



Arthrose : des traitements à venir aux traitements d'avenir

Vianney Delplace, Marie-Astrid Boutet, Catherine Le Visage, Yves Maugars, Jérôme Guicheux, Claire Vinatier

► To cite this version:

Vianney Delplace, Marie-Astrid Boutet, Catherine Le Visage, Yves Maugars, Jérôme Guicheux, et al.. Arthrose : des traitements à venir aux traitements d'avenir. *Revue du Rhumatisme monographies*, 2020, Online ahead of print. 10.1016/j.monrhu.2020.12.004 . inserm-03109864

HAL Id: inserm-03109864

<https://inserm.hal.science/inserm-03109864>

Submitted on 24 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Arthrose : des traitements à venir aux traitements d'avenir

Osteoarthritis: from coming treatments to treatments yet to come

Vianney Delplace,^{1,2} Marie-Astrid Boutet,⁵ Catherine Le Visage,^{1,2} Yves Maugars,^{1,3,4}
Jérôme Guicheux,^{1,2,4#} Claire Vinatier^{1,2#}.

¹ Inserm, UMR 1229, RMeS, Regenerative Medicine and Skeleton, Université de Nantes,

ONIRIS, Nantes, F-44000, France;

² Université de Nantes, UFR Odontologie, Nantes, F-44042, France;

³ Université de Nantes, UFR Médecine, Nantes, F-44042, France;

⁴ CHU Nantes, Département de Rhumatologie, PHU 4 OTONN, Nantes F-44042, France ;

⁵ Centre for Experimental Medicine & Rheumatology, William Harvey Research Institute
and Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of
London, Londres, Royaume-Uni;

#Co-dernier auteur

\$Auteur correspondant :

Jérôme Guicheux,

1 place Alexis Ricordeau, 44042 Nantes cedex 1, France

jerome.guicheux@univ-nantes.fr

0240412919

Résumé : L'arthrose affecte des centaines de millions de personnes à travers le monde et sa prévalence ne fait qu'augmenter. Si aucun traitement ne permet de stopper le développement de l'arthrose à ce jour, de nouvelles stratégies et cibles thérapeutiques sont à l'étude. Ainsi, alors que des thérapies cellulaires de nouvelle génération font d'ores et déjà l'objet d'études cliniques, l'amélioration de la compréhension de cette pathologie ouvre la voie à de possibles thérapies géniques. À plus long terme, le développement d'outils de biofabrication tels que la bio-impression 3D permettent d'entrevoir l'utilisation de modèles personnalisés de mini-articulations pour le criblage de principes actifs et l'application de traitements sur mesure. Cette revue propose un tour d'horizon des approches thérapeutiques les plus prometteuses pour traiter l'arthrose, des traitements à venir à ceux qu'il reste à découvrir.

Mots-clés : arthrose, thérapie cellulaire, encapsulation, cible thérapeutique, thérapie génique, bio-impression, modèles 3D

Abstract: Osteoarthritis affects hundreds of millions of people worldwide, and its prevalence is constantly increasing. While there is no effective treatment to date, new promising therapeutic strategies and targets are being investigated. Innovative cell therapies are reaching clinical trials, and the most recent progress in our understanding of the pathology is opening new routes for gene therapy. In the long term, the development of new biofabrication tools such as 3D bioprinting might pave the way for the use of personalized mini-joint models that would allow clinicians to screen drugs and personalize treatments. This review offers an overview of the most promising therapeutic approaches in the field of osteoarthritis, from coming treatments to those that are yet to be discovered.

Keywords: osteoarthritis, cell therapy, encapsulation, therapeutic target, gene therapy, bioprinting, 3D models

1. Introduction

L'arthrose est une maladie dégénérative et inflammatoire qui affecte l'ensemble des tissus de l'articulation (membrane synoviale, os, cartilage, ménisque, ligament, tendon, etc.), et qui touche une large part de nos populations vieillissantes.[1] L'arthrose présente une étiopathogénie complexe qui implique de multiples acteurs cellulaires et moléculaires. La prise en charge actuelle des patients arthrosiques repose essentiellement sur l'utilisation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires, reflétant l'absence de tout traitement étiologique capable de ralentir ou stopper l'altération des tissus articulaires. Récemment, et en lien avec l'amélioration de notre compréhension de cette maladie, de nouveaux axes thérapeutiques sont apparus (Figure 1), dont certains ont atteint le stade des essais cliniques. La thérapie cellulaire à l'aide de cellules-souches/stromales mésenchymateuses (CSM) est certainement l'axe le plus avancé, et de nombreux essais cliniques d'injections intra-articulaires de CSM ont été initiés avec des succès grandissants. Parallèlement, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques impliquant certaines voies de signalisation, les cellules immunitaires ou les processus d'autophagie/sénescence, suscitent de nouveaux espoirs. Enfin, l'avènement des procédés de biofabrication, en particulier celui de la bio-impression 3D, pourrait permettre, dans un avenir plus lointain, la fabrication d'organoïdes ou de mini-articulations pour le screening à grande échelle de molécules anti-arthrosiques.

2. Thérapie cellulaire : aujourd'hui et demain

Les CSM présentent un ensemble de propriétés biologiques (e.g., prolifération, différenciation) qui ont permis de les considérer comme de prometteuses candidates pour la thérapie cellulaire, notamment celle des tissus squelettiques. Elles peuvent être isolées de différents tissus, tels que la moelle osseuse, le tissu adipeux, le liquide synovial ou encore le sang de cordon, facilement et en quantité pertinente cliniquement. Outre leur propriété de régénérescence des tissus, les CSM ont également la propriété d'interagir avec le système immunitaire par la sécrétion, directe ou médiée par les vésicules extracellulaires, de nombreuses molécules immunomodulatrices et anti-inflammatoires. L'ensemble de ces propriétés de sécrétion des CSM a permis de faire évoluer leur statut, de cellules simplement capables de se différencier pour régénérer

les tissus lésés, en de véritables usines à produire des molécules d'intérêts thérapeutiques. Ainsi, depuis plus de 15 ans, elles ont été proposées comme un traitement potentiel de l'arthrose en injection intra-articulaire (IA). Tout d'abord testées dans différents modèles précliniques d'arthrose inflammatoire ou post-traumatique chez des rongeurs et grands animaux (e.g., brebis, chiens, chevaux), les CSM ont rapidement montré leur potentiel anti-arthrosique. Sur la base de ces résultats précliniques, de nombreux essais cliniques utilisant des CSM (de la moelle osseuse ou du tissu adipeux, entre autres), ont été initiés suivant des protocoles d'injection IA de CSM autologues puis, plus récemment, de CSM allogéniques. Les CSM semblent en effet présenter un certain immuno-privilège en raison de leur faible niveau d'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ainsi que des molécules de co-stimulation du lymphocyte T, ce qui autoriserait leur implantation en situation allogénique. Il convient cependant de noter que des rejets de greffe de CSM ont été malgré tout rapportés notamment à long terme.[2] Même si lors des essais cliniques d'injection IA de CSM dans l'arthrose, les antécédents de cancer ou hémopathie sont des critères d'exclusion, le recours aux CSM ne semble pas présenter de contre-indication majeure. Bien que des études cliniques randomisées, contrôlées et avec un nombre de patients importants soient toujours attendues, l'ensemble des essais cliniques (pour revue voir [3]), a permis de montrer un effet antalgique des CSM et une amélioration de la fonctionnalité des articulations injectées.[4] Cet effet clinique n'est cependant visible que rarement au-delà de quelques mois et n'est que très occasionnellement associé à un effet restructurant sur le tissu cartilagineux. Parmi les raisons évoquées pour expliquer l'efficacité relative des CSM observée en clinique, différentes pistes ont été envisagées. Tout d'abord, il est connu que l'injection IA de CSM par une aiguille entraîne l'application de forces de cisaillement à la surface des cellules qui peuvent compromettre leur viabilité. Par ailleurs, il a été évoqué la propension des CSM à migrer hors du site d'injection,[5] ce qui ne permettrait pas de maintenir leur production de molécules thérapeutiques localisée. Enfin, il est décrit aujourd'hui que les CSM représentent une population de cellules très hétérogène, dont les capacités de sécrétion sont variables et dépendent de critères encore mal identifiés (e.g., âge du donneur, techniques de purification/amplification).[6] Pour pallier cette limite, il est aujourd'hui proposé d'utiliser des CSM de banque de cellules, ce qui permettra de disposer de lots qualifiés de cellules à usage thérapeutique. Par ailleurs, des travaux récents suggèrent

que certaines voies métaboliques ou de signalisation (PPAR β/δ , [7] HIF1- α , [8] sénescence/autophagie [9]) des CSM pourraient être modulées par des agonistes ou antagonistes pour stimuler leurs propriétés anti-arthrosiques. L'ensemble de ces pistes pourraient permettre aux CSM de rejoindre plus rapidement l'arsenal thérapeutique quotidien des cliniciens.

Pour contrecarrer la mort cellulaire et la fuite des CSM en dehors du site d'injection, il a été proposé de les encapsuler dans des biomatériaux injectables et cytoprotecteurs. Cette stratégie pourrait favoriser la survie des cellules au sein de l'articulation et optimiser leurs effets thérapeutiques. L'encapsulation est un procédé qui vise à immobiliser des molécules ou des cellules dans des structures tridimensionnelles afin de les préserver de leur environnement et améliorer leur stabilité. Dans l'industrie pharmaceutique, l'encapsulation de principes actifs permet de limiter leur dégradation et contrôler leur libération. De manière similaire, la microencapsulation cellulaire, qui fait référence à des particules de tailles comprises entre 1 μm et 1 mm, vise à protéger les cellules du reste de l'organisme, tout en permettant des échanges avec leur environnement, assurant ainsi les fonctions de nutrition, de communication cellulaire, et d'évacuation des déchets métaboliques.

Le principal défi dans le choix du procédé de fabrication des microparticules réside dans la nécessité de maintenir la viabilité et la fonction cellulaire. Les polymères naturels (alginate, gélatine) sous forme d'hydrogels ont été largement utilisés pour l'encapsulation cellulaire en raison de leur biocompatibilité et leur stabilité *in vivo*. Leur réseau réticulé forme une structure perméable qui limite les interactions entre les cellules et leur environnement extérieur, tout en permettant le passage des molécules nécessaires à la survie et à la communication cellulaire. Les propriétés mécaniques des hydrogels permettraient également de protéger les cellules des forces de cisaillement lors d'une injection. Les principales méthodes de microencapsulation font intervenir une suspension de cellules dans une solution aqueuse de polymère qui est dispersée sous forme de gouttelettes par extrusion à travers une buse dans un bain de gélification (CaCl_2 pour l'alginate, photopolymérisation pour les polymères méthacrylés). La présence d'un gradient électrique (électrospray), le micromoulage ou la formation d'émulsions dans des puces microfluidiques [10] permettent d'obtenir des microparticules de formes et de tailles homogènes, de manière reproductible et automatisable.

L'encapsulation de CSM humaines de moelle osseuse dans des microbilles d'alginate n'interfère pas avec leur capacité à sécréter des facteurs anti-arthrosiques lorsqu'elles sont en présence d'un environnement inflammatoire.[11,12] Récemment, dans un modèle d'arthrose post-traumatique chez le rat, Xing et collaborateurs ont démontré que l'injection intra-articulaire de CSM humaines de cordon associées à des microgels de gélatine conduisait à une réduction de l'atteinte cartilagineuse.[13] L'efficacité thérapeutique à long terme de cette stratégie d'encapsulation cellulaire sur la progression de la maladie reste cependant à démontrer.

Enfin, une thérapie cellulaire sans utilisation directe de CSM est depuis peu envisagée grâce aux vésicules extracellulaires [14]. Ces vecteurs naturels encapsulent de nombreuses molécules et pourraient être injectés en IA pour exercer leurs effets thérapeutiques. De plus, la possibilité de charger ces vésicules avec des facteurs anti-arthrosiques spécifiques ouvre la voie à une médecine personnalisée [15].

3. Des cibles thérapeutiques passées, actuelles et d'avenir

3.1. Inflammation

L'inflammation constitue depuis de nombreuses années la cible de stratégies thérapeutiques de l'arthrose, notamment au travers du ciblage de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , le TNF- α et L'IL-6. Cependant, jusqu'à aujourd'hui, les thérapies anti-IL-1 β , même récentes comme le lutikizumab, ne se sont pas montrées efficaces dans les arthroses du genou présentant pourtant une synovite.[16] À l'instar des traitements anti-IL-1 β , les anti-TNF- α (etanercept, Adalimumab) n'ont montré aucun effet sur la douleur et seulement un effet limité sur la structure du cartilage.[17] Finalement, Les stratégies anti-IL-6 bien que semblant intéressantes lors d'études précliniques sur une arthrose expérimentale chez la souris[18] se sont révélées inefficaces chez l'homme. En effet, le tocilizumab ne montre pas de supériorité par rapport au placebo dans la diminution de la douleur chez les patients atteints d'arthrose de la main.[19]

Au cours de l'arthrose, l'installation d'un processus inflammatoire concomitant à la production d'enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire (e.g., MMPs, ADAMTS) a permis de suggérer que les produits de dégradation de la matrice

cartilagineuse jouaient un rôle important dans l'entretien de la réaction inflammatoire. Il est notamment bien démontré aujourd'hui que les fragments de collagène[20] mais aussi de fibronectine [21] peuvent contribuer à entretenir la synovite associée à l'arthrose par stimulation directe des cellules synoviales. Ces données font de ces fragments des cibles potentielles intéressantes pour le développement de molécules anti-inflammatoires. Parallèlement à ces fragments de matrice, certains cristaux contenant du calcium (pyrophosphate de calcium dihydraté ou phosphate de calcium basique) sont aujourd'hui considérés comme des éléments importants de la pathogenèse de l'arthrose.[22] Il est notamment démontré que ces cristaux calciques peuvent stimuler directement les chondrocytes et les synoviocytes, et ainsi contribuer à la dégradation de la matrice et à l'entretien de l'inflammation.[23] À côté de ces cristaux calciques, les cristaux d'urate sont également aujourd'hui discutés comme pouvant avoir un rôle dans la pathogenèse de l'arthrose.[24] Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à l'effet de ces multiples cristaux devrait permettre dans un avenir proche d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour l'arthrose.

La synovite observée à différents stades de l'arthrose, parfois très précocement avant l'arrivée des dégradations cartilagineuses, présente une composante macrophagique majeure associée à la sévérité de la maladie. Récemment, deux sous-types d'arthrose ont été définis sur la base des caractéristiques des macrophages synoviaux. Ainsi, on distingue premièrement l'arthrose « inflammatoire » au cours de laquelle des macrophages hautement prolifératifs, très semblables à ceux présents dans la synoviale arthritique, infiltrent la membrane synoviale. À l'inverse, des macrophages au phénotype soutenant le remodelage cartilagineux caractérisent l'arthrose dite « classique ».[25] Le ciblage de cytokines pro-inflammatoires exprimées par les macrophages et les chondrocytes, telles que l'IL-36 α , pourrait permettre la réinstauration de l'homéostasie tissulaire, notamment en régulant la signalisation associée au TGFBR2.[26] Le recrutement de cellules immunitaires dans la synoviale arthrosique pourrait être lié à la présence d'une rare population chondrocytaire caractérisée par l'expression des récepteurs de l'IL-1 et du TNF, et de chimiokines attractantes des monocytes/macrophages.[27] Leur ciblage pharmacologique pourrait permettre de limiter les communications intercellulaires délétères responsables de la synovite chronique. Ainsi, une stratification des patients atteints d'arthrose prenant en

compte la diversité histopathologique de la synoviale et des chondrocytes pourrait permettre le développement de nouveaux traitements personnalisés ciblant l'inflammation synoviale.

3.2. FGF18

Les premiers essais du fibroblast growth factor-18 (FGF-18) recombinant (Sprifermine) in vitro et chez la souris ont été très prometteurs, avec pour la première fois une restructuration cartilagineuse très significative.[28] Chez l'homme, l'étude de phase 2 FORWARD a évalué l'efficacité de trois injections intra-articulaires à 1 semaine d'intervalle, répétées tous les 6 mois ou 12 mois. Le résultat clinique à 2 ans est décevant : pas d'amélioration significative de la douleur, fonction, mobilité. En revanche, des gains significatifs en épaisseur cartilagineuse fémoro-tibiale ont été mesurés en IRM, modestes (0,02 à 0,03 mm), mais à comparer à une perte de 0,02 mm dans le groupe contrôle. Le suivi à 3 et 5 ans montre des paramètres cliniques toujours non significatifs, et une diminution de l'épaisseur cartilagineuse significative dans le groupe 100 µg.[29,30] La tolérance globale de ces injections intra-articulaire est bonne, avec parfois une réaction inflammatoire locale (13-23 %), et la présence d'anticorps anti-sprifermine (5-11 %). Il est clair que cet effet structural est une première avancée importante. Toutefois, c'est bien l'efficacité clinique associée qui est attendue à terme.

3.3. Anti-NGF

La neutralisation du NGF (Nerve Growth Factor) par des anticorps monoclonaux permet d'inhiber la nociception transmise par les petites fibres nerveuses de type C. Trois types de produits ont été étudiés dans la gonarthrose et la coxarthrose (Tanézumab, Fulranumab, Fasinumab) avec des résultats spectaculaires sur la douleur, mais grevés d'arthroses destructrices rapides.[31] Avec une forme sous-cutanée moins dosée, l'efficacité est moindre mais reste significative sur la douleur et la fonction.[32] Il persiste cependant, 2 à 3 % d'arthroses destructrices rapides (2 à 3 %). Une étude toute récente a étudié un « dose-ranging » de 2 perfusions mensuelles chez 74 patients.[33] A 16 semaines, l'efficacité sur la douleur à la marche est significative, maximale à 2 semaines pour les plus faibles doses (douleur -30 %) et à 4-6 semaines pour les posologies plus importantes (douleur -40 à 50 %). Les effets secondaires sont doses-dépendants :

céphalées (7-11 %), infections respiratoires hautes (3-9 %), arthralgies (1-9 %), douleurs des extrémités (1-12 %), œdèmes (0-11 %), paresthésies / hypoesthésies (1-8 %). La place de ce type de traitement reste à débattre, compte tenu d'une balance bénéfices/risques qui reste à étayer sur de plus longues durées.

3.4. Autophagie/Sénescence

Le développement de l'arthrose étant étroitement liée au vieillissement, des mécanismes déjà connus pour être perturbés avec l'âge ont été récemment identifiés dans l'arthrose. Parmi ces mécanismes, l'autophagie et la sénescence sont toutes deux impliquées dans le vieillissement et l'arthrose, l'autophagie étant diminuée alors que la sénescence est augmentée. Lorsque l'autophagie est réprimée, comme dans les chondrocytes arthrosiques, le développement de l'arthrose est favorisé.[34] Le rétablissement de l'autophagie grâce à des composés comme la spermidine ou la rapamycine améliore l'arthrose.[35] A l'inverse, l'élimination des cellules sénescents au cours de l'arthrose permet de diminuer sa gravité.[36]. Cette dernière découverte a conduit au développement de composés sénolytiques capables d'inhiber les mécanismes de survie des cellules sénescents permettant ainsi leur élimination par apoptose. Parmi les composés sénolytiques, l'UBX0101, utilisé dans l'étude préclinique cité précédemment,[36] a fait l'objet d'études cliniques de phases I et II (NCT03513016, NCT04229225, NCT04129944 et NCT04349956). Cependant, malgré des résultats encourageants sur la diminution de la douleur dans le score de WOMAC-A lors de l'étude de phase I (NCT 03513016),[37] l'essai clinique de phase II (NCT04129944) a échoué à montrer la supériorité d'une seule injection d'UBX0101 (0,5 mg, 2 mg et 4 mg) par rapport au placebo.

Les liens forts existant entre l'autophagie, la sénescence, le vieillissement et l'arthrose, suggèrent également que des molécules ou agents pharmacologiques antiviellissement (e.g., klotho, GDF11) pourraient constituer des pistes thérapeutiques d'intérêt dans l'arthrose.

3.5. Epigénétique

Plusieurs régulateurs épigénétiques semblent impliqués dans la pathogénie de l'arthrose. L'épigénétique étudie les changements d'expressions de gènes ou phénotypes

qui interviennent sans modifications de la séquence d'ADN. Les principaux mécanismes de régulation épigénétique impliquent des modifications chimiques de l'ADN (méthylations et hydroxyméthylations des dinucléotides cytosine-guanine), des modifications post-traductionnelles des histones (acétylation, méthylation, phosphorylation, ubiquitination, sumoylation, ADP-ribosylation, désamination et isomérisation de la proline) et des ARN régulateurs non-codants (Lnc RNA, siRNA, miRNA). Le profilage épigénétique des chondrocytes articulaires a ainsi révélé l'existence d'une séquence activatrice présente chez des milliards de personnes possédant le locus à risque (GDF5-UQCC1), qui influe sur la forme des genoux et l'arthrose. Ces modifications épigénétiques peuvent entraîner des suppressions d'expression de gènes protecteurs de l'arthrose comme PPAR γ . [38] Les régulateurs épigénétiques eux-mêmes peuvent être perturbés dans l'arthrose. Ainsi, une surexpression de TET1, responsable du dépôt de cytosines hydroxyméthylées, active de multiples voies de l'arthrose. [39] À l'inverse, le déficit en DOT1L, une méthyltransférase, augmente la sensibilité des souris au développement de l'arthrose. [40] Pour finir, un rôle de la protéine CLOCK dans la stabilisation de l'hétérochromatine, permettant de favoriser la régénération du cartilage et d'atténuer la dégénérescence articulaire liée à l'âge chez les souris, a été souligné récemment. [41] L'ensemble de ces travaux, montre l'importance des régulations épigénétiques dans l'arthrose.

3.6. Métabolisme

Les connaissances relatives aux liens entre le métabolisme et l'arthrose se sont encore renforcées ces dernières années. Les chondrocytes arthrosiques présentent en effet des niveaux de cholestérol plus élevés en raison de l'expression du récepteur au cholestérol ROR α augmentant l'absorption du cholestérol, de la régulation des hydroxylases du cholestérol (CH25H et CYP7B1), et de la production accrue de métabolites d'oxystérols. [42] L'inflammation lors de l'arthrose entraîne des changements métaboliques à l'origine de la dégradation des articulations. Elle oriente le métabolisme énergétique des chondrocytes vers la glycolyse et la production de lactate par la lactate déshydrogénase (LDHA) plutôt que vers la phosphorylation oxydative. Ceci génère des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui en entraînant un stress oxydant favorisent le catabolisme cartilagineux. [43] Récemment il a été reporté que ANP32A, qui

est diminué dans le cartilage arthrosique, pouvait, lorsqu'il est surexprimé, protéger du stress oxydant et prévenir ainsi le développement de l'arthrose.[44]

Ces nouvelles cibles thérapeutiques (e.g., klotho, TET1, CLOCK, ROR α , LDHA, ANP32A) impliquées dans les mécanismes pathogéniques de l'arthrose peuvent être modulées *in vivo* par thérapie génique. La thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire entrer, via l'utilisation d'un vecteur (viral ou non viral), des gènes dans les cellules et tissus de l'organisme pour traiter une maladie. Les vecteurs viraux contiennent les virus à ARN (rétrovirus et lentivirus) et à ADN (adénovirus et les virus adéno-associés (AAV)). Les virus à ARN présentent l'avantage/désavantage de s'intégrer dans la séquence d'ADN, ce qui d'une part leur permet une expression à long terme du transgène, mais d'autre part peut entraîner des effets secondaires graves tel que l'activation d'oncogènes. Les lentivirus, maintenant également disponibles sous formes non intégratives, sont les seuls virus à ARN capable d'infecter des cellules non prolifératives, ce qui les rend attractifs pour cibler les chondrocytes *in vivo*. Les virus à ADN (adénovirus et AAV) restent quant à eux principalement sous forme épisomale et sont donc plus sûrs. Ils ont ainsi pu être utilisés dans deux essais cliniques en cours (NCT02727764 et NCT02790723). Cependant, l'immunogénicité des vecteurs adénovirus et la préexistence d'une immunité humorale pour certains sérotypes d'AAV peuvent représenter une limite à leur utilisation. Les vecteurs non viraux (organiques ou non organiques) quant à eux ne sont pas limités par une immunité préexistante et sont plus faciles à produire en grande quantité. Cependant, leur efficacité de transduction *in vivo* reste modeste par rapport aux vecteurs viraux. Les vecteurs non viraux organiques sont couramment utilisés pour les modifications cellulaires *ex vivo*.

Deux stratégies de thérapie génique sont en cours de développement préclinique et clinique dans l'arthrose. La première (NCT03383471) est une thérapie génique *ex vivo* qui consiste en la modification et l'amplification des cellules *in vitro*, puis leur injection IA. Cette stratégie *ex vivo* a été choisie par Invossa™ pour surexprimer un facteur de croissance, le TGF- β 1, dans des chondrocytes allogéniques irradiés puis mélangés à des chondrocytes non modifiés avant injection IA.[45] La seconde approche est celle plus classique de thérapie génique *in vivo* via l'injection locale ou systémique de vecteurs viraux contenant le transgène d'intérêt. En général, les transgènes utilisés pour la thérapie génique de l'arthrose ciblent la réduction de l'inflammation (e.g., IL-1Ra ou

TNFR soluble),[46], l'inhibition de la destruction de la matrice cartilagineuse (TIMP) ou l'activation de la synthèse de matrice (e.g., TGF- β , IGF-1, PRG4, SOX9).[47] Parmi les potentiels transgènes d'une thérapie génique anti-arthrose, nous retrouvons les cibles épigénétiques décrites précédemment. Ainsi la surexpression de CLOCK via des vecteurs lentiviraux peut favoriser la régénération du cartilage et atténuer la dégénérescence articulaire liée à l'âge chez les souris.[41] Les molécules antiviellissement, comme la protéine klotho en thérapie génique combinée avec TGF β R2, préviennent la progression de l'arthrose en réduisant la réponse immunitaire et en favorisant l'homéostasie cartilagineuse.[48] La thérapie génique pourrait ainsi devenir une stratégie de choix pour la régulation de l'expression intra-articulaire des nouvelles cibles thérapeutiques de l'arthrose.

4. Bio-impression 3D de mini-articulations : les modèles du futur ?

Alors qu'aucun traitement ne permet à ce jour de stopper le développement de l'arthrose, de nouvelles techniques d'ingénierie tissulaire voient le jour pour mieux comprendre cette pathologie et y remédier de manière innovante. Parmi ces techniques, la bio-impression 3D, qui consiste en l'impression en trois dimensions d'objets contenant du matériel biologique (i.e., cellules, protéines), promet la fabrication sans précédent de tissus biologiques à façon.[49] Au cours de ces vingt dernières années, différents outils de bio-impression (e.g., extrusion, jet d'encre, assistée par laser) ont été mis au point et sont aujourd'hui commercialisés.[50] Ils ont pour caractéristique commune de permettre l'organisation dans l'espace de différents types de cellules, de matériaux et de facteurs biologiques, pour mimer au mieux l'architecture du vivant. La haute résolution, l'automatisation, la reproductibilité, ou encore la conversion aisée de résultats d'imagerie médicale en modèles 3D, sont autant d'avantages de la bio-impression pour avancer vers de nouvelles solutions thérapeutiques. La bio-impression de tissus implantables, possiblement personnalisés, est ainsi à l'étude pour le traitement de nombreuses maladies.[51] Dans le cadre de l'arthrose, le recours à des implants bio-imprimés nécessitant de lourdes opérations chirurgicales, elles-mêmes accompagnées de risques secondaires, ne semble pas appropriée. Cependant, la bio-impression nous

permet d'envisager la mise au point de nouveaux modèles *in vitro* pour la compréhension des mécanismes biologiques, le criblage d'agents thérapeutiques, et la réduction du nombre d'expérimentations animales.

A ce jour, peu de travaux ont été dédiés à la bio-impression de tissus cartilagineux et d'unités ostéochondrales.[52] Idéalement, il s'agit de parvenir à reproduire l'architecture et l'ensemble des interactions qui régissent le développement de l'arthrose au sein d'une articulation. Recréer les différentes couches du cartilage nécessite l'organisation spatiale de chondrocytes aux phénotypes différents, la mise au point de gradients de composants de la matrice extracellulaire, ou encore l'orientation de fibres dans l'espace. À ce cartilage bio-imprimé doivent être associées des structures de cartilage calcifié, d'os sous-chondral ou encore de membrane synoviale, aux compositions et architectures spécifiques, participant à la grande complexité structurale de l'articulation. Au-delà de la forme et de l'architecture interne du tissu, le défi réside dans la reproduction de ses propriétés biomécaniques et fonctions biologiques. Pour donner aux unités ostéochondrales imprimées la résistance mécanique du tissu ostéochondral natif, tout en reproduisant son architecture, les chercheurs ont jusqu'alors eu recours à l'impression de fibres de matériaux thermoplastiques rigides combinée à l'extrusion de matériaux viscoélastiques.[53–55] Ces architectures contrôlées, parfois cultivées en conditions dynamiques pour mimer la charge articulaire, permettent également de guider localement la différenciation de cellules-souches pour obtenir les phénotypes cellulaires souhaités.[56]

Un important travail d'optimisation et de validation des matériaux, des méthodes d'impression, et des architectures, reste à venir ; mais le développement de modèles de tissus articulaires bio-imprimés pourrait offrir de nouvelles plateformes pour l'étude des interactions complexes entre membrane synoviale, os sous-chondral et cartilage. Combinés à de nouvelles technologies (e.g., puce microfluidique, analyse à haut débit), ces modèles offrent la perspective de nouvelles découvertes pour le traitement de l'arthrose, en utilisant notamment des cellules de patients pour des modèles de tissus arthrosiques personnalisés.

5. Conclusion

Malgré une recherche florissante, les améliorations de notre compréhension de l'arthrose n'ont toujours pas débouché sur de nouveaux traitements étiologiques. Il est à présent évident que l'arthrose est une maladie ayant de multiples facettes et qui présente plusieurs endotypes liés à des étiopathogénies particulières (post-traumatique, métabolique, liée à l'âge, etc.). L'existence de plusieurs types d'arthrose permet aujourd'hui d'envisager le recours à une médecine plus personnalisée, basée sur l'identification de cibles thérapeutiques spécifiques. La récente découverte de nouvelles cibles thérapeutiques, et le développement de modèles innovants, devraient permettre une accélération de la recherche et du développement de traitements efficaces et personnalisés de l'arthrose.

Remerciements :

Les auteurs remercient l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) pour le financement des projets JCJC KLOTHOA (ANR-18-CE14-0024-01 ; CV) et PRC PPAROA (ANR-18-CE18-0010-01 ; JG). Ils remercient également la Foundation for Research in Rheumatology pour le financement du projet FOREUM-EULAR SEN-OA (CV), l'INSERM pour le financement du programme transversal AGEMED 2.0 (JG), la région pays de la Loire RFI BIOREGATE pour le financement des projets GENOA (CV) et MONOMER (CLV), l'Agence de la Biomédecine (18GREFFE012 ; JG), la Fondation de l'Avenir pour la Recherche Médicale Appliquée (AP-RM-18-005 ; CLV) et la Société Française de Rhumatologie (SFR 4015 ; CV et SFR 3637 ; JG). Enfin, les auteurs tiennent à remercier particulièrement la Fondation pour la Recherche Médicale (ARF201809007012 ; VD) et le programme Nantes Excellence Trajectory (NExT Junior Talent 2018 ; VD) pour leurs soutiens financiers. Les illustrations ont été réalisées à l'aide de la banque d'images « Servier Medical Art ».

Déclaration d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):819–28.
- [2] Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol*. 2014;32(3):252–60.
- [3] Song Y, Zhang J, Xu H, et al. Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Transl*. 2020;24:121–30.
- [4] Ha C-W, Park Y-B, Kim SH, et al. Intra-articular Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Clinical Outcomes and Evidence of Cartilage Repair. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc North Am Int Arthrosc Assoc*. 2019;35(1):277-288.e2.
- [5] Toupet K, Maumus M, Peyrafitte JA, et al. Long-term detection of human adipose-derived mesenchymal stem cells after intraarticular injection in SCID mice. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1786–94.
- [6] McLeod CM, Mauck RL. On the origin and impact of mesenchymal stem cell heterogeneity: new insights and emerging tools for single cell analysis. *Eur Cell Mater*. 2017;34:217–31.
- [7] Luz-Crawford P, Ipseiz N, Espinosa-Carrasco G, et al. PPAR β/δ directs the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2166–74.
- [8] Contreras-Lopez R, Elizondo-Vega R, Paredes MJ, et al. HIF1 α -dependent metabolic reprogramming governs mesenchymal stem/stromal cell immunoregulatory functions. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2020;34(6):8250–64.
- [9] Vinatier C, Domínguez E, Guicheux J, et al. Role of the Inflammation-Autophagy-Senescence Integrative Network in Osteoarthritis. *Front Physiol*. 2018;9:706.
- [10] Lopes M, Abraham B, Veiga F, et al. Preparation methods and applications behind alginate-based particles. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(6):769–82.
- [11] Leijts MJC, Villafuertes E, Haack JC, et al. Encapsulation of allogeneic mesenchymal stem cells in alginate extends local presence and therapeutic function. *Eur Cells Mater*. 2017;33:43–58.
- [12] Hached F, Vinatier C, Le Visage C, et al. Biomaterial-assisted cell therapy in osteoarthritis: From mesenchymal stem cells to cell encapsulation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(5):730–45.
- [13] Xing D, Liu W, Wang B, et al. Intra-articular Injection of Cell-laden 3D Microcryogels Empower Low-dose Cell Therapy for Osteoarthritis in a Rat Model. *Cell Transplant*. 2020;29:1–12.
- [14] Alcaraz MJ, Compañ A, Guillén MI. Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stem Cells as Novel Treatments for Musculoskeletal Diseases. *Cells*. 2019;9(1):98.
- [15] Piffoux M, Nicolás-Boluda A, Mulens-Arias V, et al. Extracellular vesicles for personalized medicine: The input of physically triggered production, loading and theranostic properties. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;138:247–58.
- [16] Chevalier X, Eymard F. Anti-IL-1 for the treatment of OA: dead or alive? *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):191–2.
- [17] Kloppenburg M, Ramonda R, Bobacz K, et al. Etanercept in patients with

- inflammatory hand osteoarthritis (EHOA): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1757–64.
- [18] Latourte A, Cherifi C, Maillet J, et al. Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:748–55.
 - [19] Richette P, Latourte A, Sellam J, et al. (Ethic)Efficacy of tocilizumab in patients with hand osteoarthritis: double blind, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;218547.
 - [20] Lambert C, Borderie D, Dubuc J-E, et al. Type II collagen peptide Coll2-1 is an actor of synovitis. *Osteoarthr Cartil.* 2019;27(11):1680–91.
 - [21] Kragstrup TW, Sohn DH, Lepus CM, et al. Fibroblast-like synovial cell production of extra domain A fibronectin associates with inflammation in osteoarthritis. *BMC Rheumatol.* 2019;3(1):46.
 - [22] Ea H-K, Nguyen C, Bazin D, et al. Articular cartilage calcification in osteoarthritis: Insights into crystal-induced stress. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):10–8.
 - [23] Stack J, McCarthy G. Basic calcium phosphate crystals and osteoarthritis pathogenesis: novel pathways and potential targets. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(2):122–6.
 - [24] Neogi T, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Urate and osteoarthritis: Evidence for a reciprocal relationship. *Jt Bone Spine.* 2019;86(5):576–82.
 - [25] Wood MJ, Leckenby A, Reynolds G, et al. Macrophage proliferation distinguishes 2 subgroups of knee osteoarthritis patients. *JCI insight.* 2019;4(2):e125325.
 - [26] Li T, Chubinskaya S, Esposito A, et al. TGF- β type 2 receptor-mediated modulation of the IL-36 family can be therapeutically targeted in osteoarthritis. *Sci Transl Med.* 2019;11(491):eaan2585.
 - [27] Grandi FC, Baskar R, Smeriglio P, et al. Single-cell mass cytometry reveals cross-talk between inflammation-dampening and inflammation-amplifying cells in osteoarthritic cartilage. *Sci Adv.* 2020;6(11):eaay5352.
 - [28] Lohmander LS, Hellot S, Dreher D, et al. Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(7):1820–31.
 - [29] Hochberg MC, Guermazi A, Guehring H, et al. Effect of Intra-Articular Sprifermin vs Placebo on Femorotibial Joint Cartilage Thickness in Patients With Osteoarthritis: The FORWARD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(14):1360–70.
 - [30] Eckstein F, Hochberg M, Kraines J, et al. Long-term efficacy and safety of intra-articular sprifermin in patients with knee osteoarthritis: results from the 5-year forward study. *Osteoarthr Cartil.* 2020;28:S77–8.
 - [31] Schnitzer TJ, Easton R, Pang S, et al. Effect of Tanezumab on Joint Pain, Physical Function, and Patient Global Assessment of Osteoarthritis Among Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(1):37–48.
 - [32] Berenbaum F, Blanco FJ, Guermazi A, et al. Subcutaneous tanezumab for osteoarthritis of the hip or knee: efficacy and safety results from a 24-week randomised phase III study with a 24-week follow-up period. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):800–10.
 - [33] Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the Treatment of Pain from Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med.* 2010;363(16):1521–31.
 - [34] Li H, Li Z, Pi Y, et al. MicroRNA-375 exacerbates knee osteoarthritis through repressing chondrocyte autophagy by targeting ATG2B. *Aging.* 2020;12(8):7248–61.

- [35] Bao J, Chen Z, Xu L, et al. Rapamycin protects chondrocytes against IL-18-induced apoptosis and ameliorates rat osteoarthritis. *Aging*. 2020;12(6):5152–67.
- [36] Jeon OH, Kim C, Laberge R-M, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med*. 2017;23(6):775–81.
- [37] Hsu B, Visich J, Genovese M, Walter K, An M, Laberge R DJ. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Clinical Outcomes Following Single-Dose IA Administration of UB0101, a Senolytic MDM2/p53 Interaction Inhibitor, in Patients with Knee OA. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71 (suppl 10).
- [38] Zhu X, Chen F, Lu K, et al. PPAR γ preservation via promoter demethylation alleviates osteoarthritis in mice. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1420–9.
- [39] Smeriglio P, Grandi FC, Davala S, et al. Inhibition of TET1 prevents the development of osteoarthritis and reveals the 5hmC landscape that orchestrates pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2020;12(539):eaax2332.
- [40] Monteagudo S, Cornelis FMF, Aznar-Lopez C, et al. DOT1L safeguards cartilage homeostasis and protects against osteoarthritis. *Nat Commun*. 2017;8:15889.
- [41] Liang C, Liu Z, Song M, et al. Stabilization of heterochromatin by CLOCK promotes stem cell rejuvenation and cartilage regeneration. *Cell Res*. 2020.
- [42] Choi W-S, Lee G, Song W-H, et al. The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis. *Nature*. 2019;566(7743):254–8.
- [43] Arra M, Swarnkar G, Ke K, et al. LDHA-mediated ROS generation in chondrocytes is a potential therapeutic target for osteoarthritis. *Nat Commun*. 2020;11(1):3427.
- [44] Cornelis FMF, Monteagudo S, Guns L-AKA, et al. ANP32A regulates ATM expression and prevents oxidative stress in cartilage, brain, and bone. *Sci Transl Med*. 2018;10(458):eaar8426.
- [45] Cherian JJ, Parvizi J, Bramlet D, et al. Preliminary results of a phase II randomized study to determine the efficacy and safety of genetically engineered allogeneic human chondrocytes expressing TGF- β 1 in patients with grade 3 chronic degenerative joint disease of the knee. *Osteoarthr Cartil*. 2015;23(12):2109–18.
- [46] Nixon AJ, Grol MW, Lang HM, et al. Disease-Modifying Osteoarthritis Treatment With Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Therapy in Small and Large Animal Models. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1757–68.
- [47] Stone A, Grol MW, Ruan MZC, et al. Combinatorial Prg4 and Il-1ra Gene Therapy Protects Against Hyperalgesia and Cartilage Degeneration in Post-Traumatic Osteoarthritis. *Hum Gene Ther*. 2019;30(2):225–35.
- [48] Martinez-Redondo P, Guillen-Guillen I, Davidsohn N, et al. α KLOTHO and sTGF β R2 treatment counteract the osteoarthritic phenotype developed in a rat model. *Protein & cell*. 2020; 11(3):219–26.
- [49] Sun W, Starly B, Daly AC, et al. The bioprinting roadmap. *Biofabrication*. 2020;12(2):022002.
- [50] Blaeser A, Duarte Campos DF, Fischer H. 3D bioprinting of cell-laden hydrogels for advanced tissue engineering. *Curr Opin Biomed Eng*. 2017;2:58–66.
- [51] Kang H-W, Lee SJ, Ko IK, et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):312–9.
- [52] Mouser VHM, Levato R, Bonassar LJ, et al. Three-Dimensional Bioprinting and Its Potential in the Field of Articular Cartilage Regeneration. *Cartilage*. 2017;8(4):327–40.
- [53] Rathan S, Dejob L, Schipani R, et al. Fiber Reinforced Cartilage ECM Functionalized Bioinks for Functional Cartilage Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater*.

- 2019;8(7):e1801501.
- [54] Shim J-H, Jang K-M, Hahn SK, et al. Three-dimensional bioprinting of multilayered constructs containing human mesenchymal stromal cells for osteochondral tissue regeneration in the rabbit knee joint. *Biofabrication*. 2016;8(1):14102.
 - [55] Kilian D, Ahlfeld T, Akkineni AR, et al. 3D Bioprinting of osteochondral tissue substitutes – in vitro-chondrogenesis in multi-layered mineralized constructs. *Sci Rep*. 2020;10(1):8277.
 - [56] Daly AC, Kelly DJ. Biofabrication of spatially organised tissues by directing the growth of cellular spheroids within 3D printed polymeric microchambers. *Biomaterials*. 2019;197:194–206.

Figure 1. Stratégies d'avenir pour l'identification de cibles thérapeutiques, la modélisation et le traitement de l'arthrose.

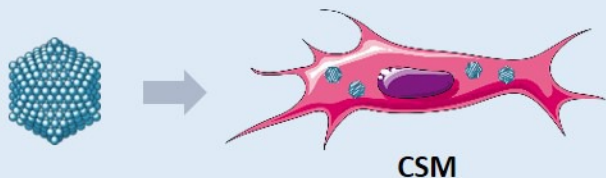
Thérapie génique

I. Directe



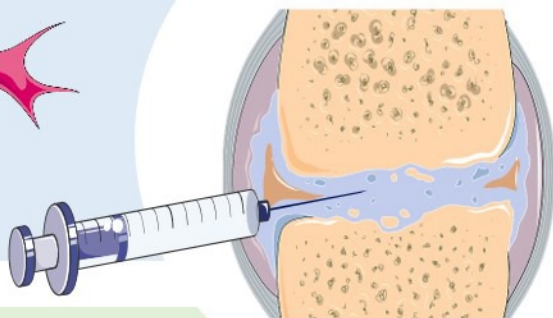
Vecteurs viraux

II. Indirecte



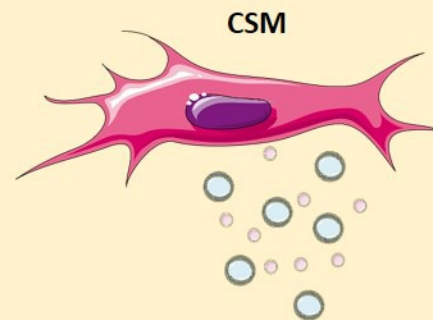
CSM

Articulation arthrosique



Thérapie cellulaire

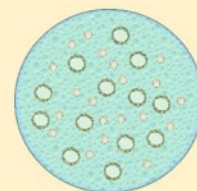
I. Encapsulation de CSM



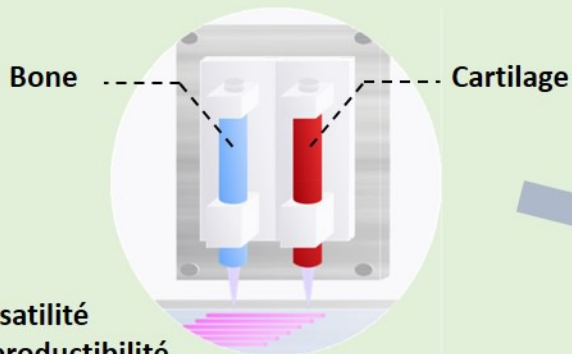
CSM

Vésicules

II. Encapsulation de vésicules



I. Bio-impression



- Versatilité
- Reproductibilité
- Haute résolution

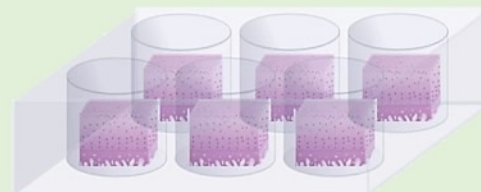
Modélisation in vitro

II. Unité ostéochondrale



- Organisation spatiale
- Propriétés mécaniques
- Fonctions biologiques

III. Techniques de criblage



- Médecine personnalisée
- Criblage de principes actifs
- Identification de cibles thérapeutiques