



INFLUENCE DE L'ADIPONECTINE SUR LES FONCTIONS CHONDROCYTAIRES DANS L'ARTHROSE

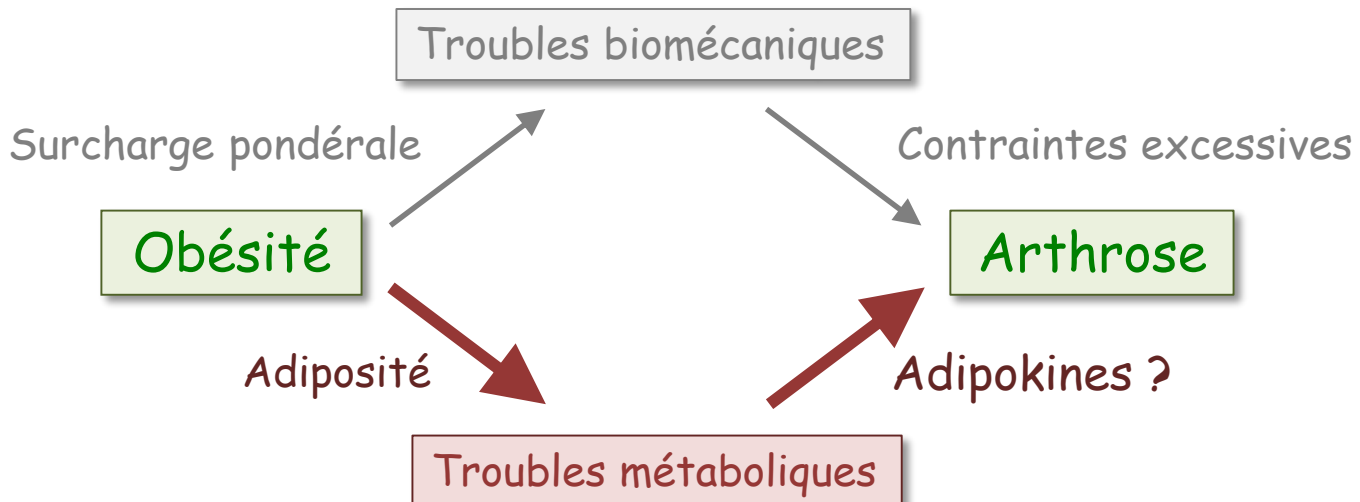
D MAINARD, PJ FRANCIN, A ABOT, JB GROSS, D MOULIN,
A BIANCHI, P GEGOUT-POTTIE, JY JOUZEAU, N PRESLE

UMR 7365 CNRS-UNIVERSITÉ DE LORRAINE
INGÉNIERIE MOLÉCULAIRE ET PHYSIOPATHOLOGIE ARTICULAIRE
FACULTÉ DE MÉDECINE - NANCY

Groupe d'Etude en Chirurgie Osseuse (GECO) 2015

Situation de la recherche

Malgré la forte prévalence de l'arthrose et les progrès accomplis dans la connaissance des mécanismes fondamentaux à l'origine de cette arthropathie dégénérative, sa prise en charge reste globalement insatisfaisante. Récemment, une nouvelle approche de cette affection articulaire a été proposée en se basant sur les liens entre l'obésité et l'arthrose. En effet, la surcharge mécanique associée à l'obésité n'explique pas le risque accru d'arthrose des articulations non portantes de la main chez les individus obèses, et plusieurs études indiquent que l'adiposité et non l'excès de poids est un facteur aggravant de la dégénérescence articulaire. Il est aujourd'hui bien établi que le tissu adipeux joue un rôle endocrine majeur en sécrétant des adipokines capables de réguler les fonctions physiologiques. Une production anormale de ces protéines peut cependant contribuer au développement de pathologies associées à l'obésité. Nous avons ainsi fait l'hypothèse que les adipokines pourraient constituer le lien entre l'obésité et l'arthrose en perturbant les fonctions des cellules du cartilage que sont les chondrocytes (figure 1).



Stratégie de recherche

Dans cette étude, nous avons plus particulièrement cherché à évaluer le rôle physiopathologique de l'adiponectine dans l'arthrose, cette adipokine étant présente dans le liquide synovial de patients atteints d'arthrose. Ce travail a consisté à :

1. Analyser l'expression de l'adiponectine dans le cartilage sain et arthrosique, et à établir une relation entre sa production et la sévérité des atteintes cartilagineuses.

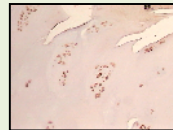
2. Etudier les liens entre l'expression de l'adiponectine ou de son récepteur AdipoR1 et celle de facteurs inflammatoires ou de composants du cartilage.

3. Evaluer la fonctionnalité de l'adiponectine sur les chondrocytes et identifier la forme active.

11 patients arthrosiques



Biopsies standardisées mises en culture pendant 48 heures



Production d'adiponectine dans les surnageants de culture (ELISA)

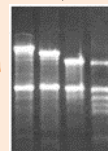
Etudes immuno-histochimiques

Analyses histologiques (safranin-O-fast-green)

11 patients arthrosiques



Extraction d'ARN



RT-PCR en temps réel (Adiponectine, AdipoR1, MMP-13, mPGES, Sox9, collagène 2, aggrecane)

6 patients arthrosiques



Traitement à l'adiponectine (formes longue et globulaire 0,2, 1 et 5 µg/ml)



Culture primaire de chondrocytes



Activité MMP-13 (spectrofluorimétrie)



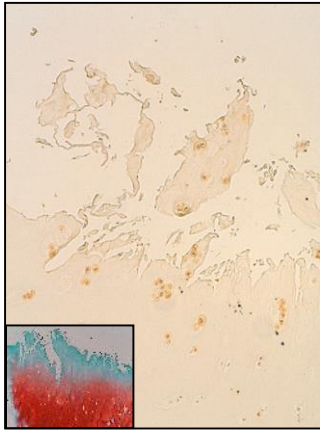
Production de PGE₂ (EIA)

Résultats

Expression de l'adiponectine dans le cartilage

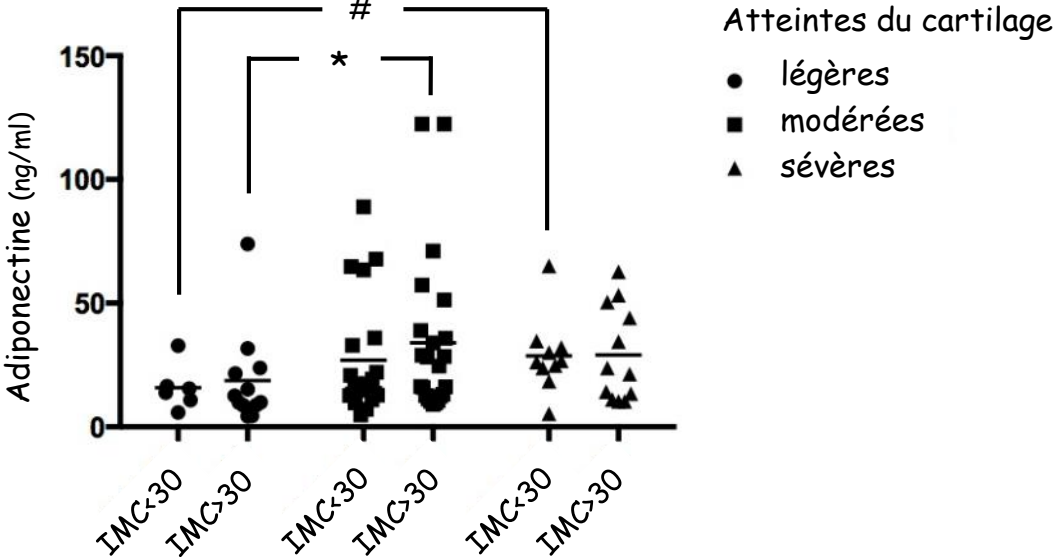
Cartilage normal

Cartilage arthrosique

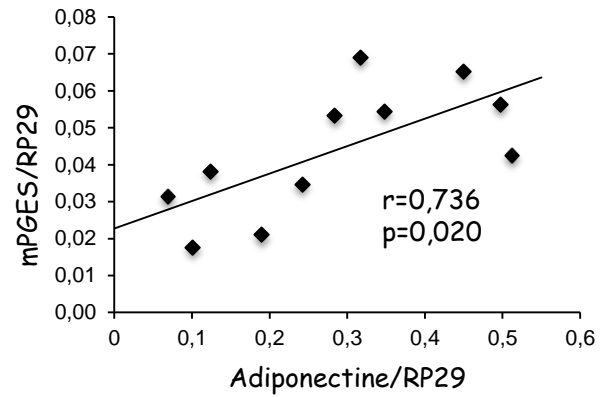
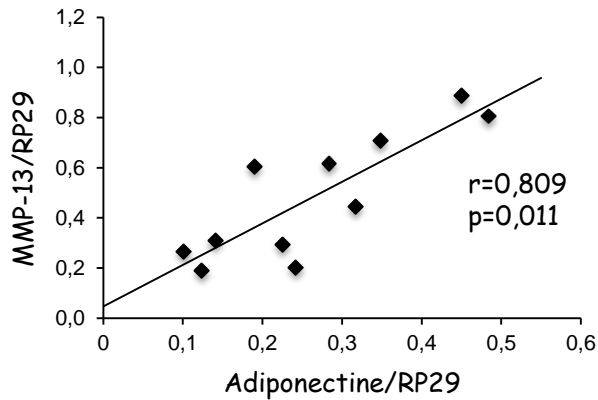


L'adiponectine n'est pas détectée dans le cartilage sain, mais est exprimée dans le cartilage arthrosique au niveau des couches superficielle et moyenne.

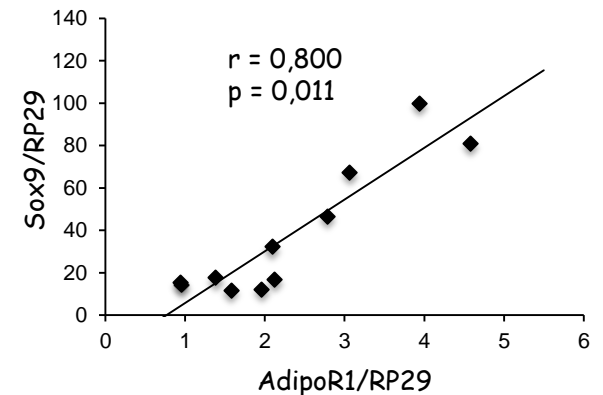
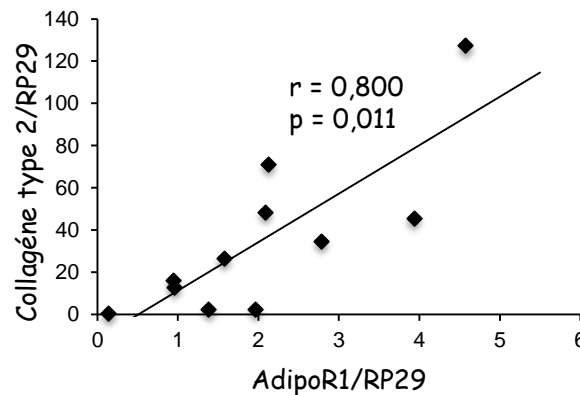
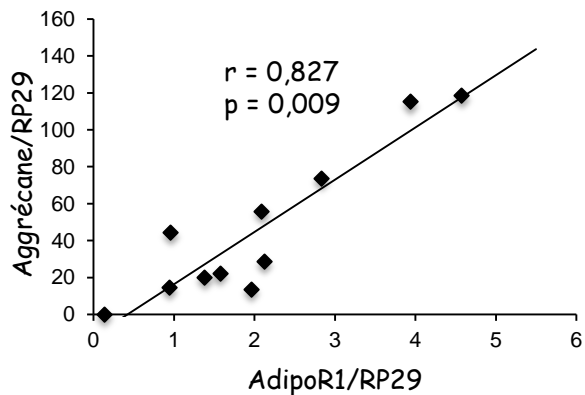
La production d'adiponectine s'accroît avec la sévérité des atteintes cartilagineuses, mais pas de manière régulière selon l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Une différence significative est observée chez les patients non obèses (IMC < 30 kg/m²) pour des lésions sévères alors qu'elle apparaît pour des atteintes modérées du cartilage chez les patients obèses (IMC > 30 kg/m²).



Résultats Significativité fonctionnelle

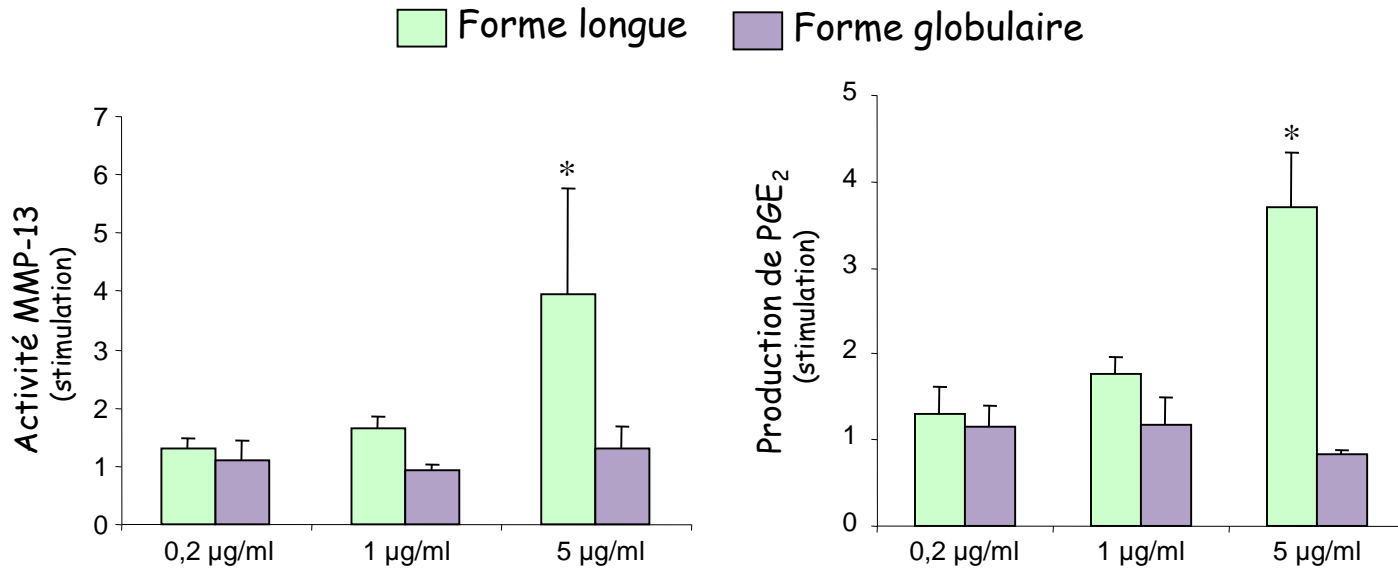


L'expression dans le cartilage arthrosique du gène codant l'adiponectine est associée à celle de la MMP-13 et de mPGES. En revanche, il n'existe aucune relation entre l'adiponectine et l'aggrécane, le collagène de type 2 ou Sox9.



L'expression des gènes codant l'aggrécane, le collagène de type 2 ou Sox9 mais pas celle de ceux codant MMP-13 ou mPGES, est associée à l'expression du récepteur AdipoR1.

Résultats Activité biologique



Les résultats obtenus après traitement des chondrocytes à l'adiponectine confirment les relations observées dans le cartilage des patients arthrosiques : l'adipokine augmente l'activité de la MMP-13 et la production de prostaglandines E₂. Seule la forme longue est active sur les chondrocytes.

Conclusion

L'adiponectine peut être un acteur clé de la physiopathologie de l'arthrose :

1. Elle est présente dans les zones de destruction du cartilage articulaire mais pas dans le cartilage normal.

2. Son niveau d'expression augmente avec la sévérité des atteintes cartilagineuses, l'obésité étant un facteur stimulant pour l'expression de l'adiponectine dans des zones modérément lésées. Toutefois, contrairement à ce que nous avons observé précédemment avec la leptine qui est une autre adipokine détectée dans le cartilage arthrosique, cette variation d'expression n'est pas directement liée au grade de destruction cartilagineuse.

3. L'adiponectine peut avoir des effets ambivalents sur les chondrocytes :

- elle possède des propriétés inflammatoires et dégénératives : son expression est associée à celle de la MMP-13 et de mPGES, et elle augmente la production de PGE₂ et l'activité de la MMP-13,
- l'expression de son récepteur AdipoR1 est reliée à celle de composants matriciels suggérant un effet anabolique favorable à la synthèse de la matrice cartilagineuse.