
221. Wei L, Sun X, Kanbe K, Wang Z, Sun C, Terek R, et al. Chondrocyte death induced by pathological concentration of chemokine stromal cell-derived factor-1. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(9):1818-26.
222. Merz D, Liu R, Johnson K, Terkeltaub R. IL-8/CXCL8 and growth-related oncogene α /CXCL1 induce chondrocyte hypertrophic differentiation. *Journal of Immunology*. 2003;171(8):4406-15.

223. Chen HT, Tsou HK, Hsu CJ, Tsai CH, Kao CH, Fong YC, et al. Stromal cell-derived factor-1/CXCR4 promotes IL-6 production in human synovial fibroblasts. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011;112(4):1219-27.
224. Hsu YH, Hsieh MS, Liang YC, Li CY, Sheu MT, Chou DT, et al. Production of the chemokine eotaxin-1 in osteoarthritis and its role in cartilage degradation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2004;93(5):929-39.
225. Chang X, Shen J, Yang H, Xu Y, Gao W, Wang J, et al. Upregulated expression of CCR3 in osteoarthritis and CCR3 mediated activation of fibroblast-like synoviocytes. *Cytokine*. 2016;77:211-9.
226. Moradi B, Rosshirt N, Tripel E, Kirsch J, Barié A, Zeifang F, et al. Unicompartmental and bicompartmental knee osteoarthritis show different patterns of mononuclear cell infiltration and cytokine release in the affected joints. *Clinical and Experimental Immunology*. 2015;180(1):143-54.
227. Wittenberg RH, Willburger RE, Kleemeyer KS, Peskar BA. In vitro release of prostaglandins and leukotrienes from synovial tissue, cartilage, and bone in degenerative joint diseases. *Arthritis & Rheumatism*. 1993;36(10):1444-50.
228. Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Mechanisms of disease: Leukotrienes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(18).
229. Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fahmi H. Cyclooxygenase-2 and Prostaglandins in Articular Tissues. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2003;33(3):155-67.
230. Li X, Afif H, Cheng S, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Ranger P, et al. Expression and regulation of microsomal prostaglandin E synthase-1 in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(5):887-95.
231. Chabane N, Zayed N, Afif H, Mfuna-Endam L, Benderdour M, Boileau C, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress interleukin-1 β -induced nitric oxide and prostaglandin E2 production in human chondrocytes. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008;16(10):1267-74.
232. Ying X, Chen X, Cheng S, Shen Y, Peng L, Xu H. Piperine inhibits IL- β induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocyte. *International Immunopharmacology*. 2013;17(2):293-9.
233. Casale TB, Abbas MK, Carolan EJ. Degree of neutrophil chemotaxis is dependent upon the chemoattractant and barrier. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1992;7(1):112-7.

234. He W, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Laufer S, Di Battista JA. Synthesis of interleukin 1 β , tumor necrosis factor- α , and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: Interactions with antiinflammatory cytokines. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(3):546-53.
235. Paredes Y, Massicotte F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Laufer S, Lajeunesse D. Study of the role of leukotriene B4 in abnormal function of human subchondral osteoarthritis osteoblasts: Effects of cyclooxygenase and/or 5-lipoxygenase inhibition. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(7):1804-12.
236. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017;29(1):79-85.
237. Tonge DP, Pearson MJ, Jones SW. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(5):609-21.
238. Hunter DJ. Are there promising biologic therapies for osteoarthritis? *Current rheumatology reports*. 2008;10(1):19-25.
239. Mobasheri A. The future of osteoarthritis therapeutics: Emerging biological therapy. *Current rheumatology reports*. 2013;15(12).
240. Mobasheri A. The future of osteoarthritis therapeutics: Targeted pharmacological therapy topical collection on osteoarthritis. *Current rheumatology reports*. 2013;15(10).
241. Malemud CJ. Anticytokine therapy for osteoarthritis: Evidence to date. *Drugs and Aging*. 2010;27(2):95-115.
242. Calich ALG, Domiciano DS, Fuller R. Osteoarthritis: Can anti-cytokine therapy play a role in treatment? *Clinical Rheumatology*. 2010;29(5):451-5.

RESUME DU MEMOIRE

L'arthrose a longtemps été décrite comme une maladie dégénérative du cartilage articulaire, résultant d'un excès de contraintes mécaniques. Cependant, cette hypothèse est remise en cause par de récentes observations cliniques. Ces dernières décrivent diverses étiologies d'arthrose, associées à la présence d'une inflammation articulaire qui se distingue par sa chronicité et sa faible intensité. Cette inflammation est médiée par différents acteurs immunitaires, notamment les adipokines, les cytokines ainsi que certains médiateurs lipidiques hormonaux, assurant en synergie l'initiation et la pérennité de celle-ci. Elle joue en réalité un rôle prépondérant dans le processus arthrosique, activant conjointement différents acteurs inflammatoires, tels que les TLR, les macrophages, les mastocytes et les lymphocytes T/B, entraînant ainsi le catabolisme du cartilage et des différentes composantes articulaires. Dès lors, l'arthrose n'est donc plus à considérer comme une pathologie mécanique, portée exclusivement sur le cartilage articulaire mais doit plutôt être vue comme une maladie inflammatoire à part entière, touchant l'articulation dans son ensemble. Ces médiateurs inflammatoires représentent des cibles à privilégier dans l'élaboration de futurs traitements. Cependant, l'implication conjointe et synergique de ces différents acteurs immunitaires doit donner lieu à des modèles thérapeutiques plus globaux, ciblant des compilations d'acteurs afin d'espérer des résultats probants.

Place Pierre de Coubertin, 1 bte L8.10.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique www.uclouvain.be/fsm



