



HAL
open science

Inflammation intestinale rhumatoïde: effets du Resveratrol dans l'arthrose

Sara Tilikete

► **To cite this version:**

Sara Tilikete. Inflammation intestinale rhumatoïde: effets du Resveratrol dans l'arthrose. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01513639

HAL Id: dumas-01513639

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01513639>

Submitted on 5 May 2017

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 18 Avril 2017

par

Mlle TILIKETE Sara

Née le 19 Août 1989 à Clamart (92)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**INFLAMMATION INTESTINALE RHUMATOIDE :
EFFETS DU RESVERATROL DANS L'ARTHROSE**

JURY :

Président : Pr. Philippe CHARPIOT

Directrice de thèse: Dr. Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI

Membre extérieur : Dr. Isabelle SELBMANN

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »



Remerciements

Je tiens à remercier l'ensemble des enseignants de la faculté de Pharmacie d'Aix-Marseille, pour la qualité de leurs enseignements qui m'a permis d'atteindre le doctorat en pharmacie.

Je tiens particulièrement à adresser toute ma gratitude et ma reconnaissance à ma directrice de thèse Dr. Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI pour avoir consacré du temps et une disponibilité très appréciable à la réalisation de ce travail, ainsi que Dr. Eric SEREE pour sa précieuse aide qui m'a permis de progresser dans la réalisation de ce mémoire.

Je voudrais également remercier Pr. Philippe CHARPIOT d'avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse, ainsi que Dr. Isabelle SELBMANN pour m'avoir accueillie en stage de 6^{ème} année.

Je dédie cette thèse à ma famille en particulier ma grande famille d'Alger, mes amies Amina et Amel qui m'ont accompagnée durant mes études et dont je n'oublierai jamais la gentillesse.

2.4 Conséquences et mécanismes aboutissant au développement de l'arthrose	20
2.4.1 L'arthrose	20
2.4.1.1 Définition	20
2.4.1.2 Epidémiologie générale et poids socio-économique	21
2.4.1.3 Physiopathologie générale	23
2.4.1.3.1 L'articulation mobile normale et l'articulation arthrosique	23
2.4.1.3.1.1 Caractéristiques du cartilage normal	23
i) Les chondrocytes	24
ii) La matrice extracellulaire	24
2.4.1.3.1.2 Caractéristiques du cartilage arthrosique	25
A. Pathogénèse : l'inflammation de bas grade, un nouveau concept dans la définition de l'arthrose	25
B. L'angiogenèse et les tentatives de réparation du cartilage	27
i) Les acteurs de la phase anabolique	28
a. Les facteurs de croissance de la famille du Transforming Growth Factor et l'importance de ALK5	28
b. L'Insulin Growth Factor – 1	30
c. Les cytokines chondroprotectrices et anti-inflammatoires	30
ii) Les acteurs de la phase catabolique	30
a. Les enzymes protéolytiques	30
b. Les cytokines pro-inflammatoires	30
c. Le Transforming Growth Factor β	31
d. Le monoxyde d'azote	31
2.4.1.4 Physiopathologie et facteurs de risques liés à l'hyperperméabilité intestinale	32
2.4.1.4.1 L'arthrose d'origine métabolique	32
2.4.1.4.1.1 L'obésité	32
i) Epidémiologie croisée obésité/ arthrose	32
ii) Pathogénèse	32
iii) Physiopathologie de l'arthrose	36
2.4.1.4.1.2 Le diabète de type 2	37
i) Epidémiologie croisée diabète 2/arthrose	37
ii) Pathogénèse	38
iii) Physiopathologie de l'arthrose	39
2.4.1.4.2 L'arthrose d'origine infectieuse et auto-immune	41
i) L'endotoxinose, un autre type d'inflammation de bas grade	41
ii) Les maladies auto-immunes	43
a. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	43
b. La polyarthrite rhumatoïde	44
c. La théorie des complexes immuns circulants dans la maladie cœliaque	48
2.4.1.5 Les autres facteurs de risque	50
2.4.1.5.1 Les facteurs systémiques	50
i) L'âge	50

ii) Sexe et hormones	50
iii) L'ethnicité	50
iv) La génétique	51
v) Les anomalies congénitales ou de développement ..	51
vi) Le régime alimentaire	51
2.4.1.5.2 Les facteurs locaux	52
i) Le surpoids et l'obésité	52
ii) Les blessures chirurgicales	52
iii) Le surmenage professionnel	52
vi) Les activités physiques et sportives	52
v) Les facteurs mécaniques	52
vi) L'alignement	53
vii) L'instabilité articulaire : la laxité	53
viii) Arthrose et osteoporose : quel lien ?	53
2.4.1.6 Diagnostic clinique et radiologique	53
2.3.1.6.1 Les critères radiographiques	53
2.3.1.6.2 Les critères cliniques	54

Partie II :

Prise en charge actuelle de l'arthrose :

Place du Resveratrol

1. La prise en charge non médicamenteuse	55
1.1 L'éducation du patient et les règles hygiéno-diététiques	55
1.2 L'aide à l'économie articulaire : le matériel médical et orthopédique	56
1.3 La physiothérapie	56
2. La prise en charge médicamenteuse et leur efficacité dans l'arthrose	56
2.1 Les traitements par voie générale	56
2.1.1 Le Paracétamol	56
2.1.2 Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens	57
2.1.3 Les Anti-Arthrosiques d'Action Lente	58
2.1.3.1 La Diacérhéine	58
2.1.3.2 Les Insaponifiables d'Avocat et de Soja	58
2.1.3.3 La Glucosamine	59
2.1.3.4 Le Sulfate de chondroïtine	60
2.2 Les traitements par voie locale	60
2.2.1 Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens per cutanés	60
2.2.2 Les infiltrations de corticoïdes ou Anti-Inflammatoires Stéroïdiens	61
2.2.3 La viscosupplémentation	61
2.2.4 Le lavage articulaire	62

2.3 Les nouvelles perspectives de traitement	62
2.3.1 Les biothérapies	62
2.3.1.1 Blocage de l'Il-1 β	62
2.3.1.2 Blocage du TNF- α	62
2.3.1.3 La thérapie génique	63
2.3.2 Les Plasmas Riches en Plaquettes	63
2.3.3 Le MicroARN-210	64
3. Le Resveratrol	64
3.1 Introduction : pourquoi le Resveratrol ?	64
3.2 Origines et histoire	65
3.3 Pharmacocinétique	65
3.3.1 Absorption et biodisponibilité	65
3.3.2 Métabolisme et élimination	66
3.4 Effets pharmacologiques dans la prévention et le traitement symptomatique de l'arthrose	67
3.4.1 Améliore l'étanchéité de la barrière épithéliale chez l'animal	67
3.4.1.1 Restaure une normobiose intestinale <i>in vivo</i>	67
3.4.1.2 Réduit l'inflammation intestinale <i>in vivo</i> et augmente l'expression de protéines jonctionnelles <i>in vitro</i>	68
3.4.2 Effet analgésique et anti-inflammatoire	69
3.4.2.1 Le Resveratrol inhibe les voies de signalisation NF κ B et JAK/STAT activées par le LPS <i>in vitro</i> chez la souris	69
3.4.2.2 Le Resveratrol inhibe l'inflammation induite par Il-1 β sur les chondrocytes et les macrophages <i>in vitro</i> chez l'Homme	72
3.4.2.3 Dans l'inflammation induite par un régime HFD chez l'Homme sain et diabétique et chez la souris <i>in vivo</i>	72
3.4.2.4 L'effet analgésique du Resveratrol dans l'arthrose <i>in vivo</i>	73
i) Chez l'animal	73
ii) Chez l'Homme	74
3.4.2.5 Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	74
3.4.2.6 Dans d'autres types de douleur	74
3.4.3 Le Resveratrol prévient l'obésité et l'arthrose consécutive <i>in vivo</i>	75
3.4.3.1 Chez la souris	75
i) Effet du Resveratrol sur le poids corporel et la lipémie	75
ii) Effet du Resveratrol dans la gonarthrose	76
3.4.3.2 Chez l'Homme	78
3.4.4 Action génomique et chondroprotectrice du Resveratrol	78
3.4.4.1 Stimule l'ostéof ormation, la chondrogénèse et la longévité cellulaire par SIRT1	78
i) Etudes <i>in vitro</i> chez l'animal	78
ii) Etudes <i>in vitro</i> chez l'Homme	79
iii) Etudes <i>in vivo</i> chez l'animal	80
iv) Etude <i>in vivo</i> chez l'Homme	81
3.4.4.2 Action chondroprotectrice contre les AGE et les médiateurs inflammatoires ...	81
3.5 Interactions médicamenteuses et contre-indications	84
3.6 Limites	84
4. Le conseil en officine	84
CONCLUSION	86
BIBLIOGRAPHIE.....	88

Introduction

L'hyperperméabilité intestinale ou Leakey Gut Syndrome qui signifie littéralement « Syndrome de l'intestin qui fuit », est un facteur non systématique mais à prendre en considération dans les pathologies multifactorielles puisqu'il constitue la porte d'entrée massive d'antigènes à l'origine de réactions inflammatoires qui induisent dans les meilleurs des cas, de façon aiguë, des troubles digestifs fonctionnels ou encore des réactions immuno-allergiques cutanées (eczéma, mycoses, herpès...), mais lorsque l'inflammation intestinale devient chronique, les médiateurs inflammatoires se propagent vers d'autres organes comme le foie, les muscles, et les tissus adipeux où ils seront à l'origine d'une résistance à l'insuline, pouvant aboutir au développement d'un syndrome métabolique inflammatoire comme le diabète 2 ou l'obésité en l'occurrence, au développement de pathologies auto-immunes en fonction du génome HLA et de maladies extra-digestives dont les articulations sont fréquemment atteintes.

L'intestin grêle représente alors, un réel carrefour pathologique (Figure 1) où nous étudierons les mécanismes par lesquels l'hyperperméabilité intestinale conduit au développement de l'arthrose, qui s'ajoutent en plus des progrès connus récemment dans la définition liée à sa pathogénèse, afin d'optimiser sa prévention puisqu'actuellement cette pathologie ne connaît aucun traitement curatif, et conclure, si le Resveratrol utilisé en médecine naturelle dont les effets innovants sont de plus en plus convoités, serait un bon candidat dans le traitement global des mécanismes pathologiques aboutissant à son développement, comparativement aux traitements médicamenteux actuels qui préservent une vision fragmentée des symptômes.

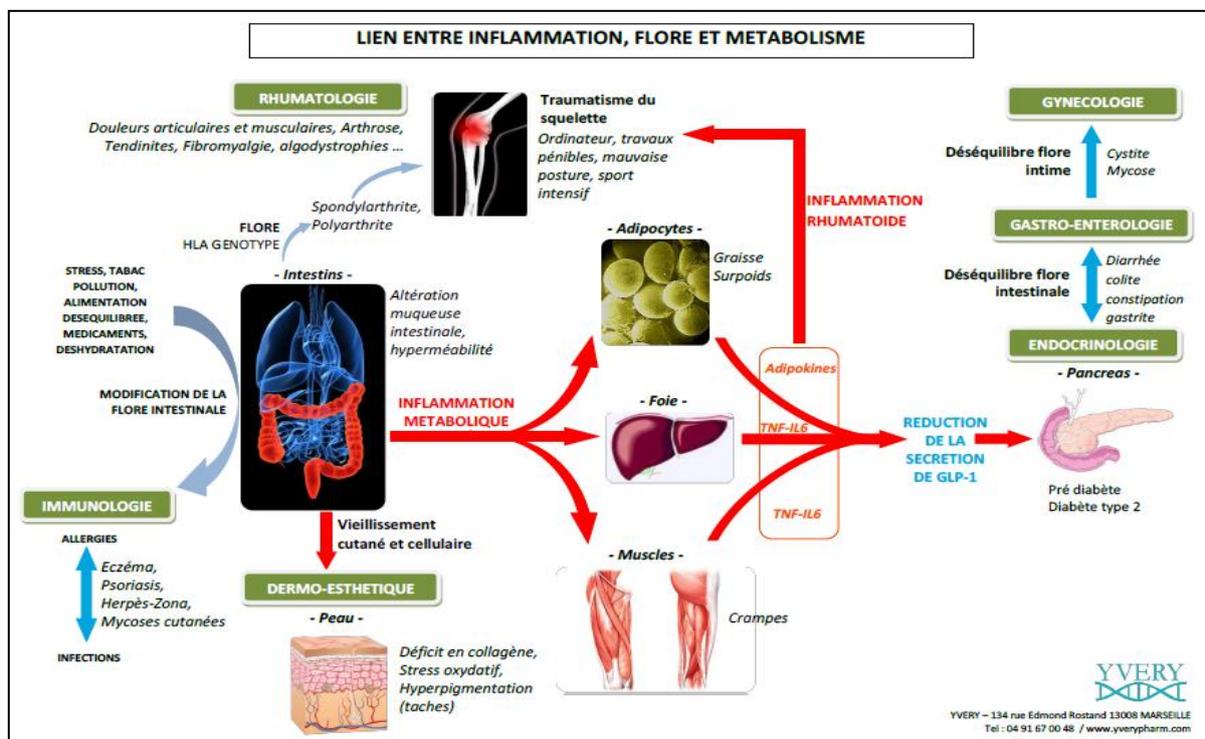


Figure 1 : L'intestin grêle, carrefour des pathologies

Partie I : L'intestin, acteur clé de notre santé

1. L'intestin grêle

1.1 Anatomie, histologie et cytologie

L'intestin grêle ou « petit intestin » est la partie de l'appareil digestif situé entre l'estomac et le côlon (gros intestin), et se compose de trois segments : le duodénum suivi du jéjunum puis de l'iléon (Figure 2) :

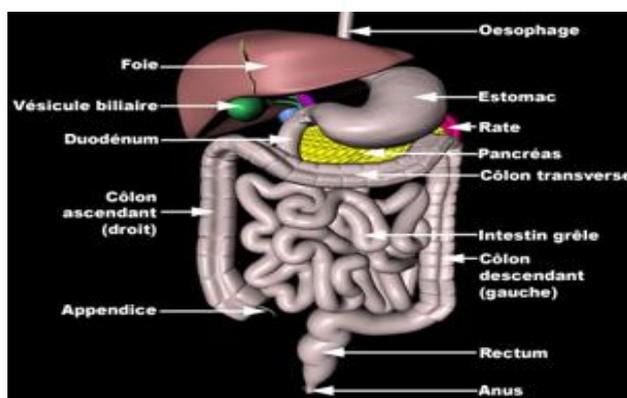


Figure 2 : Représentation anatomique du tube digestif et de ses organes annexes

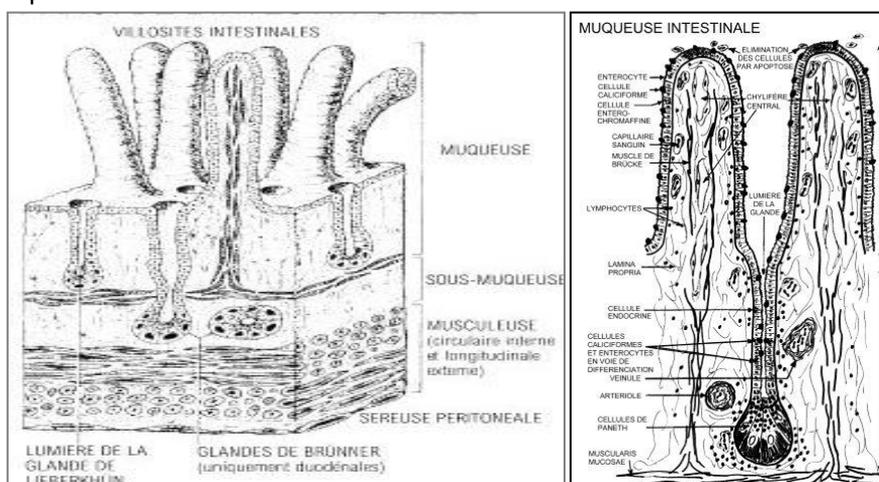
Il peut mesurer de 4 à 6 mètres de long, et 2 cm de diamètre. Il est composé de 4 couches observées à tous les étages du tube digestif (Figure 3) [1] :

La **séreuse** qui représente la paroi externe du tube digestif, est composée d'un tissu conjonctif recouvert d'un mésothélium permettant de diminuer les forces de frottement au cours de la digestion.

La **musculeuse** formée de cellules musculaires lisses dont la contraction permet le malaxage et la propulsion du contenu digestif par péristaltisme.

La **sous-muqueuse** constituée d'une couche épaisse de tissu conjonctif, fournit un soutien mécanique à la muqueuse ainsi que l'innervation et la vascularisation sanguine et lymphatique. Au niveau du duodénum, elle comporte des glandes de Brunner qui sécrètent d'une part, du mucus alcalin permettant de neutraliser les sucs gastriques, et d'autre part, le facteur de croissance épidermique EGF (Epidermal Growth Factor) qui a un rôle réparateur lors d'agression de la muqueuse gastrique.

La **muqueuse**, représente la couche la plus interne de l'intestin grêle, est constituée de l'épithélium et la lamina propria.



Figures 3 et 4 : Coupe schématique de l'épithélium intestinal

L'épithélium, uni stratifié, recouvre la lamina propria et s'invagine dans la profondeur de celle-ci pour former les glandes de Lieberkühn, en continuité avec l'épithélium superficiel qui dessine des expansions digitiformes intraluminales : les villosités intestinales.

Quatre types cellulaires constituent l'épithélium de la muqueuse de recouvrement (Figure 4) :

Les **entérocytes** sont des cellules orientées vers la fonction d'absorption, et sont reliées les unes aux autres par des jonctions serrées latérales assurant l'étanchéité de l'espace intercellulaire formant une barrière, au niveau apical, elles sont constituées d'une bordure en brosse leur conférant la capacité d'absorption. La disposition des entérocytes forment une monocouche, dans laquelle sont incorporées des cellules M formant avec les follicules lymphoïdes, les Plaques de Peyer, ayant un rôle dans l'immunité spécifique.

Les **cellules caliciformes**, élaborent le mucus dont le rôle est de faciliter le glissement des aliments et d'apporter une protection à la muqueuse.

Les **cellules de Paneth** sont regroupées à la base des glandes de Lieberkühn, dont le cytoplasme riche en lysosomes, permet de produire des lysozymes capables de détruire les parois des bactéries. Elles ont donc un rôle protecteur. Les glandes de Lieberkühn sécrètent des enzymes digestives telles que la maltase et la sucrase.

Les **cellules endocrines** sont des cellules à sécrétion hormonale encore appelées APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) impliquées dans la digestion des aliments, comme la cholécystokinine qui a un rôle dans le contrôle de la prise alimentaire et la satiété, dans la contraction de la vésicule biliaire et la contraction des fibres musculaires lisses permettant le transit intestinal. D'autres types de cellules endocrines ont un rôle important dans la production de peptide GIP (Gastric Inhibitory Peptide) permettant la sécrétion du suc gastrique et la libération d'insuline, jouant ainsi un rôle de pancréas secondaire.

1.2 Rôles et fonctions

1.2.1 La digestion des aliments et l'absorption des nutriments

L'intestin grêle constitue la partie du tube digestif où s'achèvent la digestion et l'absorption. Il existe deux types de digestion ;

- La **digestion mécanique** qui a lieu dans la bouche et l'estomac ; les dents fragmentent les aliments en petits morceaux digestibles et l'estomac continue ce travail de fragmentation par brassages jusqu'à réduction des aliments en chyme.
- La **digestion chimique** se déroule tout le long du tube digestif grâce à des enzymes et aux sucs digestifs comme la salive, l'acide chlorhydrique de l'estomac ou la bile provenant du foie. La digestion chimique permet de dissoudre les nutriments et de les diviser en éléments assimilables par l'entérocyte.

L'absorption des nutriments s'effectue par la bordure en brosse formée par les entérocytes, et facilitée par les villosités et micro villosités qui augmentent la surface de contact entre les aliments et l'intestin grêle.

Ainsi, les glucides sont absorbés sous forme de glucides simples, les protéides sous forme d'acides aminés ou de di-peptides, les lipides sont absorbés sous forme d'alcool, d'acides gras ou de mono-ou di-glycérides.

La progression du chyme [2] se fait grâce aux contractions segmentaires et le complexe moteur migrant constituant la principale modalité de motilité lors de la digestion. La segmentation est responsable de la lente progression du chyme le long de l'intestin grêle vers le côlon. Cette direction en aval plutôt qu'en amont est liée au fait que la fréquence des contractions diminue le long de l'intestin ; elle est de 12/min dans le duodénum, et 9/min dans l'iléon terminal.

Une fois la digestion et l'absorption terminée, la segmentation cesse et est remplacée par le complexe migrant moteur qui se caractérise par de faibles contractions péristaltiques permettant d'éliminer les restes d'un repas ou des germes présents sur la muqueuse intestinale. Lors d'un repas suivant, le complexe moteur migrant cesse, et la segmentation reprend. La motiline, hormone sécrétée par les cellules endocrines de l'intestin grêle semble réguler le complexe migrant.

1.2.2 Protection de l'organisme contre les pathogènes

1.2.2.1 Organisation du système non immunitaire

1.2.2.1.1 La barrière épithéliale

La muqueuse intestinale est constituée d'un épithélium stratifié dont la cohésion cellulaire assure une protection mécanique entre le milieu intérieur et le milieu extérieur, sélectivement perméable. Cette caractéristique lui est conférée par des jonctions paracellulaires qui sont représentées par (Figure5) [3] :

- Les protéines intracellulaires ZO (Zonula Occludens), les claudines et occludines, formant les jonctions serrées (TJs)
- Les caténines et les cadhérines représentant les jonctions adhérentes

Elles régulent la perméabilité des barrières en réponse aux stimuli physiologiques et pathologiques.

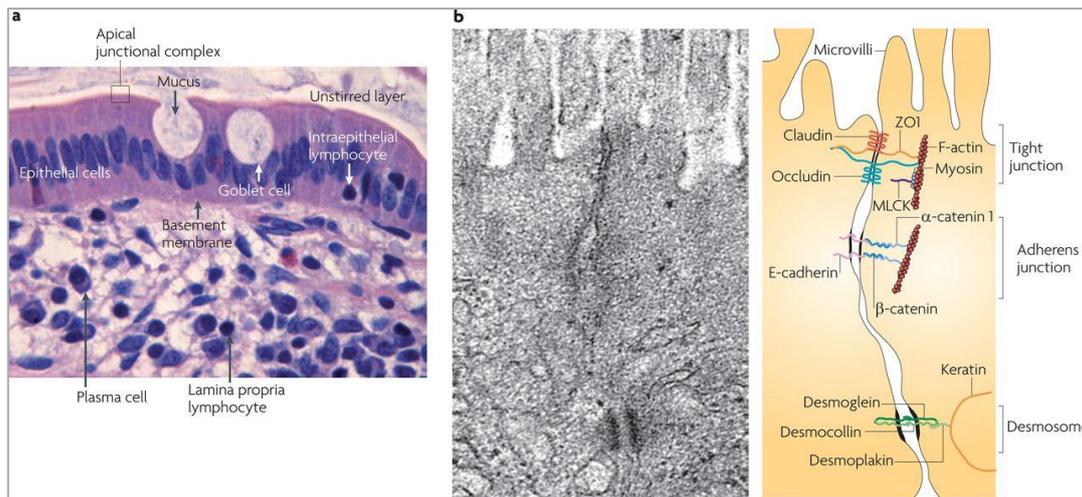


Figure 5 : Représentation microscopique et schématique des jonctions épithéliales

1.2.2.1.2 Le mucus gastrique

Le **mucus gastrique** produit par les cellules caliciformes, de pH alcalin, permet de protéger la muqueuse contre les agressions chimiques en neutralisant les produits acides irritants provenant de la fermentation bactérienne locale et contre l'infection d'agents pathogènes grâce à ses composés antimicrobiens.

1.2.2.1.3 Les enzymes intraluminales

Les **enzymes intraluminales** sont initialement sécrétées par le pancréas sous forme de pro-enzymes inactives, qui acquièrent une activité protéolytique lorsqu'elles sont activées dans la lumière du tube digestif. Elles permettent de dégrader les fractions protéiques antigéniques susceptibles d'induire une réaction anaphylactique, comme pour les protéines du lait par exemple, en l'occurrence, la caséine.

C'est le cas de la trypsine, qui est tout d'abord sécrétée sous forme de trypsinogène inactive, est activée par l'entérokinase présente à la membrane apicale des entérocytes ; l'activation de la trypsine permet en outre, d'activer les autres protéases telles que la chymotrypsine, l'élastase et les carboxypeptidases.

1.2.2.1.4 Le microbiote

La flore physiologique joue un rôle important pour garantir l'intégrité de la barrière intestinale. Certaines souches de bactéries [4] en particulier les bactéries Gram+, comme les Entérocoques, *Escherichia coli*, les Lactobacilles et les Bifidobactéries, sont extrêmement importants pour le microenvironnement dans l'intestin. Ils produisent des bactériocines pour éviter la colonisation de bactéries pathogènes que sont particulièrement les bactéries gram-, et la colonisation de *Candida albicans*.

L'effet de barrière [5] est un effet protecteur du microbiote intestinal non seulement vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes, mais également vis-à-vis des bactéries présentes dans l'intestin en faible quantité potentiellement délétères si leur concentration augmente. Il existe plusieurs mécanismes de l'effet de barrière [6], comme la compétition pour les nutriments et les sites d'adhérences épithéliaux, la production de bactériocine dotée d'activité antibiotique, ou encore la stimulation de la synthèse d'immunoglobulines sécrétoires A (IgAs).

Le microbiote intestinal assure donc une défense mécanique et une défense immunitaire.

1.2.2.2 Organisation du système immunitaire

1.2.2.2.1 L'immunité innée

Les **sites inducteurs** de l'immunité intestinale sont essentiellement représentés par les follicules lymphoïdes isolés et par les plaques de Peyer composées de follicules lymphoïdes et de cellules M, qui sont reliées aux ganglions mésentériques par leur vaisseau lymphoïde afférent [5] (Figure 6).

Les **sites effecteurs** sont représentés par les cellules immunocompétentes de la lamina propria et les cellules de l'épithélium mucosal [1].

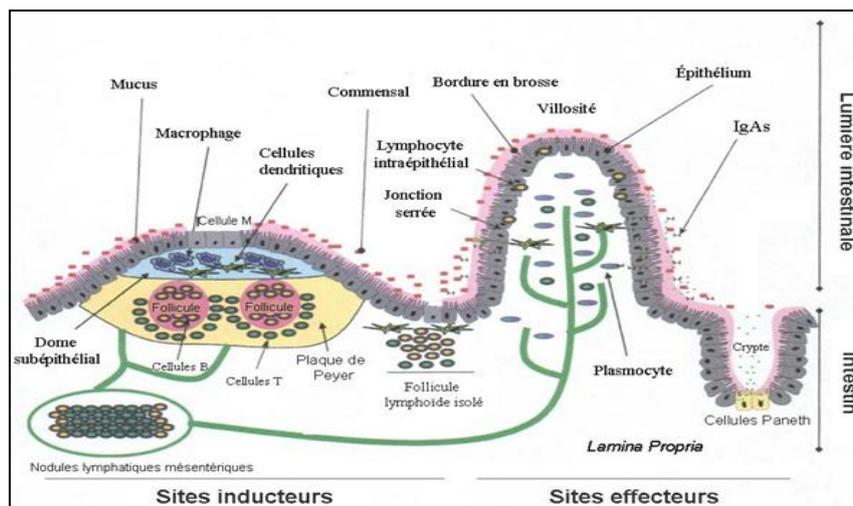


Figure 6 : Les acteurs inducteurs et effecteurs de l'immunité

L'immunité innée débute tout d'abord par la reconnaissance de motifs associés aux pathogènes dénommés PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern), qui peuvent être des lipopolysaccharides (LPS) formant la membrane externe des bactéries gram-, l'ARN double brin des virus et la flagelline des bactéries flagellées.

Ces récepteurs du système immunitaire inné (SII) sont présents sur les cellules présentatrices d'antigène et sur les cellules de l'épithélium dont les cellules M, et sont représentés par les PRR (Pattern Recognition Receptor).

Il existe plusieurs types différents de PRR (Figure 7), tels que les Toll-like receptors (TLR) qui sont les mieux caractérisés présents à la surface des cellules de l'épithélium ou dans les endosomes ; les NOD-like receptors (NLR), les RIG-I-like receptors (RLR) spécialisés dans la reconnaissance des ARN viraux, et les C-type lectin-like receptors (CLR). L'activation des PRR de l'épithélium intestinal induit une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant, en plus de la production de peptides anti-microbiens, à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules M et les cellules épithéliales. Les cellules M ont en plus un rôle informatif et vont déléguer un fragment de peptide microbien aux cellules dendritiques du dôme subépithélial (Figure 6) qui vont attirer par chimiotactisme les autres cellules de l'immunité innée que sont les polynucléaires neutrophiles et les macrophages pour éliminer le pathogène.

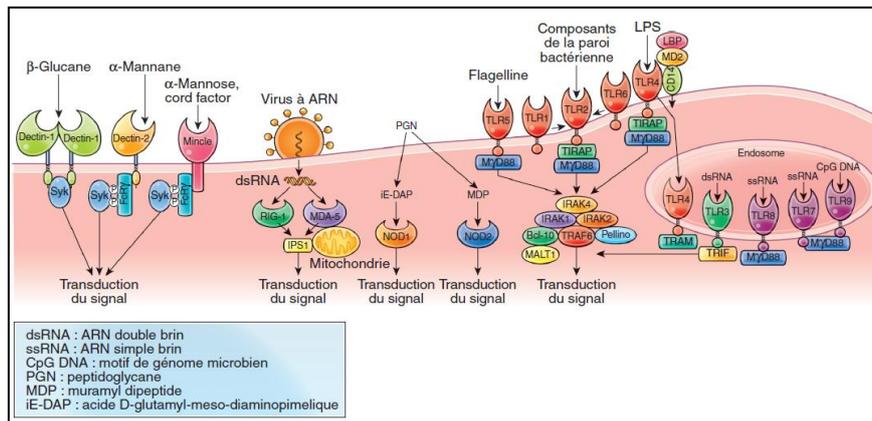


Figure 7: Principaux récepteurs de l'immunité innée

1.2.2.2.2 L'immunité adaptative

Les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés constituent les sites inducteurs majeurs de l'immunité adaptative intestinale. Leur épithélium comporte des cellules M composées de nombreuses microvesicules, et dont la conformation permet d'être en contact des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes. Les cellules M sont des cellules informatives qui ont pour fonction de capter les particules antigéniques et de les transporter sous forme de vésicule jusqu'au microenvironnement compétent, dans les ganglions mésentériques par le vaisseau lymphoïde afférent. Ainsi, les cellules lymphoïdes naïves T (LT) et B (LB) seront informées. Il y'a tout d'abord interaction entre les lymphocytes T CD4 auxiliaires reconnaissant spécifiquement les molécules du CMH (Molécules d'Histocompatibilité) de classe II des cellules dendritiques qui vont activer la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes cytotoxiques spécifiques à l'antigène par la sécrétion d'interleukine-2 (Il-2). Ces lymphocytes ne peuvent pas reconnaître seul le peptide antigénique, et leur interaction via leur récepteur TCR (T-cells Receptor) spécifique à cet antigène nécessite l'appréhension de ce dernier par les cellules présentatrices d'antigène. Les lymphocytes B sont activés par l'Il-2, cytokine sécrétée par le LT CD4, produisant ainsi des anticorps spécifiquement

dirigés contre l'antigène et qui va générer la production de lymphocytes B mémoires permettant une réponse plus rapide lors du prochain contact avec ce même antigène.

Par ailleurs, les LT peuvent se différencier en 4 types cellulaires en fonction du contexte inflammatoire et du type de pathogène, où ils vont se spécialiser soit en 3 types de lymphocytes effecteurs cytotoxiques (Th1, Th2 et Th17) soit en lymphocytes régulateurs anti-inflammatoires (Th3).

Comme évoqué précédemment, le microbiote intestinal a aussi un rôle important dans l'activation de l'immunité spécifique [7], puisqu'il a été constaté chez la souris anéxique (dépourvue de microbiote intestinal), une diminution des acteurs de l'immunité adaptative, comme une hypoplasie des plaques de Peyer associé à une diminution de la sécrétion de cytokines et d'immunoglobulines (Ig), particulièrement les IgA sécrétoires (IgAs) excrétés par les entérocytes neutralisant les pathogènes du tube digestifs. On note également qu'une carence en IgAs est un facteur de risque de perméabilité intestinale [4] (Cf. paragraphe 2.3.1.4 Mesure de la perméabilité intestinale : les marqueurs d'un bon régime).

Les IgAs [8] représentent le composant humoral majeur et caractéristique du GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) qui fait partie des systèmes immunitaires associés aux muqueuses MALT (Mucosae Associated Lymphoid Tissue) de l'organisme, et qui sont élaborés par les plasmocytes de la lamina propria puis internalisés par le pôle baso-latérale des cellules épithéliales par transcytose dirigée pour être libérés par le pôle apical sous forme d'IgA sécrétoires (Figure 8).

En tapissant la surface de la muqueuse intestinale, les IgAs peuvent capter les antigènes et empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent. Ainsi, leur grande taille et leurs quatre fragments Fab (Figure 9) leur permettent de constituer de volumineux complexes immuns qui pourront être captés par les cellules M afin d'augmenter le contact du système immunitaire avec l'antigène.

Pendant leur passage dans les cellules épithéliales, les IgA sont capables de reconnaître des pathogènes et de les éliminer lors de leur sortie apicale dans la lumière intestinale.

Ainsi, elles peuvent effectuer leur transcytose sous forme de complexe immun.

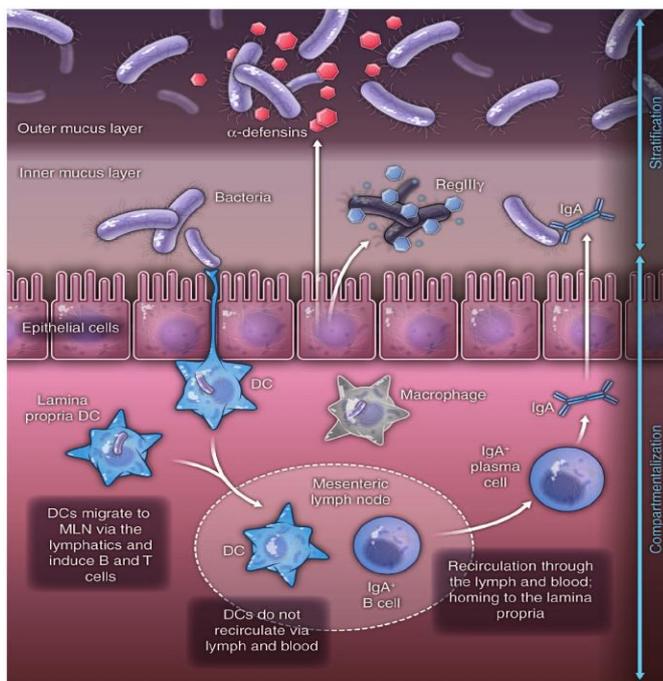


Figure 8 : Sécration des IgA

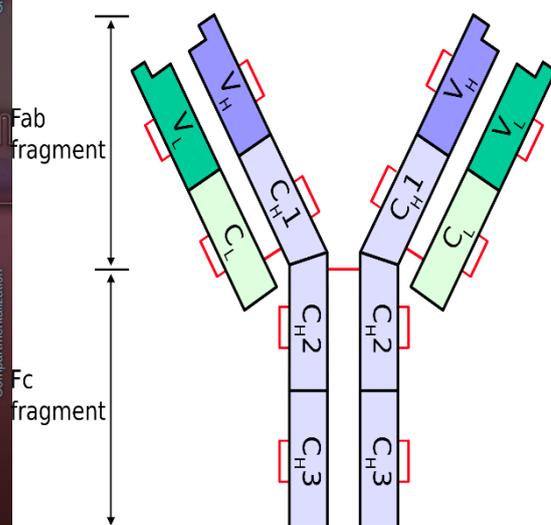


Figure 9 : Représentation de l'IgA

1.2.2.3 La tolérance orale

1.2.2.3.1 Les immunoglobulines A sécrétoires

Les IgAs sont constamment adaptés à l'environnement et génèrent particulièrement un état physiologique de tolérance par leur caractère non inflammatoire. En effet, les IgAs n'activent pas le complément et sont essentiellement destinés à neutraliser les antigènes.

1.2.2.3.2 Les lymphocytes T régulateurs

Au niveau du thymus représentant avec la moelle osseuse les organes lymphoïdes primaires, les LT sont sélectionnés en fonction de leur capacité d'interagir avec les molécules du CMH ;

La **sélection positive** sélectionne les LT par leur capacité d'interagir avec les molécules du CMH les autres meurent par apoptose ;

La **sélection négative** sélectionne les LT capables d'interagir avec les molécules du soi et ceux qui interagissent avec une très forte affinité sont éliminés par apoptose.

Ainsi, les LT possédant une certaine affinité pour le soi ne sont pas éliminés et se différencient en LT régulateurs (LTreg) exprimant comme facteur de transcription spécifique à cette lignée FOXP3 et le marqueur CD25. Ils représentent environ 5 à 10% des LT circulants.

Ces LTreg, développent un profil cytokinique Th3 caractérisé par la production de cytokines immunosuppressives et anti-inflammatoires telles que le TGF- β et l'IL-10 [8].

Leur présence est indispensable pour l'hôte [9], puisque leur absence constatée dans certaines pathologies immunitaires comme dans le syndrome de Di Georges, contribue au développement de maladies auto-immunes (MAI). Ainsi, une mutation du gène FOXP3 induit un déficit en LTreg et constitue par conséquent un facteur de risque d'apparition de MAI. C'est pour cela que la fréquence des MAI est prédominante chez l'enfant athymique mais à maturité, le thymus peut être retiré sans problème car des mécanismes de tolérance périphériques prennent le relais. Ainsi, le thymus est surtout important *in utero* et en début de vie.

Les LTreg agissent en inhibant à la fois les cellules présentatrices d'antigène et les LT cytotoxiques en sécrétant de l'IL-10 anti-inflammatoire et le Transforming Growth Factor- β (TGF- β) qui a un rôle anti-inflammatoire et réparateur et par déprivation de l'IL-2.

Une expérience *in vivo* [9] chez la souris a permis de montrer que l'administration d'un antigène par voie orale active les LT mésentériques en LTreg. Ceci s'explique par le fait que les cellules dendritiques des ganglions mésentériques sont différentes des autres. Par exemple, les cellules dendritiques de la peau produisent davantage de l'IL-2 et de l'IL-6 pro-inflammatoires, alors que les cellules dendritiques mésentériques produisent préférentiellement des cytokines régulatrices ainsi que des métabolites de la vitamine A favorisant la réponse régulatrice.

2. L'inflammation intestinale rhumatoïde

2.1 Qu'est-ce qu'une inflammation intestinale ?

Il s'agit de l'inflammation induite par une réaction immunitaire inflammatoire en défense à un pathogène ou par des facteurs exogènes tels que les médicaments ou autres facteurs pouvant altérer la muqueuse intestinale. Ainsi, cette inflammation peut induire des lésions et par conséquent, augmenter la perméabilité intestinale. Comme évoqué précédemment, les jonctions serrées ont un rôle important de barrière contre les agents potentiellement pathogènes et aux molécules insuffisamment digérées potentiellement immunogènes [10] :

Or, l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par l'inflammation va permettre le franchissement de peptides antigéniques aussi aisément que les autres molécules non antigéniques: c'est le syndrome de l'intestin perméable ou « Leaky gut syndrome ».

2.2 Régulation de la perméabilité intestinale par la Zonuline

Jusqu'à présent, la seule protéine humaine découverte, impliquée dans la modulation des jonctions intercellulaires est la Zonuline [11] :

A l'état normal, les jonctions sont serrées grâce à la liaison intercellulaire conférée par les protéines du pôle latéral des entérocytes que sont les protéines ZO-1 (Zonula Occludens 1) rendant l'espace intermembranaire étanche (Schéma A de la figure 10) ;

Lorsque la Zonuline est activée (Schéma B de la figure 10), celle-ci active le récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) à activité tyrosine kinase intrinsèque en se fixant sur PAR2 (Protease-Activated Receptor-2), ce qui active une cascade de réponses intracellulaires, débutant par l'activation de la phospholipase C qui va hydrolyser le phosphatidyl inositol (PPI) pour libérer l'inositol-1,4,5-tri-phosphate (IP-3) et le diacylglycérol (DAG), ce qui aboutit à l'activation de la protéine kinase Ca ($\text{PKC}\alpha$) transmembranaire dont l'activation peut se faire soit directement par DAG, soit par la libération de calcium intracellulaire via IP-3. La $\text{PKC}\alpha$ catalyse la phosphorylation des protéines cibles dont ZO-1 puis la myosine et l'actine dont le réarrangement des filaments provoque le déplacement de la protéine ZO-1 qui par conséquent, n'assure plus l'étanchéité de la jonction, entraînant ainsi l'ouverture de la voie paracellulaire.

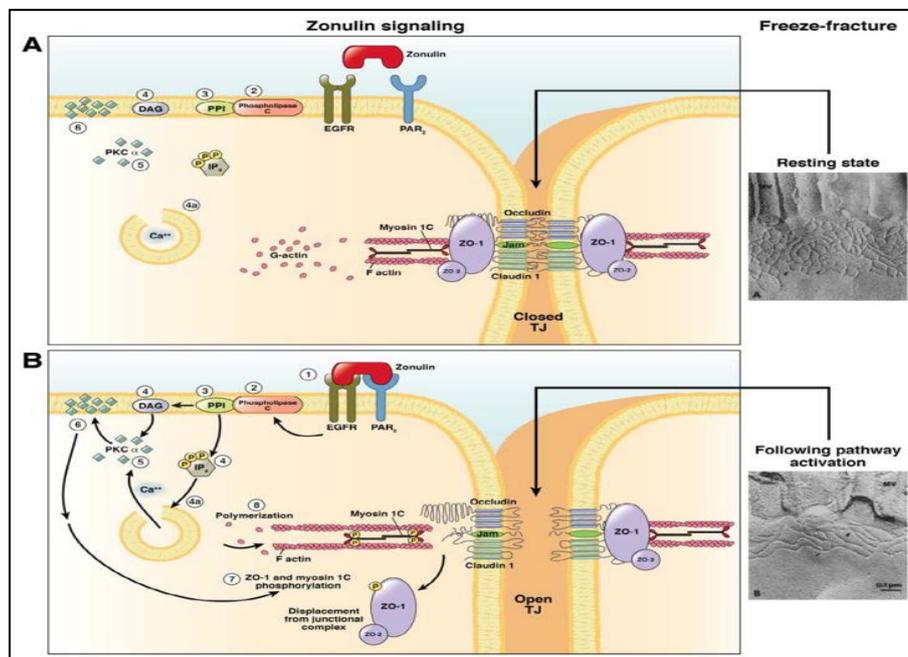


Figure 10: Régulation de la perméabilité intestinale par la Zonuline

2.3 Facteurs de l'inflammation intestinale et mécanismes de l'hyperperméabilité consécutive

2.3.1 Les allergies et intolérances alimentaires

2.3.1.1 Différences entre allergie et intolérance

L'allergie et l'intolérance partagent comme point commun une réponse anormale du système immunitaire envers une substance normalement inoffensive, pouvant pénétrer dans l'organisme par voie respiratoire, orale, ou cutanée.

La différence réside dans le fait que les symptômes de l'allergie sont plutôt immédiats et fréquents (eczéma, prurit, asthme...) et plus sévères (choc anaphylactique) marqués par la présence d'IgE, tandis que lors d'une intolérance, les symptômes sont plutôt retardés et chroniques, marqués par la présence d'anticorps sécrétoires IgAs et/ou spécifiques IgG [12].

Ainsi, une allergie alimentaire se manifestera plutôt par des symptômes aigus et immédiats, tandis qu'une intolérance alimentaire se traduira par le développement de symptômes chroniques due à son caractère auto-immun.

2.3.1.2 Mécanisme de l'hyperperméabilité intestinale : l'exemple de la gliadine

Le gluten, fraction protéique insoluble issus des céréales comme le blé, le seigle et l'orge, est très riche en deux acides aminés ; la proline et la glutamine, dont les peptides antigéniques qui en sont issus sont les peptides 19-mer et 33-mer de la gliadine [13].

Chez les sujet sains [14], ces peptides sont excrétés avant même d'avoir pu déclencher la réponse immunitaire. Chez les sujets malades, les cellules présentatrices d'antigènes produisent des médiateurs inflammatoires dont l'IL-15 à l'origine de la destruction de l'épithélium intestinal marquée par l'atrophie de ses villosités.

Ce mécanisme de façon plus détaillée [14], commence par la présence de fragments de gluten non digérés dans le tube digestif, qui induit la sécrétion de Zonuline par les entérocytes. Ces fragments de gluten traversent donc la barrière épithéliale et s'accumulent dans sa partie sous-jacente.

Au contact des cellules présentatrices d'antigène, celles-ci induisent la libération d'IL-15 qui activent les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) et les cellules Natural killer (NK) qui détruisent les cellules entérocytaires infectées par l'antigène. Les cellules endommagées vont alors produire de la transglutaminase 2 tissulaire (tTG2), enzyme cicatrisante, qui va désamider le gluten qui sera encore mieux reconnu par les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 des cellules dendritiques dont le complexe formé par ces dernières aura encore plus d'affinité pour l'immunité spécifique et qui, par conséquent, produira des auto-anticorps dirigés contre le gluten et contre la t-TG2, aggravant les lésions des villosités.

L'entrée des peptides de gluten pourrait se faire aussi grâce aux récepteurs CD71 de la transferrine spécifique du fer, surexprimée chez les sujets atteints de maladie cœliaque. Le complexe IgA-gluten induirait ainsi des réactions inflammatoires dans la partie sous-jacente de l'épithélium intestinal.

Un autre mécanisme de l'hyperperméabilité intestinale [15] impliquerait le récepteur aux chimiokines 3 (CXCR3) surexprimé dans la maladie cœliaque dans l'épithélium intestinal, dont l'interaction avec la gliadine conduirait à la libération de Zonuline et contribuerait ainsi, au désassemblage des jonctions serrées.

2.3.1.3 Les autres facteurs alimentaires délétères et les recommandations diététiques

Ce sont les aliments protidiques qui produisent beaucoup plus de substances pathogènes que les autres types d'aliment [16]. Dans l'industrie agro-alimentaire, l'allergénicité des protéines provient de divers facteurs comme l'ajout d'additifs (aromates, huiles, conservateurs...) mais aussi des nouvelles techniques de cuisson caractéristiques de l'alimentation moderne [17]. Précédemment, nous avons évoqué le célèbre exemple de l'intolérance aux protéines de blé à l'origine de maladies chroniques, mais il est étonnant de savoir qu'auparavant, l'ensemble des céréales étaient plutôt bien tolérés [16]. Il a donc été suggéré que ces changements pouvaient provenir de nouvelles transformations liées à nos méthodes de cuisson, puisque dans l'alimentation moderne, tous les produits céréaliers sont cuits ou obtenus par des techniques utilisant des températures élevées.

D'un point de vu chimique, sous l'effet de l'agitation thermique, les molécules se choquent et forment de nouvelles combinaisons très complexes qui ne sont pas souvent retrouvées à l'état naturel. Ces différences structurales peuvent être à l'origine d'intolérance alimentaire.

La cuisson peut également générer la formation d'agents cancérigènes comme la carboline, l'acroléine retrouvées dans les huiles de friture usées, et peuvent dériver du tryptophane et de l'acide glutamique. Par exemple, la viande et les produits laitiers favoriseraient la survenue de cancer du sein et du côlon.

Lors de la digestion d'aliments cuits, une leucocytose est observée ce qui signifie que des macromolécules ont pu traverser la paroi intestinale, tandis que la consommation de viande crue chez le chat est beaucoup moins allergisante. Ceci pourrait s'expliquer entre-autre par la capacité conférée par les transformations induites par la cuisson aux protéines, de pouvoir éviter l'action des enzymes digestives.

Il serait donc préférable d'éviter les cuissons à haute température et de privilégier la consommation d'aliments crus de bonne qualité, où les chances de contracter des bactéries pathogènes sont réduites par rapport aux aliments cuits, ou d'utiliser des températures n'excédant pas 100°C à 110°C (cuisson à la vapeur, à l'étouffé...). Voici quelques recommandations diététiques du Dr. Jean Seignalet pour un régime alimentaire sain [16] (tableau 1) :

Tableau 1 : Liste des aliments conseillés, déconseillés et contre-indiqués en cas d'hyperperméabilité intestinale

Tableau IV - ALIMENTS INTERDITS
<p>Blé dur et blé tendre (froment) : pâtes, semoule, pain, farine, pizzas, croissants, brioches, gâteaux, galettes, biscuits, biscottes, son. La plupart des céréales : seigle, orge, maïs, avoine, kamut, épeautre. Lait animaux et leurs dérivés : beurre, fromages, crème, yaourts, glaces. Sel blanc raffiné. Sucre blanc raffiné. Chocolat au lait. Confitures. Huiles raffinées. Margarinés. Bière. Conserves (sauf de légumes).</p>
ALIMENTS DÉCONSEILLÉS
<p>Tous les aliments cuits au-dessus de 110 °C, et en particulier : Charcuteries cuites. Viandes cuites. Foie. Rognons. Œufs trop cuits. Poissons cuits. Huiles cuites. Oléagineux cuits. Si on souhaite cuire certains produits, le faire soit très brièvement, soit à l'étouffée ou à la vapeur douce.</p>
ALIMENTS AUTORISÉS
<p>Viandes crues. Charcuteries crues. Œufs crus ou cuits modérément. Poissons crus ou cuits modérément. Crustacés. Fruits de mer. Produits fumés (modérément). Légumes verts (cuits si possible à l'étouffée ou à la vapeur douce). Légumes secs (cuits si possible à l'étouffée ou à la vapeur douce). Soja (lait de soja, yaourts au soja). Crudités. Fruits frais. Fruits secs. Oléagineux crus. Miel. Pollens. Riz, sarrasin et sésame. Chocolat noir (en quantité modérée). Graines germées de céréales ancestrales et de légumineuses. Huiles obtenues par première pression à froid. Sel complet. Sucre complet. Eau du robinet et eaux minérales. Chicorée, infusions, café (modérément), thé (modérément). Toutes les boissons alcoolisées (modérément) sauf la bière.</p>

2.3.1.4 Mesure de la perméabilité intestinale : les marqueurs d'un bon régime

Auparavant, la méthode de choix de mesure de la perméabilité intestinale était le test au Lactulose/Mannitol. Actuellement, elle est mesurée en dosant certains facteurs de la perméabilité [15] :

- Le dosage des **IgAs** dans les selles : un faible taux indique un risque élevé d'allergie, inversement, un taux élevé indique une lutte permanente contre les agents pathogènes.
- L'**alpha-1-anti-trypsin** (α -1-AT), protéase produite par le foie lors d'un état inflammatoire de l'intestin.
- La **calpronectine**, protéine fixant le calcium cytosolique des granulocytes. C'est un marqueur sensible de l'inflammation sans interférences avec les médicaments, l'alimentation ou le métabolisme enzymatique. La valeur seuil dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) est de 50µg/ml. A une concentration comprise entre 10 µg/ml et 50 µg/ml, elle indique une inflammation intestinale silencieuse causée par une allergie alimentaire retardée.
- Enfin, la **zonuline**

Ces marqueurs, en l'occurrence la calpronectine et la α -1-AT, sont évocateurs d'un régime alimentaire adapté.

2.3.2 La dysbiose

La dysbiose [18] est un déséquilibre de la flore intestinale qui se traduit par une augmentation de bactéries potentiellement nocives pour l'hôte et/ou par une quantité insuffisante de micro-organisme bénéfiques pour l'hôte. Le caractère immunogène de ces bactéries est médiée par leur antigène dont le lipopolysaccharide bactérien (LPS) présent sur la membrane externe des bactéries gram- et le muramyl dipeptide (MDP) présent sur la paroi des bactéries gram+ et gram- [19].

2.3.2.1 Le muramyl dipeptide

Le MDP a un récepteur spécifique à la protéine NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2)[20] présente dans le cytoplasme des cellules épithéliales et des macrophages, codée par le gène *NOD2* du chromosome 16 humain, qui est le récepteur LRR (Ligand Recognition Receptor).

NOD2 contient un domaine effecteur CARD (Caspase Recruitment Domain-Containing), un domaine d'auto-oligomérisation NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain) et un domaine de reconnaissance du ligand à nombre variable de répétitions riches en leucine (LRR).

Lors de la liaison du MDP à son récepteur LRR [19], NOD active le facteur de transcription NFκB dont la translocation nucléaire va activer l'expression de gènes pro-inflammatoires et la libération de cytokines inflammatoires telles que l'interféron γ (IFN-γ), le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'IL-1 et l'IL-6 en défense à l'attaque microbienne (Figure 11).

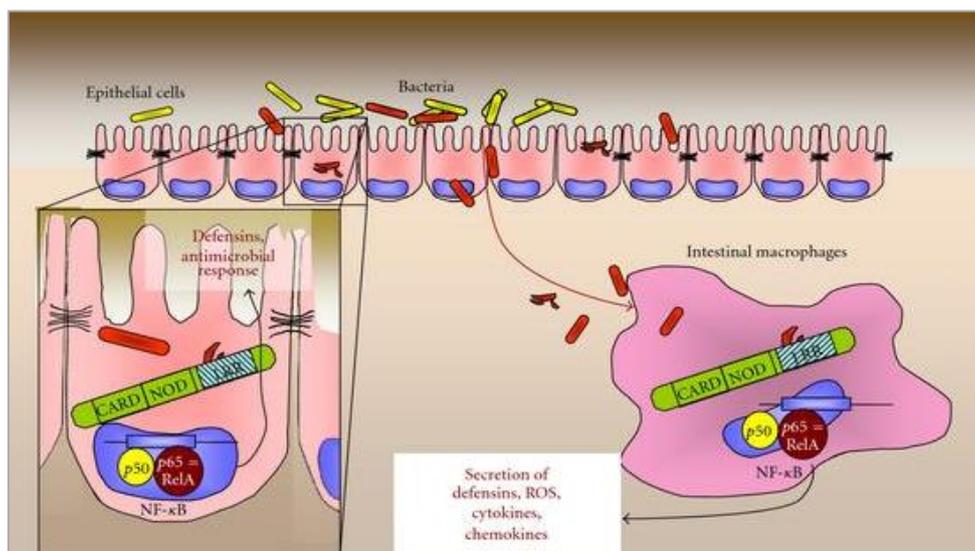


Figure 11 : Effets de l'activation de NOD2 par MDP dans les cellules épithéliales et les macrophages

D'autre part, MDP active directement l'inflammasome cytoplasmique des cellules épithéliales NALP3 (Figure 12) ou plus communément nommé NLRP3 (Nod-like Receptor family, pyrin domain containing 3) qui est composé de la capsase-1 et dont l'activation induit la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que l'Interleukine-1β (IL-1β) et l'IL-18.

La régulation de la voie de signalisation pro-inflammatoire de la protéine PTPN2 (Tyrosine-Protein phosphatase non-receptor type 2) cytoplasmique par les médiateurs inflammatoires de la voie NFκB est également un marqueur de l'altération de la barrière épithéliale malgré l'activation de l'autophagosome par certaines bactéries bénéfiques pour l'hôte telle que les Bifidobactéries, permettant d'inactiver les pathogènes.

Ainsi, nous avons démontré le rôle du MDP dans l'altération de la barrière épithéliale et de l'augmentation de sa perméabilité conséquente.

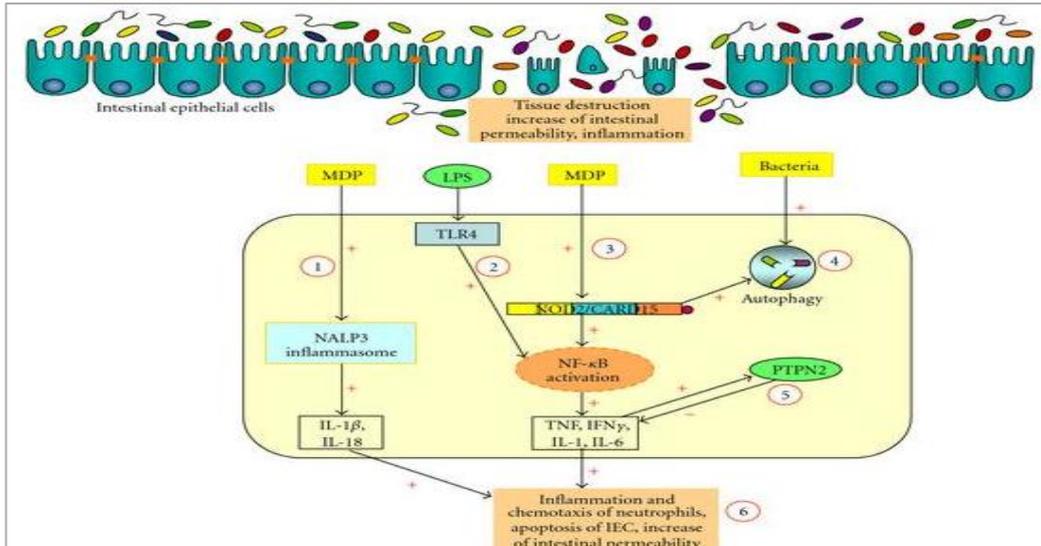


Figure 12 : Différents mécanismes d'altération de la barrière intestinale par MDP et LPS

2.3.2.2 Le lipopolysaccharide bactérien

Le LPS est un glycopeptide composé d'un antigène O de polysaccharide, d'un noyau d'oligosaccharide, et d'un fragment lipidique A fortement conservé, responsable de la toxicité biologique des bactéries gram- [21] (Figure 13).

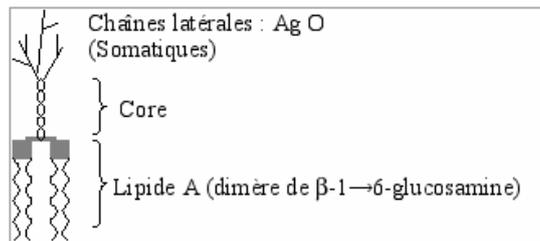


Figure 13 : Structure du LPS bactérien

Le LPS diminue l'étanchéité de la barrière épithéliale via un processus dépendant du Toll-like Receptor 4 (TLR4) [22]. Les récepteurs Toll-like (TLRs) sont des protéines transmembranaires à domaine extracellulaire en forme de fer à cheval pouvant aussi être cytoplasmique, riche en leucine (LRR), et un domaine intracellulaire Toll/II-1R (TIR) homologue au domaine intracellulaire du récepteur à l'interleukine-1 (II-1R) et responsable de la transmission du signal intracellulaire [22] (Figure 14) :

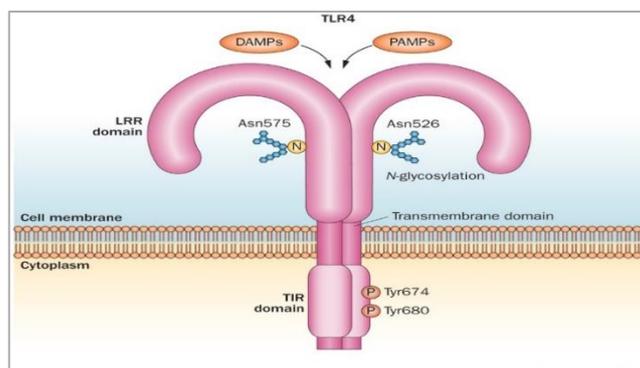


Figure 14 : Représentation du Toll-like receptor

Chez l'Homme, il existe 10 types de TLR numérotés de 1 à 10. Le TLR4 a pour ligand spécifique aux autres récepteurs, le LPS. Il existe deux voies de signalisation au contact du LPS [23] :

La **voie de signalisation dépendante** de la protéine adaptatrice MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) coopérant avec la protéine Mal (MyD88-adaptor-like) pour activer les protéines kinases IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase 4) que sont les protéines IRAK1, IRAK2 et IRAK4, qui vont activer le complexe formé de protéines kinases activées par le facteur de croissance TGF- β (Transforming Growth Factor- β) TAK1 formé par (TAB1, TAB2 et TAB3) qui vont activer les facteurs cytoplasmiques de transcriptions de gènes de la famille MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) tels que ERK, JNK et p38, ainsi que celui du NF κ B (Figures 15 et 16). L'activation de ERK, JNK et p38 par phosphorylation induit leur translocation nucléaire pour activer leur facteur de transcription nucléaire qui leur est respectivement spécifique ; Erk, c-Jun et c-Fos appartenant à la famille des protéines activatrices-1 (AP-1), qui vont ensuite activer l'expression des gènes cibles pro-inflammatoires en se fixant sur l'ADN, et libérer des cytokines pro-inflammatoires (Figures 15 et 16). Parallèlement, se déclenche la **voie indépendante** de MyD88 faisant appel à la protéine adaptatrice TRAM (Translocating Chain Associating Membrane protein) coopérant avec TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β), aboutissant aux mêmes cascades de signalisation intracellulaires.

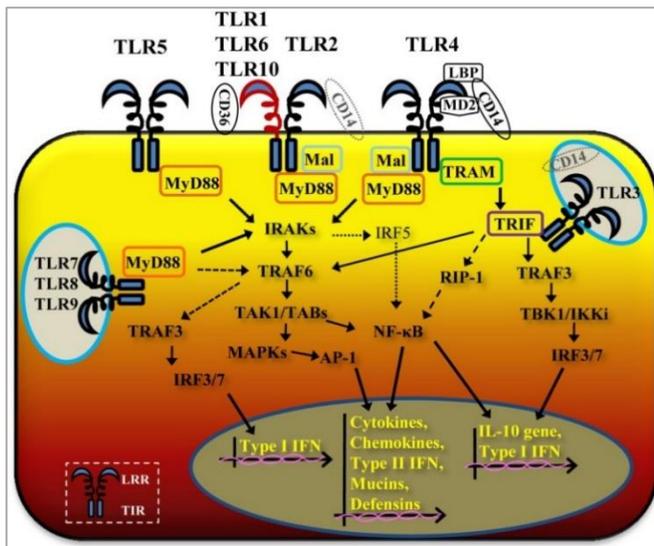


Figure 15 : Voies de signalisation des TLRs

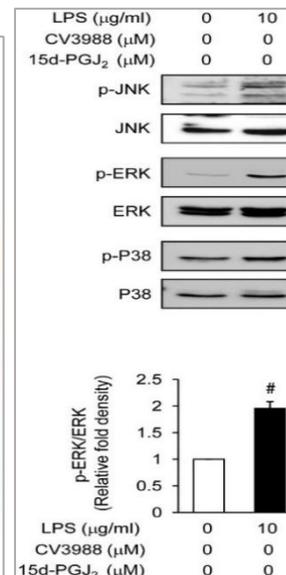


Figure 16 : Activation des gènes Pro- Inflammatoires par le LPS chez la souris

D'autre part, le LPS diminuerait la production endogène du GLP-2 (Glucagon-like peptide-2), peptide intestinal qui améliore le maintien des jonctions serrées, augmentant ainsi par ce mécanisme la perméabilité intestinale [21].

L'augmentation de la perméabilité intestinale est donc la conséquence d'un état inflammatoire médiée par le système immunitaire responsable de la destruction des cellules épithéliales et par conséquent de la barrière épithéliale (Figure 17), laissant pénétrer par infraction des bactéries ainsi que leurs antigènes tels que le LPS et le MDP.

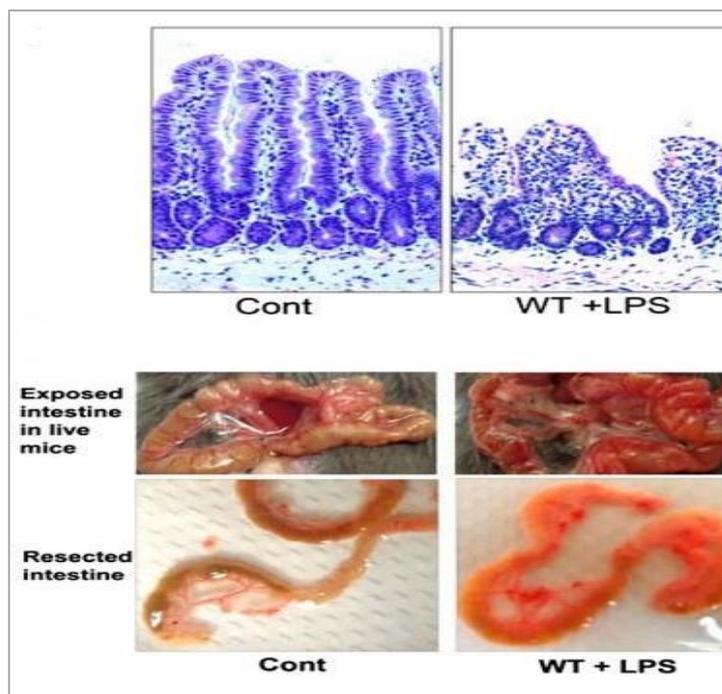


Figure 17 : Augmentation de la perméabilité intestinale par la formation de lésions dues à des injections élevées de LPS chez la souris sauvage (WT+LPS) comparativement aux souris témoins (Cont).

2.3.3 La surexpression du TLR4

L'inflammation intestinale est caractérisée par une augmentation de l'expression des TLR4 par les cellules épithéliales [24]. L'augmentation de son expression est observée chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'expression de TLR4 serait corrélée à l'augmentation de la densité bactérienne du microbiote à l'origine de l'altération de la muqueuse intestinale. Une étude [24] a permis d'examiner l'effet de l'augmentation de l'expression de TLR4 sur la fonction épithéliale et microbienne chez les souris transgéniques villin-TLR4 (v-TLR4) qui surexpriment TLR4 épithélial, comparativement aux souris sauvages (WT).

2.3.3.1 TLR4 altère le microbiote intestinal

La quantité de bactérie de l'épithélium intestinal et de la lumière a été mesurée par PCR-TR de l'opéron 16S de l'ARNr microbien, chez les deux groupes de souris (v-TLR4, et WT). Les résultats ont montré une densité microbienne 10 fois plus abondante chez v-TLR4 que WT au niveau de la muqueuse intestinale (Figure 18, a) avec une faible augmentation au niveau de la lumière intestinale (Figure 18, b) :

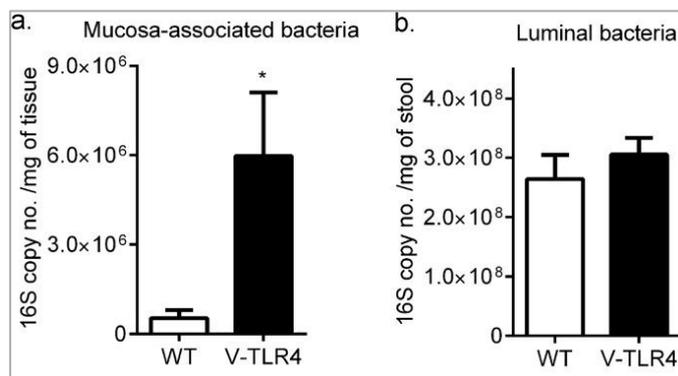


Figure 18 : Nombre de copies d'ARNr 16S bactérien chez la souris V-TLR4 comparativement à la souris WT

L'utilisation de la métrique UniFrac permettant de mesurer la différence génétique de ces deux phénotypes (v-TLR4 et WT) a permis un regroupement pondéral séparé de ces deux groupes pour une distance significativement élevée entre v-TLR4/WT comparativement à celle mesurée séparément WT/WT et v-TLR4/v-TLR4. Cela signifie que la différence observée dans la composition de leur microbiote réside bien dans leur différence génétique.

De plus, le test statistique d'Adonis a confirmé que la lumière et la muqueuse des souris v-TLR4 étaient associées à une différence significative dans la composition de leur microbiote comparativement à celui de leur homologue WT. Ces résultats ont donc permis de conclure que la composition microbienne de v-TLR4 diffère non seulement au niveau de la muqueuse intestinale mais aussi dans la lumière colique.

Etant donné la plus grande densité bactérienne dans la muqueuse intestinale que dans la lumière, la présence de bactéries identifiées par les cultures bactériennes aérobies et anaérobies de la rate et des ganglions ont montré une translocation bactérienne plus importante chez v-TLR4 que chez WT. Ces données permettent donc de conclure que la voie de signalisation de TLR4 favorise l'augmentation de la densité des bactéries intestinale associée à l'augmentation de leur translocation dans la circulation systémique. Cette voie favorise donc l'augmentation de la perméabilité intestinale.

2.3.3.2 TLR4 diminue l'expression des protéines de jonction

La perméabilité intestinale a été mesurée en administrant par voie orale 4kDa de FITC (Fluorescein isothiocyanate) dextrane chez les deux groupes de souris. Les résultats ont montré une augmentation significative du produit administré dans le sérum des souris v-TLR4 comparativement au sérum des souris WT (Figure 19, a).

L'altération de la barrière intestinale est donc plus marquée chez les souris qui surexpriment TLR4.

Cette étude s'est ensuite intéressée à identifier les gènes réprimés impliqués dans le maintien de l'étanchéité de la barrière épithéliale.

Les données ont montré une diminution importante de l'expression de gènes codant pour les molécules jonctionnelles d'adhésion JAM-A et de la cadhérine-1, et des molécules de jonctions serrées ZO-1 et les claudines (Figure 19, b,e).

Cependant une augmentation de l'expression de l'occludine a été constatée chez v-TLR4.

D'autre part, les souris v-TLR4 ont surexprimé le gène codant pour le transporteur ionique transcellulaire Clca4 (Chlorure Canal Calcium Activ 4), biomarqueur du syndrome inflammatoire de l'intestin.

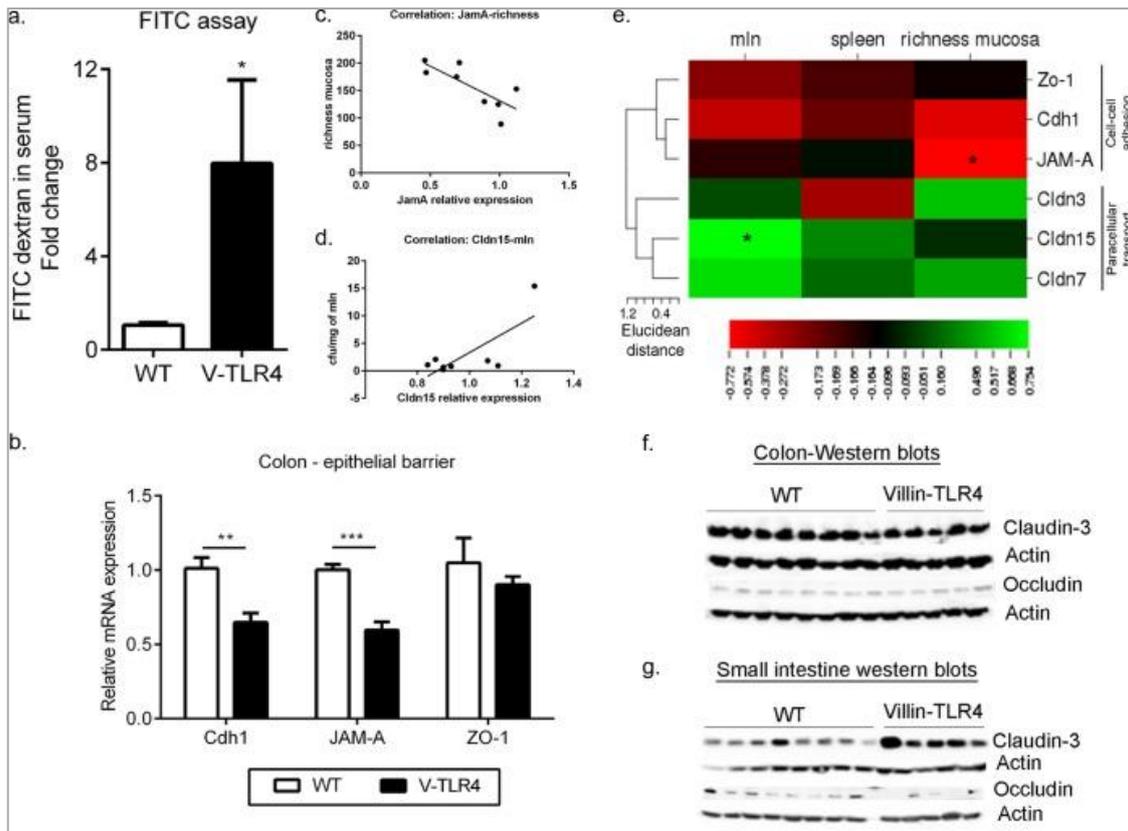


Figure 19 : Mesure de la perméabilité intestinale chez v-TLR4/WT

Sachant que l'analyse de corrélation de Pearson a positivement corrélié l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par TLR4 à la forte dissémination bactérienne systémique, on peut donc conclure que TLR4 régule spécifiquement la composition de la barrière épithéliale et ses fonctions de transport.

Sachant que le côlon est impliqué dans l'absorption des liquides seulement, l'augmentation de sa perméabilité (Figure 19,b) pourrait être à l'origine d'une absorption excessive d'eau ce qui se manifesterait par des troubles digestifs fonctionnels liés à de la constipation. Ainsi, la constipation pourrait être un des symptômes cliniques de l'hyperperméabilité siégeant à l'intestin grêle.

2.3.3.3 TLR4 diminue l'expression de gènes antimicrobiens

L'expression de peptides antimicrobiens est normalement déclenchée suite à la colonisation de bactéries pathogènes comme évoqué précédemment.

En effet, il existe une corrélation positive associant le changement du microbiote intestinal à l'augmentation de l'expression des gènes codant pour les peptides antimicrobiens. Pour le démontrer, cette étude a séparé en 3 groupes les bactéries dont la densité est élevée chez v-TLR4 comparativement à WT, dont le premier groupe a été corrélié positivement à l'augmentation de l'expression de gènes antimicrobiens *Reg3y* et *Lyz2* (Figure 20).

Cependant, les autres groupes de phylum bactérien corrélaient négativement. De plus, chez les souris v-TLR4, une diminution de l'expression de gènes codant pour les α -défensines *defars1* et *defa4* et de l'angiotensine 4 *Ang4* a été constatée.

Ce qui a permis de conclure que TLR4 contrecarre les mécanismes de défenses liées à la restauration de l'étanchéité de la barrière épithéliale.

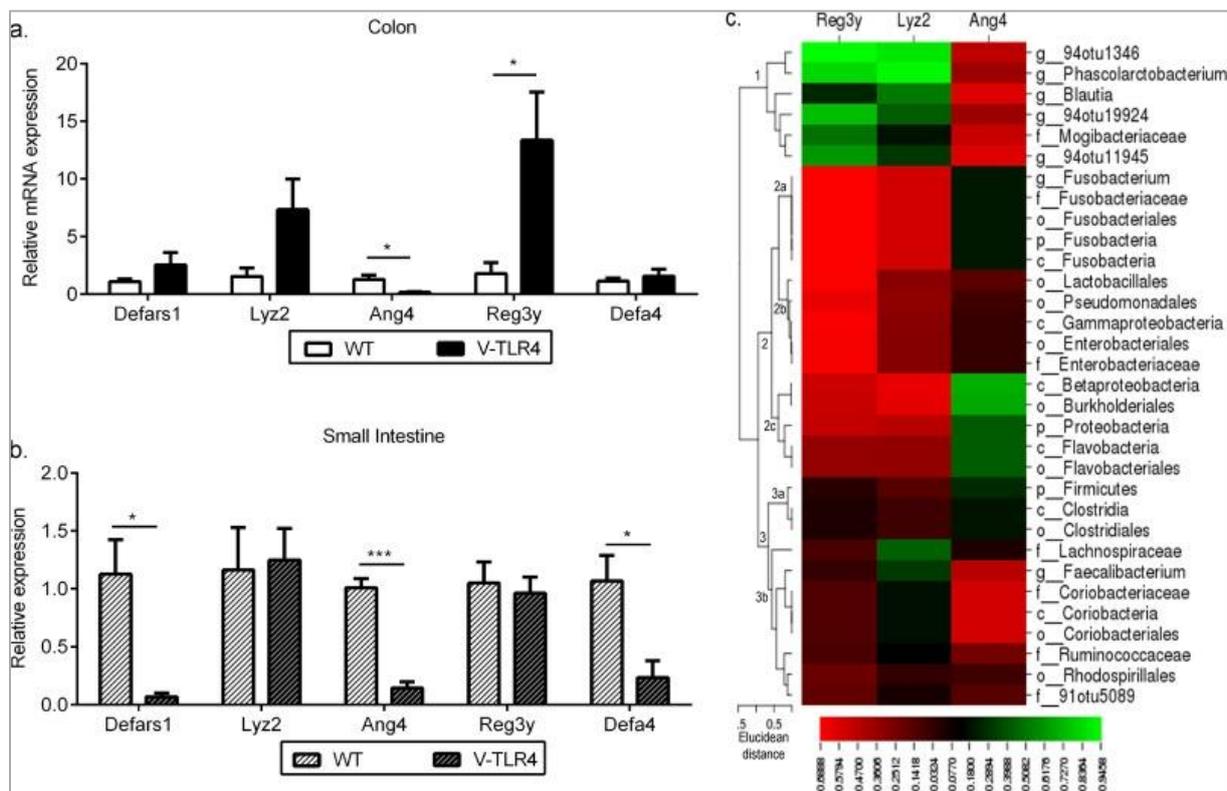


Figure 20 : Expression des peptides anti-microbiens chez v-TLR4/WT

2.3.3.4 TLR4 régule le type de lignée cellulaire

Etant donné que les cellules de Paneth constituent les sources primaires de peptides antimicrobiens de l'intestin grêle et que TLR4 altère la structure des villosités intestinales, la réduction de la production de peptides antimicrobiens serait donc due en partie à l'altération de ces cellules sécrétrices. Les coupes microscopiques (Figure 21, a,b) montrent bien une diminution du nombre de cellules de Paneth aussi marquée par la diminution de leurs lyzozymes antimicrobiens par coloration immunofluorescente, chez les souris v-TLR4 comparativement aux souris WT.

D'autre part, les coupes microscopiques (Figure 21, d,e) montrent une surexpression des cellules caliciformes chez les souris v-TLR4 comparativement aux souris WT. Ces résultats permettent donc de conclure que TLR4 régule le type de lignée cellulaire de la barrière épithéliale.

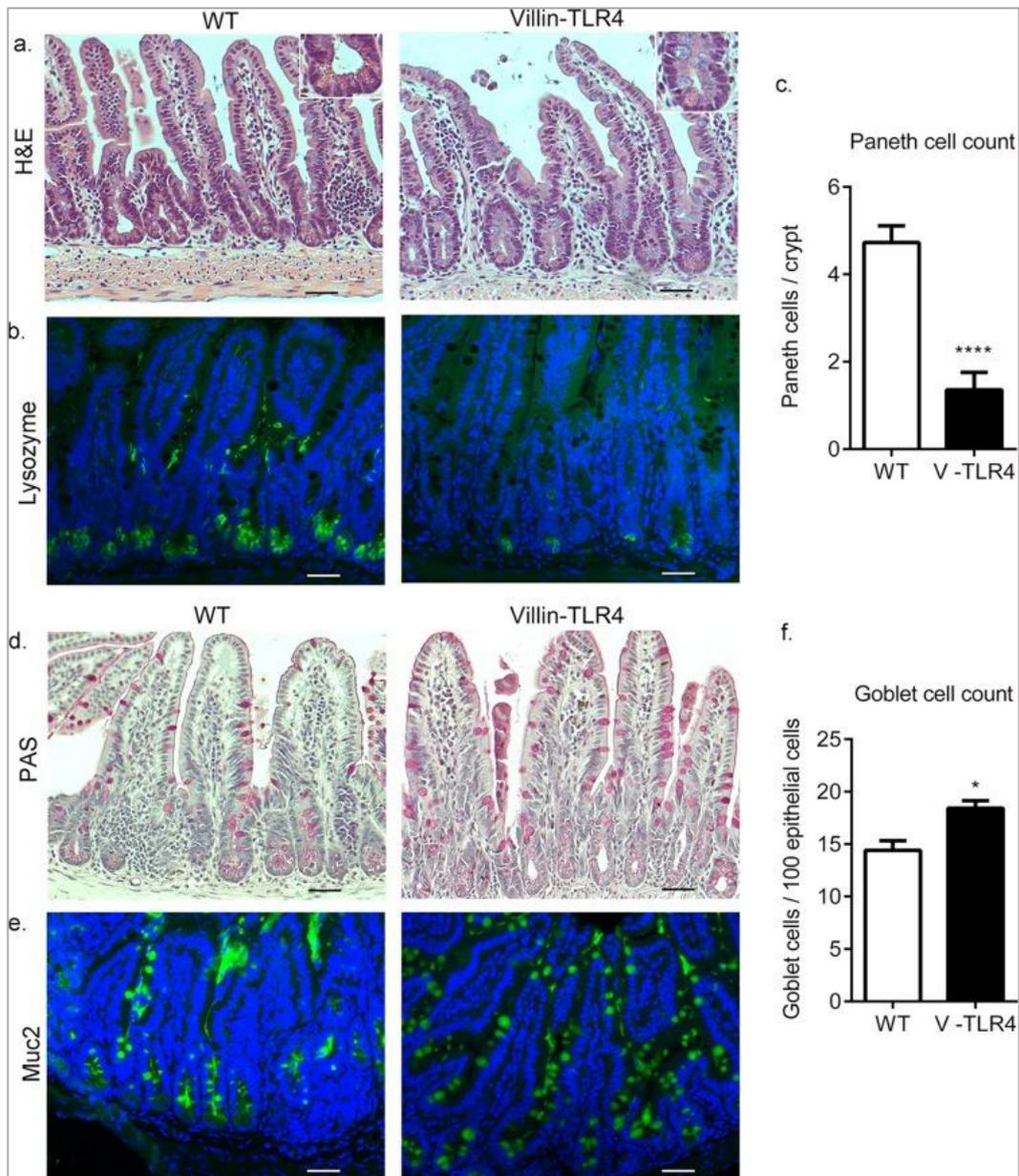


Figure 21 : Régulation du type de lignée cellulaire par TLR4

2.3.4 Les médicaments

Par leurs effets inhibiteurs de la cyclo-oxygénase constitutive 1 (COX-1) nécessaire à la production de prostaglandines protecteurs de la muqueuse gastrique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) particulièrement les AINS non sélectifs, y compris les salicylés provoquent une inflammation intestinale et un risque d'ulcères réversibles à l'arrêt du traitement [25].

Les corticoïdes sont responsables de dyspepsie et favorisent les perforations intestinales, notamment en cas de diverticulose colique, fréquente chez le sujet âgé. Concernant la muqueuse gastroduodénale, les corticoïdes sont peu ulcérogènes en eux-mêmes, notamment à faible dose, mais ils potentialisent l'ulcérogénicité des AINS. Ainsi, un ulcère gastroduodénal ne contre-indique pas la corticothérapie systémique à condition d'associer le traitement antiulcéreux approprié [26].

2.3.5 L'interféron γ

La perméabilité intestinale normale se traduit par une résistance électrique transépithéliale supérieure à $100\Omega/\text{cm}^2$. Cette résistance est nettement abaissée après exposition à l'IFN- γ , et se traduit par une distension des jonctions serrées pouvant durer 5 jours après une exposition d'un jour [27].

2.3.6 L'ischémie de reperfusion du sportif

Lors d'un effort prolongé [28], l'irrigation intestinale chute de 20% en faveur des tissus musculaires sollicités. Cette ischémie entraîne une diminution de l'apport d'oxygène et de nutriments aux cellules intestinales, ce qui peut endommager localement ce tissu.

La situation prend de l'ampleur à l'arrêt de l'activité physique, où l'augmentation brutale d'apport en oxygène provoque un afflux massif de radicaux libres qui vont léser la muqueuse intestinale, et par conséquent augmenter sa perméabilité.

2.4 Conséquences et mécanismes aboutissant au développement de l'arthrose

2.4.1 L'arthrose

2.4.1.1 Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'American Academy of Orthopaedic Surgeons ont proposé en 1994 une définition qui englobe les principales facettes de l'arthrose qui se définit comme « la résultante des phénomènes mécaniques et biologiques qui déstabilisent l'équilibre entre la synthèse et la dégradation du cartilage et de l'os sous-chondral. Ce déséquilibre peut être initié par de multiples facteurs : génétiques, de développements, métaboliques et traumatiques. L'arthrose touche tous les tissus de l'articulation et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules de la matrice cartilagineuse conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte de cartilage articulaire, une sclérose de l'os sous-chondral avec production d'ostéophytes et de kystes sous-chondraux. Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne une douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale » [29].

Cette définition, bien qu'elle soit complète et purement descriptive, apporte peu d'intérêt à la recherche clinique puisque sa physiologie est beaucoup plus complexe, faisant appel à de multiples facteurs intervenant dans sa genèse [30]. En effet, nous verrons que l'arthrose a une composante inflammatoire de bas grade en plus de ses origines biomécaniques.

Il est important de savoir aussi, qu'il existe plusieurs « niveaux » d'arthrose pouvant être soit seulement visible par radiographie mais qui ne manifeste aucun signe clinique, on parle d'arthrose anatomique ou radiologique, soit inversement, dite symptomatique ou clinique. Ainsi, de nombreuses personnes sont portantes d'arthrose sans manifester aucune douleur. Donc l'existence d'une arthrose ne signifie pas systématiquement qu'il existe une douleur associée : c'est le phénomène de dissociation « radio-clinique » caractérisé par la présence de lésions articulaire d'arthrose sans manifester aucune douleur [31].

2.4.1.2 Epidémiologie générale et poids socio-économique

L'arthrose est une pathologie qui touche particulièrement les personnes âgées de 65 à 75 ans tous sexes confondus. La colonne vertébrale est souvent la plus atteinte et la plus silencieuse, suivie de l'arthrose digitale distinguée par la présence de nodosités d'Heberden et Bouchard, puis, l'arthrose des articulations portantes, la coxarthrose et la gonarthrose souvent liées à un surpoids pondéral (Figure 22) [31].

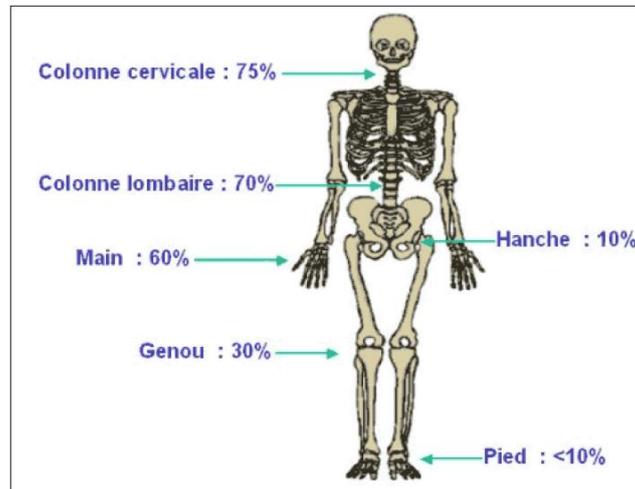


Figure 22 : Prévalence de la localisation d'arthrose en France

L'arthrose touche aujourd'hui près de 9 à 10 millions de Français [32] dont la moitié est symptomatique [33]. C'est la première cause de consultations après les maladies cardiovasculaires dans les pays développés [32]. Elle apparaît après 40 ans et se généralise après 65 ans (Figure 23) :

- >45 ans : 3% de sujets atteints d'arthrose
- >65 ans : 65% de sujets atteints d'arthrose
- >80 ans : 80% de sujets atteints d'arthrose

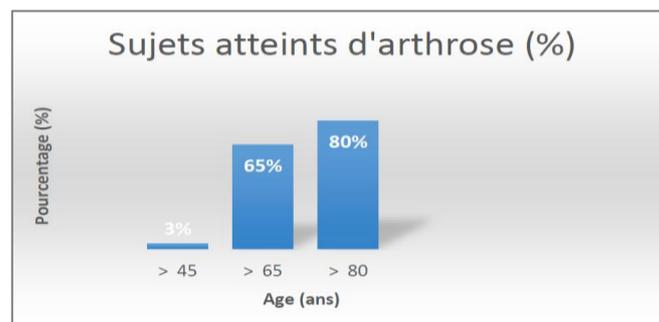


Figure 23 : Incidence de l'atteinte d'arthrose en fonction de l'âge

D'autres données éloquentes [34] montrent que l'arthrose touche en effet plus de la moitié de la population de plus de 65 ans et 85% des sujets de plus de 70 ans. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, la prévalence de l'arthrose augmentera parallèlement puisqu'en 1900 elle touchait 11% de la population contre 12,4% en 1988, ce qui envisagera une prévalence de 22% en 2030 (Figure 24).

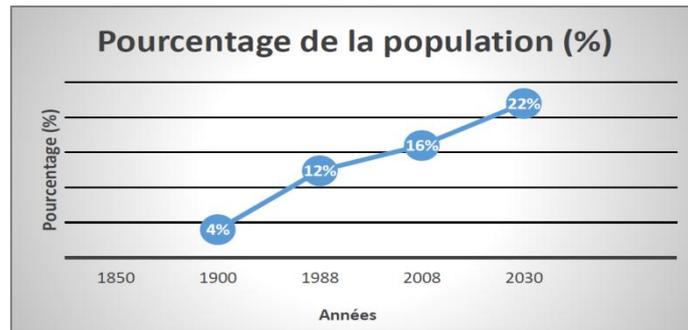


Figure 24 : Estimation du pourcentage de la population atteinte d'arthrose entre 1900 et 2030

- **Arthrose des membres supérieurs**

L'arthrose digitale touche environ 10% de la population âgée de 40 à 50 ans et augmente avec l'âge puisque chez les sujets âgés de plus de 70 ans, plus de 90% des femmes et 80% des hommes en sont atteints. L'incidence annuelle de l'arthrose digitale symptomatique est estimée à 1‰ [33].

L'arthrose des régions cervicales et lombaires touche environ entre 70% à 75% de la population [32].

- **Arthrose des membres inférieurs**

La coxarthrose et la gonarthrose symptomatiques touchent respectivement en France 1,9% à 4,7% des hommes, et 2,5% à 6,6% des femmes [35].

- La gonarthrose

C'est la première cause d'incapacité fonctionnelle chronique dans les pays développés. Elle touche 20 à 30% des sujets âgés de 60 à 70 ans et de 40 à 50% des sujets de plus de 80 ans. L'incidence annuelle de la gonarthrose symptomatique est estimée à 2,4‰. Il a été récemment prouvé que 34% des sujets atteints d'une gonarthrose unilatérale présenteront dans un délai de 2 ans une localisation radiologique bilatérale [34].

- La coxarthrose

Sa prévalence est de l'ordre de 3% avec une particularité d'atteinte masculine plus fréquente, pouvant être 3 fois supérieure à l'atteinte féminine. Dans 50% des cas, la coxarthrose est liée à une anomalie de l'articulation. L'incidence annuelle est estimée à 0,8‰.

- L'arthrose rachidienne

C'est une des localisations la plus fréquente mais pas la plus invalidante. Elle concerne la population âgée de plus de 50 ans dont 84% des hommes et 74% des femmes présentent des lésions arthrosiques radiologiques rachidiennes [34].

- **Poids socio-économique**

Le coût de l'arthrose est très élevé ; il s'élève à environ 2 milliards d'euros par an ce qui représente 1,7% des dépenses de l'assurance maladie [36], chiffre qui a doublé depuis 10 ans et compte 120 000 prothèses de hanche ou de genou posées chaque année [34].

Les analyses économiques effectuées aussi bien en France qu'aux Etats-Unis ont été formelles [37] ; en France, en 10 ans les coûts directs (consultations, prescriptions et hospitalisations) sont passées de moins d'1 milliard d'euros à 1,6 milliards d'euros. Dans le même temps, le nombre de patients arthrosiques pris en charge a augmenté de 54%. Aux Etats-Unis, les constatations ont été voisines et ont été lié à 2 facteurs de risque majeur que sont l'âge et l'obésité.

2.4.1.3 Physiopathologie générale

2.4.1.3.1 L'articulation mobile normale et l'articulation arthrosique

L'arthrose n'affecte pas uniquement que le cartilage articulaire mais l'intégralité de l'articulation (Figure 25) y compris l'os sous-chondral, les ligaments, la capsule articulaire, la membrane synoviale et les muscles péri-articulaires. De façon générale, l'arthrose débute par une destruction du cartilage, sous l'effet de facteurs systémiques et/ou locaux, caractérisée par la destruction des chondrocytes appelée chondrolyse, qui aboutit à la réduction de l'interligne articulaire fréquemment constatée lors de gonarthrose et à sa disparition totale à l'origine du pincement artulaire, suivie d'une condensation de l'os sous-chondral dite ostéosclérose sous-chondral, puis par l'apparition d'ostéophytes à l'origine de l'inflammation de la membrane synoviale (Figures 25, 26, 27 et 28) [38].



Figure 25 : L'articulation normale

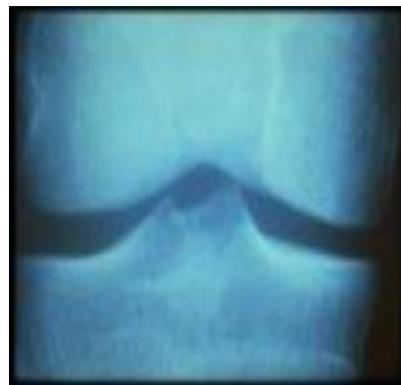


Figure 26 : Radiographie d'un genou normal ; l'espace entre le fémur et le tibia représente l'épaisseur du cartilage



Figure 27 : Arthrose incomplète avec pincement du cartilage

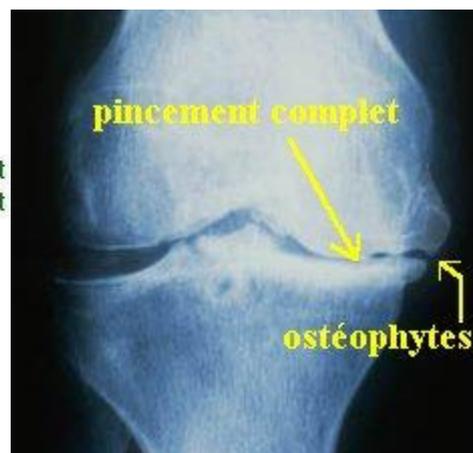


Figure 28 : Arthrose complète avec perte du contact artulaire qui se fait os à os expliquant l'importance des douleurs

2.4.1.3.1.1 Caractéristiques du cartilage normal

Il s'agit d'un tissu conjonctif non vascularisé et non innervé dont la nutrition est assurée principalement par diffusion à partir du liquide synovial sécrété par la membrane synoviale et par l'os sous-chondral qui sont tous deux vascularisés et innervés [39].

Il est composé d'un seul type cellulaire que sont les chondrocytes, représentant 1% de son volume, jouant un rôle fondamental dans la survie de ce tissu, et d'une matrice extracellulaire composée de 70% à 80% d'eau, de protéoglycanes et de fibres de collagène II qui sont majoritaires aux autres types de collagène, et dont les propriétés biochimiques confèrent au cartilage une élasticité et une résistance aux forces de compression [40].

Par conséquent, la principale fonction du cartilage est de protéger l'os sous-chondral des stress traumatiques et mécaniques en absorbant les chocs [41].

i) Les chondrocytes

Le chondrocyte a pour rôle principal d'assurer la dégradation et le renouvellement des composants de la matrice cartilagineuse. Les facteurs synthétisés par le chondrocyte à l'origine de la destruction des composants sénescents du cartilage sont les métalloprotéases (MMP) sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires que sont l'interleukine-1 β (IL-1 β) et le Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). Le chondrocyte synthétise également des enzymes protéolytiques à l'origine de la dégradation du collagène de type II et des protéoglycanes que sont respectivement, la collagénase et la protéoglycanase actives à pH physiologique. D'autres ne sont actives qu'à pH acide telles que les aspartates protéases (cathépsines D) et les cystéines protéases (cathépsines B, H, L et S) stockées dans les lysosomes chondrocytaires puis libérées dans le microenvironnement péricellulaire [42].

A l'état normal, le chondrocyte maintient un équilibre entre anabolisme et catabolisme permettant de conserver l'homéostasie du cartilage articulaire [39].

Il s'agit donc d'un processus physiologique normal destiné à éliminer les composants sénescents en faisant appel aux cellules de l'immunité innée qui pourrait à *contrario* s'avérer délétère et déclencher la genèse de la maladie (Cf. paragraphe 2.4.1.3.1.2 Caractéristiques du cartilage arthrosique).

ii) La matrice extracellulaire

La matrice cartilagineuse est composée de 5 à 10% de protéoglycanes et de 10 à 30% de fibres de collagènes dont 95% du collagène de type II, le tout dispersé dans un volume d'eau qui confère au cartilage des propriétés d'amortissement.

Les protéoglycanes, sont des biomolécules ubiquistes composées d'une protéine axiale et d'une ou de plusieurs chaînes de glycosaminoglycanes sulfatées (GAG), représentées principalement par le chondroïtine sulfate (CS), le kératane sulfate (KS), et le dermatane sulfate (DS), qui peuvent se retrouver à l'état libre mais le plus souvent fixées à des molécules d'acide hyaluronique (AH) par une protéine de liaison, formant ainsi des agrégats (aggrécane) d'un poids moléculaire élevé [43].

Le trait important des GAG est la présence de groupes négatifs qui attirent les ions positifs comme le sodium ou le calcium et donc retiennent l'eau, à l'origine d'une pression osmotique plus élevée dans le cartilage que dans le liquide synovial et qui explique la capacité du cartilage à supporter les charges mécaniques *in vivo* [44].

Les protéoglycanes retenues par les fibres de collagène (Figure 29), ont pour rôle de maintenir la quantité d'eau de la matrice qui confère un coefficient de friction faible grâce auquel le mouvement de glissement des pièces osseuses se fait sans frottement et sans douleur, puisque le cartilage n'est pas innervé [39].

Les fibres de collagène II confèrent une rigidité au cartilage et peuvent adapter leur orientation selon l'exigence fonctionnelle [40].

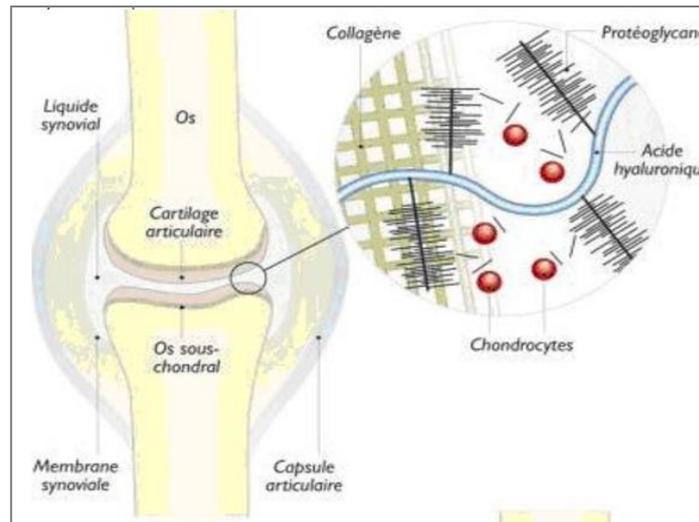


Figure 29 : Disposition des composants de la matrice cartilagineuse

2.4.1.3.1.2 Caractéristiques du cartilage arthrosique

A. Pathogénèse : l'inflammation de bas grade, un nouveau concept dans la définition de l'arthrose

L'arthrose a longtemps été considérée comme une maladie dégénérative du cartilage faisant intervenir que des processus biomécaniques, mais une nouvelle définition de l'arthrose [45] qui impliquait la dégradation du cartilage, le remodelage de l'os sous-chondral et la formation d'ostéophytes, associe dorénavant une inflammation de bas grade de la membrane synoviale principalement médiée par le système immunitaire inné.

Le système immunitaire inné (SII) reconnaît non seulement les motifs associés aux pathogènes PAMPs mais aussi les motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) dont la fixation aux récepteurs de l'immunité innée PRR va déclencher un processus physiologique médié par les macrophages destiné à l'élimination des composants sénescents pour permettre leur renouvellement. Comme évoqué précédemment, il s'agirait donc d'un processus physiologique normal.

Cependant, une activation prolongée ou dysrégulée de l'interaction PRR-DAMP pourrait s'avérer destructrice et a été observée dans la pathogénèse de l'arthrose (Figure 30) :

Il existe 4 classes de DAMPs associés au développement de l'arthrose :

- Les produits de décomposition de la MEC
- Les protéines plasmatiques (microglobulines $\alpha 1$ et $\alpha 2$, le fibrinogène, la protéine de liaison de la vitamine D) qui exsudent les vaisseaux sanguins aux sites endommagés par l'inflammation pour leur réparation
- Les alarmes intracellulaires libérées par les cellules stressées, endommagées ou nécrotiques
- Les cristaux microscopiques libérés du cartilage dans l'espace synovial (phosphate de calcium basique, phosphate de calcium dihydraté et l'acide urique).

Ces composants vont se fixer sur TLR et activer les voies de transcription inflammatoires intracellulaires MyD88-dépendantes et indépendantes, parmi lesquels le facteur de transcription NF κ B et les voies de signalisation médiées par les protéines kinases activées par un mitogène MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases).

Parmi les 10 TLR existant chez l'Homme, les TLR impliqués dans ce processus sont les TLR1 à TLR7 et le TLR9.

Cette activation induite sur les TLR des macrophages présents dans la synoviale va donc entraîner une libération de cytokines inflammatoires attirant d'autres molécules de l'immunité innée que sont les molécules du complément. Ces molécules sont effectivement aussi impliquées dans ce processus d'inflammation de bas grade puisqu'elles soutiennent les réactions inflammatoires en formant un complexe membranaire via les anaphylatoxines C3a et C5a, qui va se déposer au niveau de la membrane synoviale et au cartilage qui va attirer par chimioattraction des leucocytes pro-inflammatoires et activer des voies de signalisation intracellulaires inflammatoires MAPK, telles que la voie JNK (Janus-Kinase) qui activera le facteur de transcription JAK-STAT (JanusKinase-Signal Transducers and Activators of Transcription), et la voie NFκB.

Ces différentes actions seront donc à l'origine de la dégradation des tissus cartilagineux articulaires ce qui mène à conclure de la participation du système immunitaire inné dans la pathogénèse de l'arthrose.

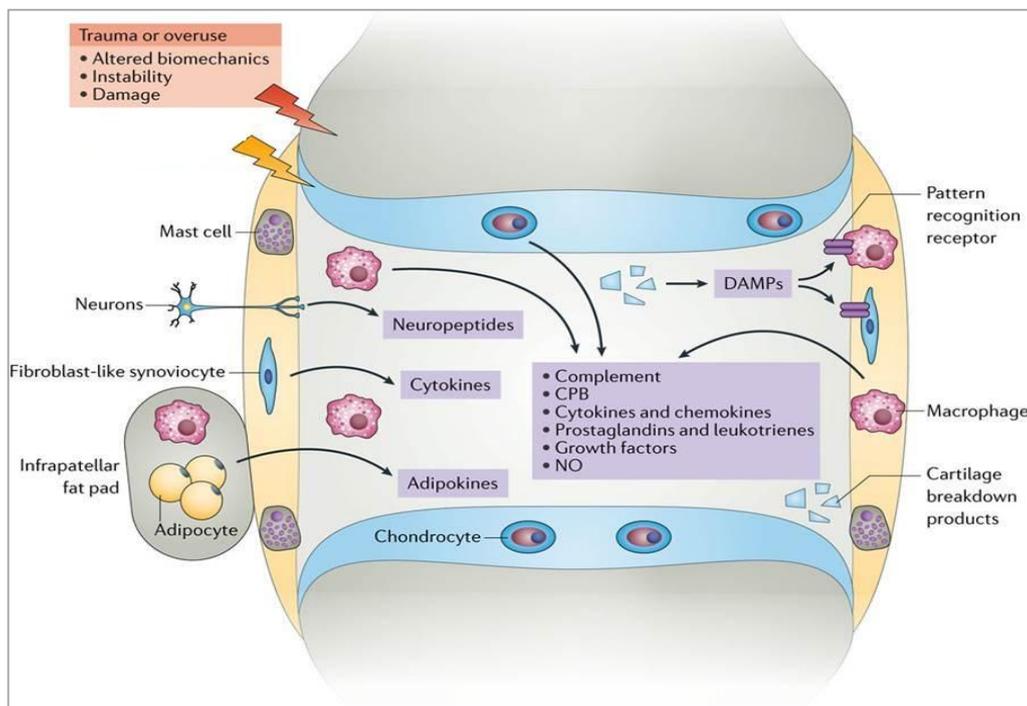


Figure 30 : L'inflammation de bas grade engendrée par le SII dans la pathogénèse de l'arthrose

B. L'angiogenèse et les tentatives de réparation du cartilage

Le cartilage articulaire normal est un tissu non innervé et non vascularisé. Cette propriété lui est conférée par sa richesse en facteurs anti-angiogéniques comme la chondromoduline-1 et la thrombospondine-1 (Figure 31, 1) [46]. La présence de vaisseaux sanguins est normalement observée qu'au niveau de la couche calcifiée du cartilage (Figure 31, 2) pour permettre les échanges nutritifs avec l'os sous-chondral.

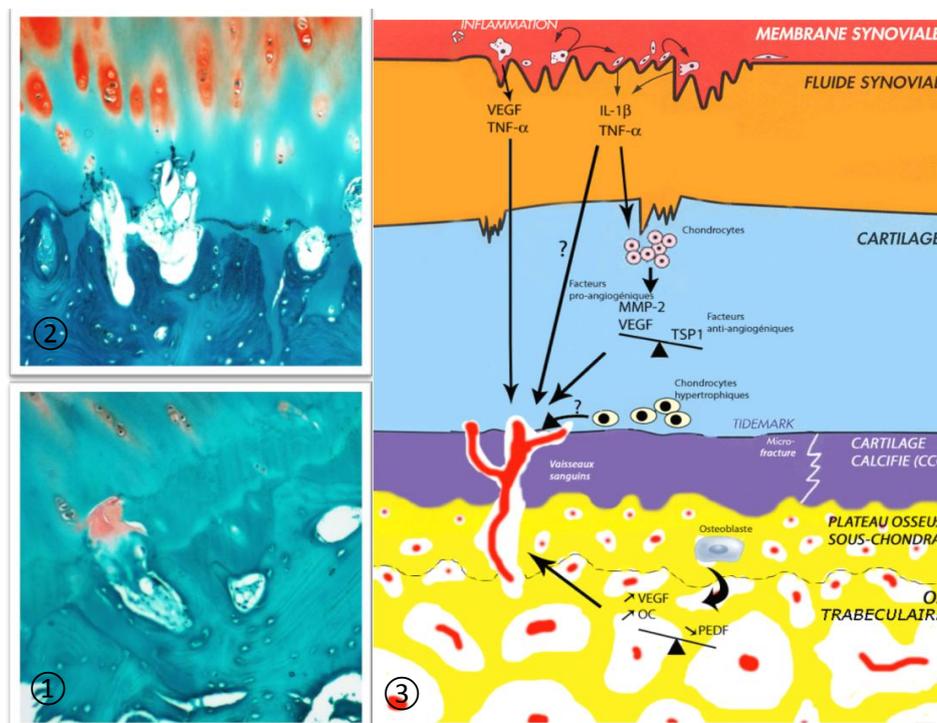


Figure 31 : Angiogenèse de l'articulation arthrosique

Mais l'hypoxie induite par l'inflammation de la membrane synoviale, induit un afflux de vaisseaux sanguins qui produisent VEGF et TNF- α dont cette dernière cytokine pro-inflammatoire est aussi sécrétée par les macrophages et qui sont tous deux des facteurs pro-angiogéniques destinés à réparer les lésions tissulaires. Or, l'inflammation prolongée sera à l'origine de la destruction de la membrane synoviale qui laissera donc pénétrer les vaisseaux sanguins et leurs produits de sécrétion TNF- α et VEGF qui par leur action pro-angiogénique vont stimuler la différenciation des chondrocytes et donc modifier leur morphologie en chondrocytes hypertrophiques correspondant au dernier stade avant leur apoptose, ce qui va déséquilibrer leur balance de production de composants cartilagineux et de facteurs anti-angiogéniques en faveur des facteurs angiogéniques et inflammatoires ce qui aboutit à la destruction du cartilage et au franchissement des vaisseaux sanguins à travers le tidemark de la zone calcifiée innervée ce qui explique la douleur ressentie lors de poussée inflammatoire d'arthrose, et qui vont stimuler la production de VEGF et d'ostéocalcine par les ostéoblastes de l'os sous-chondral impliqués dans l'ostéof ormation, à l'origine de la formation d'ostéophytes (Figure 31, 3).

Les microfractures perpétrées au niveau de la jonction os-cartilage vont permettre la communication entre les chondrocytes et les ostéoblastes sous-chondraux, qui dans les zones sclérosées, vont stimuler les chondrocytes à produire des enzymes pro-dégradatives que sont les métalloprotéases (MMP) dont la MMP3 et la MMP13 et diminuer par conséquent la production d'aggrécane et de collagène II.

i) Les acteurs de la phase anabolique
a. Les facteurs de croissance de la famille du Transforming Growth Factor et l'importance de ALK5

La superfamille du TFG- β [40] est composée de près de 40 ligands responsables de nombreux processus cellulaires incluant le développement embryonnaire, la formation tissulaire et la cicatrisation de plaies, et de trois type de récepteurs différents (T β R I, T β R II, T β R III) dont le rôle exact n'est pas complètement élucidé. Il est sécrété par les chondrocytes hypertrophiques et les cellules perichondrales du périchondre (tissu conjonctif entourant le cartilage sauf dans les surfaces articulaires).

Le TFG- β est produit par de nombreux types cellulaires sous une forme latente associée au LAP (Latency Associated Peptide) constituant des réserves susceptibles d'être utilisées lors de lésions tissulaires en particulier ici, dans le cartilage où il exerce un effet inhibiteur sur l'expression des récepteurs à l'IL-1 β , cytokine incriminée dans le développement de l'arthrose, dans les chondrocytes articulaires *in vitro* ce qui rend les chondrocytes moins sensibles à cette cytokine, et a un effet d'auto-induction sur sa propre expression.

D'autres familles appartenant à cette catégorie de facteurs de croissance que sont les BMP (Bone Morphogenetic Proteins) possèdent des propriétés fonctionnelles et de signalisation proches à celles du TFG- β et sont également produits par les chondrocytes.

Le TFG- β peut également inhiber la production de MMP et stimuler la synthèse de leur inhibiteur TIMP et augmente la production de macromolécules matricielles (collagène II et aggrécane) [48].

Il stimule aussi la prolifération des chondrocytes, et son absence est marquée par une perte en protéoglycane suivie de la dégradation du cartilage chez la souris [49].

L'injection répétée de TFG- β a conduit à la formation d'osteophyte, ce qui suggère fortement que ce facteur est un médiateur clé dans la réparation du cartilage [48] puisqu'à l'inverse, son inhibition endogène supprime la formation d'osteophytes *in vivo* et aggrave la dégradation du cartilage chez la souris arthrosique [49].

En effet, pour certains auteurs, la formation d'osteophytes pourrait contribuer à la protection du cartilage mais pour d'autres, elle pourrait être corrélée à la gravité des lésions.

Le TGF améliore la chondrogénèse induite par BMP2 dans les explants de cartilage bovin et améliore les propriétés hyalines du néo-cartilage [50].

En fait, le TFG- β peut avoir des effets agonistes ou antagonistes sur le cartilage en fonction du type de récepteur ALK (Activin receptor Like Kinases) (Figure 32) [47]:

Les protéines ALK sont des récepteurs transmembranaires présents sur la membrane des chondrocytes. Il existe 7 types de récepteur ALK I et 5 types de récepteur ALK II. Ils sont dotés d'un domaine intracellulaire à activité serine/thréonine kinase. Leur activation est dépendante des récepteurs aux TGF (T β R). Cependant, T β R nécessitent la présence des récepteurs ALK pour exercer leurs effets cellulaires. Lorsque le ligand au T β R se fixe sur son récepteur, ce dernier forme avec le récepteur ALK un complexe hétéromérique de haute affinité. Le domaine intracellulaire de ALK est phosphorylé par celui du T β R.

Ensuite, il existe deux voies de signalisation différentes induites par ces deux famille de récepteurs ; la voie canionique et la voie non canionique qui agissent en tandem pour préserver l'homéostasie du cartilage et dont les effets différent en fonction du type de récepteur ALK.

La **voie canionique** fait appel aux protéines Smad ; l'activation du domaine à activité serine/thréonine kinase par T β R, va recruter des protéines de signalisation cytoplasmique Smad qui vont se fixer à ce domaine via leur récepteur SARA (Smad Anchor Receptor Activation), et vont

s'hétérodimériser pour avoir une haute affinité pour d'autres protéines Smad cytoplasmiques intervenant dans la transduction du signal.

La **voie non canonique** se déclenche par ce même processus mais ne fait pas intervenir les protéines Smad. La phosphorylation du domaine intercellulaire de ALK va activer la protéine TAK1 et les voies de signalisation impliquées telles que ERK, JNK et p38 permettant d'empêcher l'hyperthrophie des chondrocytes en inhibant la synthèse de collagène X tout en stimulant leur différenciation terminale. Cette activation permettrait aussi d'inhiber la synthèse de MMP13 [49][50].

En fonction du type de récepteur ALK, la voie canonique intervient soit dans la production de composants matriciels soit dans la production de facteurs pro-dégradatifs [47] ;

Les récepteurs du type ALK5 recrutent les protéines Smad2/Smad3 à l'origine de l'expression de gènes favorisant la réparation du cartilage : le collagène II et l'aggrécane.

Les récepteurs du type ALK1 recrutent les protéines Smad1/Smad5/Smad8 à l'origine de l'expression de gènes pro-dégradatifs du cartilage.

Ainsi chez un sujet âgé, l'expression de ALK5 est diminuée tandis que celle de ALK1 est augmentée. De ce fait, le TGF contribuerait donc à la gravité de l'arthrose.

Chez un sujet jeune, l'expression de ALK5 est augmentée par rapport à celle de ALK1. Ce qui pourrait expliquer en partie la faible prévalence d'arthrose chez la population jeune.

Pour les futures biothérapies à venir avec le TGF- β , il serait donc plus judicieux de transférer préalablement les chondrocytes arthrosiques par ALK5 avant leur réimplantation.

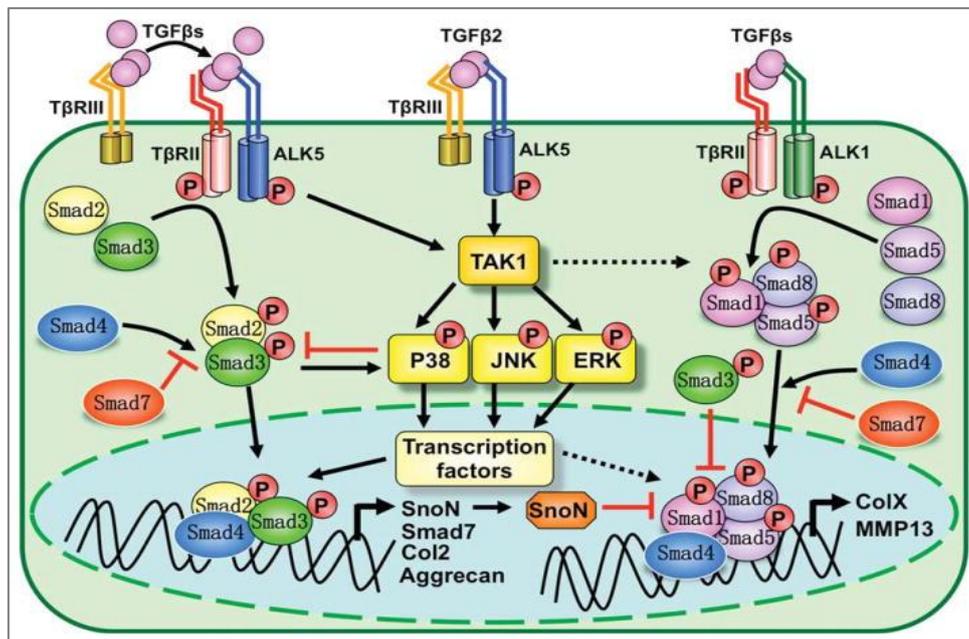


Figure 32 : Les différentes voies de signalisation du TGF- β

b. L'Insulin Growth Factor – 1

Dans les articulations mobiles, l'IGF-1 est plus concentrée dans le liquide synovial mais est également produite par les chondrocytes [48].

Des anciennes études ont montré la capacité de l'IGF-1 à pouvoir stimuler la production de protéoglycanes chez les chondrocytes *in vitro* et d'en diminuer leur dégradation [48].

De nouvelles données [51] ont montré que l'administration *in vivo* d'IGF-1 chez le lapin a diminué l'apoptose des chondrocytes et par conséquent le risque de fracture arthrosique.

L'IGF-1 et le TGF- β contrecarrent l'effet de IL-1 β pro-inflammatoire pour inhiber la production de MMP consécutive et en stimulant la production des composants matriciels [52].

c. Les cytokines chondroprotectrices et anti-inflammatoires

Il existe des cytokines chondroprotectrices telles que l'IL-1ra qui est l'antagoniste de l'IL-1 β largement incriminée dans le processus inflammatoire de l'arthrose, l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 qui empêchent la sécrétion de certaines MMP et inversement augmente celle de TIMP [52].

ii) Les acteurs de la phase catabolique

A long terme, l'hyperactivité des chondrocytes dans la production des composants de la matrice cartilagineuse s'épuise tandis que la synthèse des facteurs de dégradation s'intensifie dont la synthèse est aussi réalisée par les synoviocytes de la membrane synoviale [39]. Les chondrocytes qui représentent le seul type cellulaire indispensable à la réparation du cartilage deviennent déséquilibré ce qui ne laisse aucun espoir de survie.

a. Les enzymes protéolytiques

Les MMP jouent un rôle clé dans la dégradation des protéines collagéniques et non collagéniques. Il s'agit des collagénases (MMP 1,8 et 13), des gélatinases (MMP2 et 9) et des stromélysines (MMP3 et 10). Leur expression est induite par des cytokines pro-inflammatoires en l'occurrence, l'IL-1 β et le TNF- α et inhibée par TIMP [53].

Les DMTM (Desintegrin Metalloprotease with Thrombospondin Motif) sont des agrécanases qui semblent être impliquées aux premiers stades de l'arthrose avant l'augmentation de la sécrétion des MMP [54]. Au cours de l'arthrose, l'élévation du taux de MMP particulièrement celui de la MMP-13 est suivie de l'augmentation transitoire du TIMP mais dont la concentration s'avère insuffisante pour contrecarrer les effets des MMP[53 ; 54].

b. Les cytokines pro-inflammatoires

L'IL-1 β est la principale cytokine incriminée dans l'arthrose. Une fois fixé sur son récepteur de type 1 (IL-1RI), elle peut activer des voies de signalisation de p38 de la voie MAPK, ERK1/2, JNK de la voie NF- κ B, et de l'activateur de la protéine 1 (AP1) responsable de [52] ;

- L'inhibition de la synthèse du collagène II et des protéoglycanes en stimulant l'expression de MMP et d'agrécanases
- De l'apoptose des chondrocytes en stimulant la libération de monoxyde d'azote (NO)
- De la diminution de la prolifération des chondrocytes et de leur apoptose par production de prostaglandines E2 (PGE2) pro-inflammatoire

L'action de l'IL-1 β est régulée par un récepteur soluble antagoniste IL-1Ra produit en quantité insuffisante au cours d'arthrose comparativement à la forte production d'IL-1 β . En effet, cette dernière inhibe indirectement la production de IL-1Ra grâce au NO [49 ;52].

Des cytokines chondroprotectrices telles que l'IL-4 et l'IL-10 inhibent directement l'action de l'IL-1 β et sa synthèse, ou bien de façon indirecte, en inhibant l'enzyme NO synthétase inducible (iNOS) indispensable à la production de NO [52].

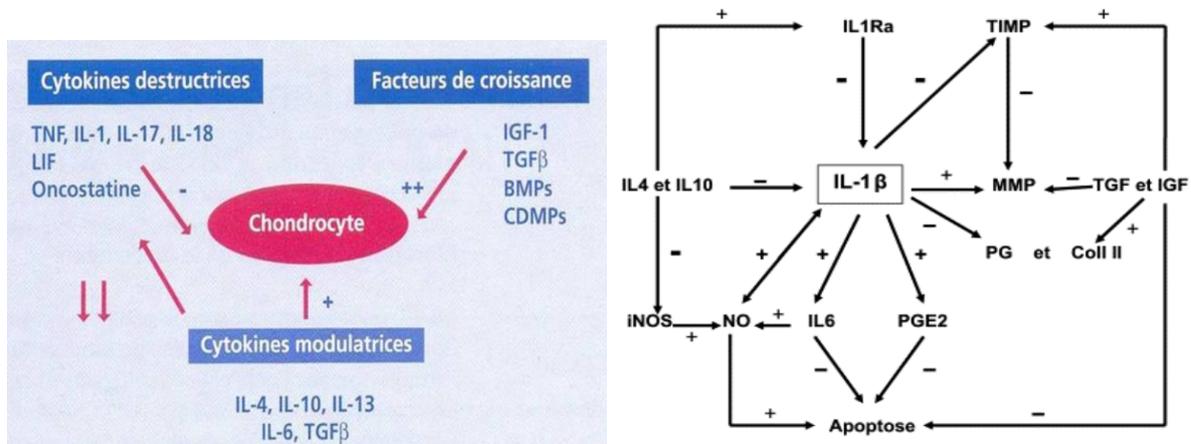
Le TNF- α est aussi une cytokine clé dans la pathogénèse de l'arthrose et agit en synergie de l'IL-1 β . Son expression ainsi que celles de ces récepteurs semblent être régulées par l'IL-1 β [52].

Il a un rôle procatabolique et un effet anti-anabolique en inhibant la synthèse des composants de la matrice cartilagineuse via l'expression des MMP [49].

D'autres cytokines pro-inflammatoires sont aussi incriminées telles que l'IL-6 produite par les chondrocytes dont l'injection dans le genou chez la souris a conduit à la formation de lésions arthrosiques tandis que la neutralisation de son gène a bloqué la dégradation du cartilage induite par hypoxie HIF-2 α (Hypoxia-Inducible Factor 2 α) [49]. De plus l'IL-6 serait impliquée dans la stimulation de la synthèse de MMP [53].

L'IL-17, synthétisée de façon autocrine par le chondrocyte et de façon paracrine par la synoviale tout comme la plupart des cytokines inflammatoires, pourrait stimuler la synthèse de NO [48]. Les résultats d'une étude [55] ont montré que le niveau de concentration en IL-17 est en corrélation avec la sévérité de la douleur dans la gonarthrose et que le blocage de sa voie de signalisation pourrait retarder la douleur liée à l'arthrose.

LIF (Leukemic Inhibitor Factor) est une cytokine de la famille de l'IL-6 dont la concentration est augmentée dans la membrane et le liquide synovial des patients arthrosiques, est capable de stimuler la résorption du cartilage et de stimuler la synthèse de MMP et de NO [48].



Figures 33 et 34 : Les différents facteurs agissant sur le cartilage et leurs effets, et le rôle clé de l'IL-1 β dans la balance anabolique et catabolique

c. Le Transforming Growth Factor β

Comme évoqué précédemment, selon le type de récepteur transmembranaire ALK, TGF- β peut activer l'expression de gènes codant pour les MMP et pour le collagène X à l'origine de la différenciation des chondrocytes hypertrophiques.

d. Le monoxyde d'azote

Le NO est un gaz libéré par le chondrocyte sous l'action de iNOS. A cours de l'arthrose, l'augmentation de NO s'explique par la surexpression de iNOS induite par l'IL-1 β qui possède les mêmes effets délétères que celle-ci [49 ;52]

2.4.1.4 Physiopathologie et facteurs de risques liés à l'hyperperméabilité intestinale

2.4.1.4.1 L'arthrose d'origine métabolique

2.4.1.4.1.1 L'obésité

i) Epidémiologie croisée obésité/ arthrose

L'obésité et le surpoids favorisent l'arthrose de la hanche et du genou par excès de contraintes mécaniques appliquées aux articulations portantes qui favorisent la dégradation du cartilage. L'obésité favorise aussi l'arthrose digitale par un effet systémique impliquant des adipokines synthétisées par le tissu adipeux mais aussi par les chondrocytes et les ostéoblastes, responsables d'un effet pro-inflammatoire et pro-dégradatif sur le cartilage.

Le lien entre gonarthrose, coxarthrose et obésité a été montré dans de nombreuses études [56] : les sujets obèses ont un risque augmenté de gonarthrose douloureuse ou radiologique, en particulier bilatérale. Il existe aussi un « effet-dose » de l'obésité : le risque de gonarthrose est augmenté de 15% pour chaque augmentation d'une unité d'IMC (Indice de Masse Corporelle). En revanche, le risque de développer une coxarthrose est moindre par rapport à la gonarthrose surtout pour les formes bilatérales. De plus, les défauts d'axe des membres inférieurs majorent ce risque. Ces résultats sont également prouvés par l'utilisation fréquente et précoce de prothèse de la hanche ou de genoux chez les sujets ayant un IMC élevé. La « durée de vie » d'une articulation arthrosique est donc réduite chez les sujets obèses.

A l'obésité s'ajoutent d'autres facteurs comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète qui majorent également le risque de gonarthrose et d'arthrose digitale. L'implication du tissu adipeux serait variable selon le sexe : chez l'homme, le volume de tissus adipeux viscéral est associé à l'incidence de l'arthrose digitale. Pour la gonarthrose, le facteur associé serait la masse musculaire, alors que chez la femme, il s'agit principalement de la masse grasse. Par ailleurs, l'association d'une sarcopénie à l'obésité majore le risque de gonarthrose chez les individus ayant le même IMC [57].

En effet, une cohorte néerlandaise de 6673 sujets obèses a montré qu'une sarcopénie majorait le risque de gonarthrose à IMC égal, et que chez l'homme le facteur de risque est associé à la masse musculaire, tandis que chez la femme, il s'agirait principalement de la masse grasse [58].

L'obésité et le surpoids sont indépendamment associés à l'arthrose digitale avec un risque multiplié par 2 puisqu'en plus des contraintes mécaniques s'ajoutent les facteurs systémiques [56].

L'arthrose des articulations portantes serait plus associée au stress mécanique dû à l'obésité plutôt qu'au stress métabolique, tandis qu'à l'inverse, l'arthrose digitale serait, pour sa part, associée aux troubles métaboliques, indépendamment de la surcharge pondérale [57].

ii) Pathogénèse

L'intestin grêle regroupe principalement 4 phylums bactériens classés par ordre décroissant en fonction de leur abondance dans la composition du microbiote: le phylum des *Firmicutes* regroupant des bactéries gram+, le phylum des *Bactéroïdetes* regroupant des bactéries gram-, et qui tous deux constituent les deux phylums les plus prédominants, puis les *Actinobactéries* et les *Protéobactéries* [59] (Tableau 2).

Faecalibacterium prausnitzii est la bactérie la plus abondante du microbiote intestinal humain adulte sain représentant 5% de la population bactérienne totale et appartient au phylum des *Firmicutes* [60].

Il s'agit d'une bactérie dotée de propriétés anti-inflammatoires dont la diminution est corrélée au développement de MICI [61].

Tableau 2 : Composition du microbiote sain

Microbiota in normal gut	Microbiota in obesity
<i>Firmicutes</i> phylum	Increase in <i>Firmicutes</i> phylum
<i>Bacteroidetes</i> phylum	Reduced abundance of <i>Bacteroidetes</i>
<i>Actinobacteria</i> phylum	A higher level of <i>Actinobacteria</i> phylum
<i>Verrucomicrobia</i> phylum	Lower proportion of <i>Verrucomicrobia</i>
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> species	Reduced abundance of <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> species

Il existe 9 autres groupes retrouvés en plus faible proportion dont les *Chlamydiae*, *Cyanobacteria*, *Deferribacteres*, *Deinococcus-Thermus*, *Fusobacteria*, *Spirochaetes*, et *Verrucomicrobia* [62].

Ces bactéries vivent en symbiose avec d'autres micro-organismes, et plusieurs études ont corrélé le déséquilibre de cette normobiose au développement de nombreuses pathologies représentant ainsi l'intestin au cœur du carrefour pathologique. Nous nous intéresserons ici au développement de l'obésité originaire de l'inflammation intestinale, dont les données épidémiologiques ont corrélé son incidence au développement de l'arthrose.

Nous avons vu dans les paragraphes précédents que la dysbiose était un facteur de risque de l'inflammation intestinale. La modification du microbiote a été effectivement observée chez le sujet obèse, ce qui permet donc de suggérer que l'inflammation intestinale induite par la dysbiose peut être à l'origine du développement de cette pathologie [63]. Plus précisément, cette dysbiose se caractériserait par la diminution des *Bacteroidetes* en faveur des *Firmicutes*, soit un ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* est de 100 pour 1 chez le sujet obèse tandis que le ratio normal est de 10 pour 1 [61].

Le mécanisme inflammatoire est principalement lié au LPS des bactéries gram- [60], et sachant que le phylum des *Bacteroidetes* est le plus abondant de ces bactéries lors de dysbiose (Tableau 3), cela nous mènerait à croire que les *Bacteroidetes* sont en partie responsable du développement de l'obésité.

Or cette théorie demeure controversée puisqu'en fait le LPS bactérien des bactéries gram- n'est pas systématiquement inflammatoire [64] ; leur caractère dépend de la nature des protéines associées à leur vésicule excrétée de la membrane externe.

Ainsi, les *Bacteroidetes* orientent plutôt la réponse immunitaire vers une réponse régulatrice Th3, en favorisant l'expression de l'Il-10 anti-inflammatoire [65].

Pour expliquer le caractère inflammatoire de l'obésité associée à une endotoxémie élevée, il s'agirait en réalité, des bactéries gram- appartiennent au groupe des *Prevotellaceae*, sous-groupe du phylum *Bacteroidetes*, constituant la source majeure de LPS [65].

Tableau 3 : Composition du microbiote du sujet obèse

Microbiota
<i>Archaea</i> (a domain of microorganisms)
Phylum <i>Firmicutes</i> : <i>Erysipelotrichi</i> (a class of bacteria)
<i>Methanobacteriales</i> (an order of bacteria)
<i>Prevotellaceae</i> (a family of bacteria)
<i>Rumimococcus</i> (a genus of bacteria)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> and <i>Methanobrevibacter smithii</i>
<i>Clostridium ramosum</i> (a member of the <i>Erysipelotrichi</i>)
<i>Clostridium leptum</i> (cluster IV) (associated with both obesity and weight loss)
Specific species from <i>Oscillibacter</i> and <i>Clostridium</i> clusters XIVa and IV
<i>Lactobacillus</i> spp. - <i>Lactobacillus reuteri</i>

Le mécanisme [63] débuterait par un régime alimentaire riche en graisses à l'origine de l'augmentation de bactéries gram-. L'activation de TLR4 par les LPS aboutirait aux mêmes mécanismes cités précédemment lors de la surexpression de TLR4, conduisant à une augmentation de la perméabilité intestinale et à la translocation bactérienne. Cette inflammation endotoxinique devient à l'origine d'une hyperphagie conduisant au phénotype obèse :

Un mécanisme neuronal faisant aussi intervenir les LPS dans lequel les afférences vagales se révèlent résistantes à la leptine chez les rats obèses qui développent ainsi une hyperphagie conduisant à un gain de poids.

Cette perméabilité intestinale est corrélée à une plus grande absorption de bactéries chez les souris soumises à un régime HFD (High Fat Diet) que chez les souris soumises à un repas standard, et qui s'est révélée inversée par l'administration de probiotiques.

Ainsi, une diète riche en graisses est directement responsable du développement de l'obésité et qui l'aggrave indirectement en augmentant l'absorption des LPS via la lymphe en l'intégrant aux chylomicrons. En effet, comme le régime HFD augmente la formation de chylomicrons, il y'aura donc plus de chylomicrons disponibles pour intégrer les LPS pour augmenter leur absorption, d'où l'augmentation de l'endotoxémie lors d'un régime HFD particulièrement constatée chez le sujet obèse, que lors d'un régime pauvre en graisses.

De plus, l'administration de LPS durant 4 semaines chez la souris a conduit au développement de l'obésité semblable aux souris HFD.

Ce qui permet donc d'affirmer que le LPS est bien le facteur incriminé des bactéries gram- dans le développement de l'obésité. Nous allons donc nous intéresser aux mécanismes d'action du LPS systémique aboutissant au développement de l'obésité en plus du mécanisme neuronal. Le LPS agirait en activant TLR4 au niveau des adipocytes et des macrophages migrant vers les tissus adipeux, activant ainsi les voies inflammatoires intracellulaires MAPK et NFκB à l'origine de la diminution de la sensibilité à l'insuline et d'une adiposité accrue optimisées par la répression du gène à l'angiotensinogène like 4 (Angptl4), à l'origine de l'augmentation de l'activité de la LPL (Lipoprotéine lipase) épithéliale. En effet, les souris dépourvues de TLR4 se sont révélées être résistantes à l'obésité induite par l'alimentation et à l'insulinorésistance consécutive.

L'interaction de LPS avec TLR4 est médiée par CD14 puisque lorsque le LPS a été administré chez la souris CD14^{-/-}, il n'y avait pas de gain de poids.

Donc l'obésité ferait bien intervenir à la fois des mécanismes intestinaux caractérisés par l'augmentation de la perméabilité intestinale, et systémiques, caractérisés par le passage d'endotoxines à travers la barrière intestinale induisant une résistance à l'insuline et un gain de poids en augmentant l'expansion des tissus adipeux.

Cependant, il existe d'autres facteurs issus du microbiote intestinal en plus du LPS, impliqués dans le développement de l'obésité, que sont les produits métaboliques finaux élaborés par les bactéries à partir de composés diététiques, d'où l'importance de l'alimentation dans l'incidence de cette pathologie.

Ces métabolites sont représentés par trois types d'acides gras ou acide carboxylique à chaîne courte ;

- L'acétate, qui semble avoir un caractère obésogène
- Le butyrate et le propionate ayant des propriétés anti-obésogènes

Le **butyrate** augmente la quantité d'enzymes mitochondriales nécessaires aux réactions oxydatives destinées à la production d'énergie, prévient l'endotoxémie métabolique et active la

glucogénogénèse intestinale. Chez la souris, il améliore la sensibilité à l'insuline et augmente les dépenses énergétiques en améliorant la fonction mitochondriale, ce qui contribue donc à réduire le risque d'obésité. Il présente également une action anti-inflammatoire permettant d'accroître la fonction de la barrière intestinale.

Avec le **propionate**, ils augmentent l'expression du gène codant pour la leptine, hormone intestinale anorexigène, et réduisent donc l'apport alimentaire et régulent donc le poids corporel. Par cette même action, ils protègeraient contre l'obésité induite par un régime alimentaire sans causer d'hypophagie. Ils diminuent également la synthèse du cholestérol en inhibant l'activité de l'acétylCoA synthétase, et antagonisent donc l'action de l'**acétate** qui inversement stimule la production de cholestérol.

De plus, le propionate agit comme un précurseur de la gluconéogénèse dans le foie, ce qui pourrait donc diminuer la synthèse hépatique de cholestérol puisque les acides gras nécessaires à sa synthèse seront détournés en faveur de la synthèse de glucose. Enfin, le propionate inhiberait la production de resistine, hormone impliquée dans l'insulinorésistance, produite par la moelle osseuse et les adipocytes.

L'acétate semble être plus obésogène que le butyrate et le propionate car il constitue un substrat pour la lipogénèse et la synthèse de cholestérol dans le foie et les tissus adipeux, et tout comme le butyrate et le propionate, il protègerait contre l'obésité induite par un régime alimentaire sans causer d'hypophagie.

Tableau 4 : Résumé des propriétés biologiques des acides carboxyliques à chaîne courte

Butyrate
A major energy source for colonocytes
Involved in cellular apoptosis, proliferation and differentiation
Possesses metabolic effects like increase in mitochondrial activity, prevention of metabolic endotoxemia and activation of intestinal gluconeogenesis
Improves insulin sensitivity and increases energy expenditure by improving mitochondrial function resulting in reduction of obesity
Increases intestinal barrier function - an antiinflammatory potential
Protects against diet-induced obesity without causing hypophagia - the action being mediated through stimulation of anorexigenic gut hormones
Increases the expression of the gene coding for synthesis of leptin
Propionate
Increases the expression of the gene coding for synthesis of leptin
Protects against diet-induced obesity without causing hypophagia - the mechanism being similar to butyrate
Decreases cholesterol synthesis by inhibiting the activity of the enzyme acetyl-CoA synthetase
Acts as a precursor for hepatic gluconeogenesis thereby decreasing the hepatic synthesis of cholesterol
Inhibits the expression of resistin in human adipose tissue
Acetate
Acts as a substrate for lipogenesis and cholesterol synthesis in liver and other tissues
Gives protection against diet-induced obesity without causing hypophagia

Dans le développement de l'obésité [66] (Figure 34), ces acides carboxyliques à chaîne courte issus de la fermentation de glucides se lient au récepteur GPR41 (G-Protein coupled Receptor 41) intestinal et promeuvent l'expression de PYY (Peptide YY), ce qui ralentit le transit intestinal. Le ralentissement du transit intestinal favorise donc l'augmentation du temps d'absorption des nutriments, dont les bactéries gram- et leur LPS.

Certains acides carboxyliques à chaîne courte activent également le récepteur GPR43 (G-Protein coupled Receptor 43) du tissu adipeux : cette activation diminue la lipolyse et augmente la différenciation PPAR γ -dépendante, contribuant ainsi à l'expansion du tissu adipeux.

L'augmentation du niveau de LPS dans le sang est aussi liée à l'activation du système endocannabinoïde au niveau intestinal médiée par le LPS, entraînant une augmentation de la perméabilité de l'intestin. Le LPS active la production du peptide SAA3 (Amyloïde sérique A 3) inflammatoire dans l'intestin et le tissu adipeux incriminé dans l'insulinorésistance, dont la production est issue de l'activation des voies inflammatoires MAPK et NF κ B par le LPS.

La phosphatase alcaline (PA) intestinale joue un rôle important dans la détoxification des LPS par déphosphorylation de leur portion lipidique impliquée dans l'altération de la perméabilité intestinale, et donc réduit le taux de LPS circulant. Une alimentation riche en graisses diminue son activité ce qui explique donc parallèlement, l'augmentation de l'endotoxémie.

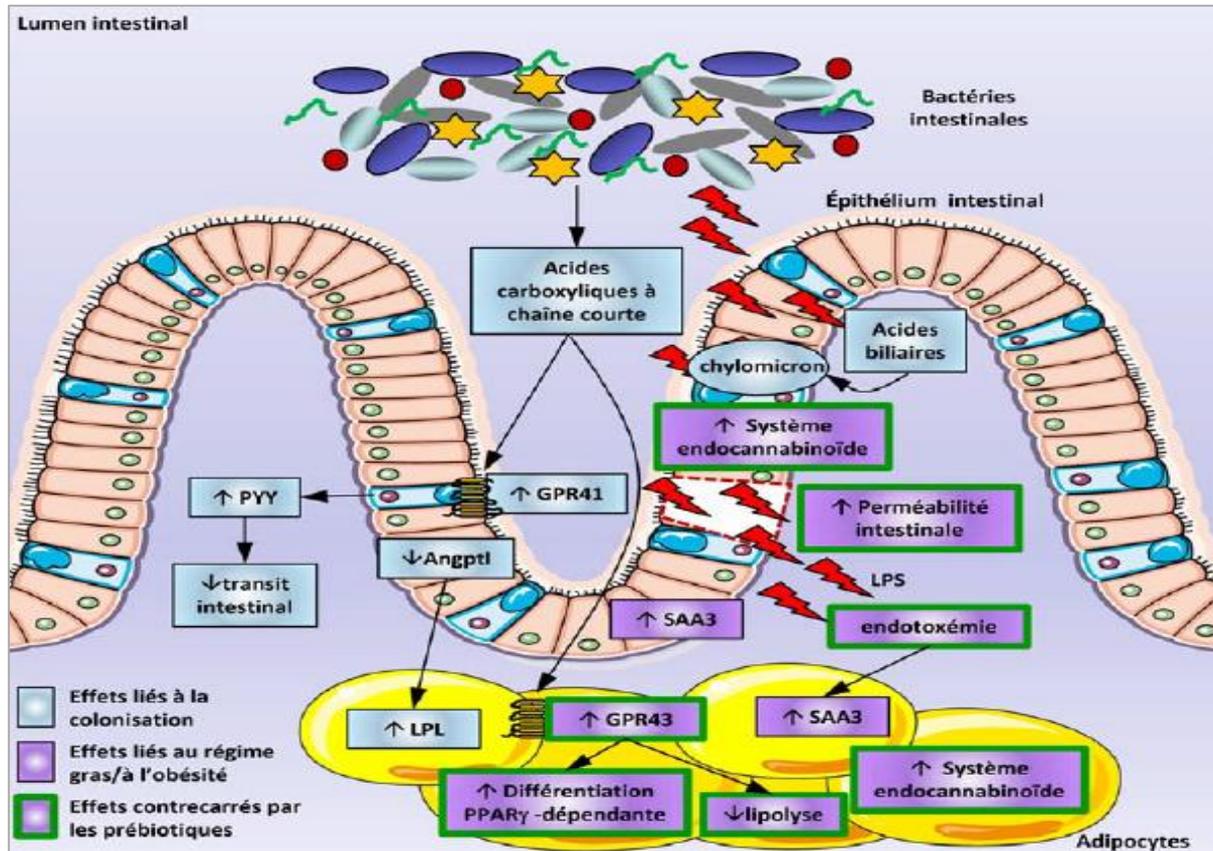


Figure 34 : Effets des acides carboxyliques à chaîne courte dans le développement de l'obésité

iii) Physiopathologie de l'arthrose

Les données épidémiologiques ont révélé que le développement de l'arthrose lors d'obésité pourrait faire intervenir des facteurs mécaniques liés à l'excès de poids et métaboliques liées à la sécrétion d'adipokines fréquemment constatée lors d'arthrose digitale puisqu'elle ne fait pas partie des articulations portantes, et donc ne fait pas intervenir des facteurs mécaniques.

Ainsi, nous allons donc nous intéresser au développement de l'arthrose d'origine systémique puisque les cytokines impliquées découlent de l'inflammation intestinale.

La production de cytokines induite par l'insulinorésistance au niveau des tissus adipeux, est également réalisée par les chondrocytes et les ostéoblastes, et sont appelées adipocytokines ou adipokines. Les adipokines les mieux connues sont ; la leptine, la resistine, l'adiponectine et la visfatine [67].

Leur production est augmentée au cours de l'arthrose à l'exception de l'adiponectine. Leur taux dépend du sexe puisqu'elles sont retrouvées en plus grande quantité chez la femme que chez l'homme pour un IMC identique. Cela pourrait donc contribuer à la forte prévalence de l'arthrose chez la femme en plus de la perte en œstrogène lors de la ménopause.

Les adipokines ayant un effet cataboliques sur les chondrocytes sont la leptine, la vistafine et la resistine, qui stimuleraient la sécrétion de médiateurs inflammatoires aussi par les osteoblastes, tels que l'Il-1 β , l'Il-6, l'Il-8, les MMP, le TNF- α , le NO, la COX-2, les PGE2 ainsi que le facteur oncogène MCP-1 (Monocyte Chimio-attractif Protein-1) [68].

Néanmoins, cette théorie demeure controversée [69] puisque dans certains cas, ces adipokines présenteraient plutôt un effet anabolique et réparateur, marqué par la formation induite d'osteophytes sous-chondraux. De plus, l'adiponectine favoriserait l'expression de cytokines anti-inflammatoires comme l'Il-10 et l'Il-1, diminuant celle de l'Il-1 β et celle des MMP en augmentant l'expression de TIMP.

Ainsi, l'arthrose aurait plutôt dans ce cas une origine endotoxinique [69] dont nous développerons le mécanisme au paragraphe «2.4.1.4.2 L'arthrose d'origine infectieuse et auto-immune ».

2.4.1.4.1.2 Le diabète de type 2

i) Epidémiologie croisée diabète 2/ arthrose

Du fait que la translocation bactérienne pourrait atteindre divers tissus par la circulation systémique, et que la propagation de l'inflammation métabolique induite pourrait contribuer à la pathogénèse de l'arthrose, comme pour l'obésité, nous nous intéresserons s'il existe aussi un lien avec le diabète.

En effet beaucoup d'études épidémiologiques ont permis de relier le diabète à l'arthrose [69] :

Une étude de cohorte [70] mesurant l'interaction entre le diabète 2 et l'arthrose de 1962 à 2014 chez 450 000 personnes diabétiques et plus de 3 millions de sujets non-diabétiques, a montré un taux plus important de personnes nécessitant une arthroplastie chez les sujets diabétiques comparativement au groupe non diabétique, avec un risque élevé pour l'arthrose de la hanche (3,4) que pour l'arthrose du genou (1,2).

L'étude de cohorte Bruneck Study [71] portée sur 927 sujets âgés de 40 à 80 ans et suivis pendant 20 ans (de 1990 à 2010) a aussi confirmé ces résultats puisque 17,7% de sujets diabétiques nécessitant une arthroplastie tandis que le taux était plus bas (5,3%) chez les sujets non diabétiques.

Une autre méta-analyse récente [72] a montré la prévalence de l'arthrose chez 5788 diabétiques de 29,5+/-1,2%, et que cette incidence était bien plus faible chez les sujets non diabétiques.

Une étude intéressante [70] incluant en plus d'autres composantes du syndrome métabolique telles que l'IMC (Indice de Masse Corporel), l'HTA (Hyper Tension Artérielle) et les dyslipidémies, a été effectuée dans une cohorte de 559 sujets dont 6,6% de participants diabétiques :

Le rétrécissement de l'espace articulaire était statistiquement plus élevé chez les personnes malades que chez les personnes saines, avec le diabète comme seul facteur de risque indépendant des autres composants du syndrome métabolique.

Ainsi, ces données épidémiologiques nous ont donc confirmé qu'il existe bien un lien entre le diabète 2 et le développement de l'arthrose, et donc que l'inflammation intestinale à l'origine du diabète 2 partage indirectement ce lien.

Tableau 5 : Etudes de cohorte de patients datant de plusieurs décennies établissant un lien entre diabète 2 et le développement de l'arthrose

Authors	Sample Studied	Key Finding
Bottie et al. [38]	Hip and knee replacement patients rates of return to the theatre	Diabetes was associated with higher odds of requiring these additional index procedures
Fadhil et al. [12]	65 type 2 diabetes patients	Type 2 diabetes predicted the development of severe knee OA independent of age and other known risk factors for OA
King et al. [39]	450,000 patients with diabetes type 2	Rates of OA progression were higher in the diabetic patients when compared to control individuals
Martinez-Huedo et al. [40]	Reviewed 122,926 cases undergoing total hip arthroplasty	Immediate outcomes were worse in diabetes cases
Mednick et al. [32]	27130 primary total hip arthroplasty cases	Diabetes increased risk for readmission
Miksch et al. [16]	Examined 3,546 type 2 diabetes cases	Patients with diabetes and OA had low quality of life scores for pain and impairment
Nuesch et al. [17]	1163 OA patients over age 35	Patients with comorbid diabetes had increased mortality rates
Paxton et al. [33]	41,750 knee OA cases were followed from 2001-2008	Diabetes was a strong predictor of the risk for failure after knee joint arthroplasty
Rahman et al. [41]	577,601 randomly selected individuals	Younger adults and older women with OA have increased risks of developing diabetes compared to age-sex matched non-OA controls
Rajamaki et al. [19]	134 cases OA after hip/knee replacement	25% [934/1340] had diabetes, 19 had prior preexisting diabetes
		Those with previous type 2 diagnoses had pain in operated joint for up to 2 years after surgery
Ray et al. [53]	Examined 100 diabetic cases	27% had knee osteoarthritis, 17% had hand osteoarthritis
Schett et al. [10]	927 men and women followed 20yr	Rates of surgery were elevated in diabetes
		Type 2 diabetes independently predicts onset of severe OA, when controlling for age and BMI
Sturmer et al. [7]	809 knee or hip OA cases awaiting surgery	Bilateral cases often also had type 2 diabetes
Schairer et al. [52]	1415 hip arthroplasty cases	Unplanned hospital readmissions were associated with diabetes
Wang et al. [11]	2000 residents over 45 yrs in Mongolia	Prevalence of osteoarthritis was affected by diabetes

ii) Pathogénèse

Il existe des bactéries prodiabétiques [73] dans la flore intestinale parmi lesquelles *Prevotella copri* majoritairement identifiées parmi les quatre bactéries susceptiblement impliquées, dont un régime alimentaire riche en graisses crée un déséquilibre en leur faveur à l'origine du développement du diabète de type 2, par un mécanisme similaire à celui de l'obésité d'origine intestinale.

Ces bactéries prodiabétiques sont tout d'abord reconnues par le récepteur NOD2 des cellules épithéliales intestinales, qui, comme évoqué précédemment, font partie des récepteurs du SII, ce qui déclenche donc le recrutement de phagocytes et d'autres cellules immunitaires.

Mais lorsque NOD2 dysfonctionne, les phagocytes deviennent incapables de digérer entièrement les bactéries qui se retrouvent alors encapsulées et véhiculées dans la circulation systémique, où elles pourront migrées vers d'autres tissus tels que le foie, les muscles, et les tissus adipeux où l'inflammation sera à l'origine d'une insulinoresistance. Par conséquent, l'altération de la fonction NOD2 augmente la perméabilité intestinale ce qui facilite la translocation bactérienne vers la voie systémique (Figure 35).

Cette translocation bactérienne intensifie l'inflammation à tous ces tissus cibles par la production locale de cytokines provoquent ainsi une baisse de la sensibilité des cellules à l'insuline, qui se traduit par une baisse de l'expression des transporteurs au glucose membranaires et donc les cellules ne pourront plus stocker de glucose. Il y'a donc une augmentation de la glycémie dont la chronicité est à l'origine du diabète de type 2.

Ainsi, NOD2 constitue actuellement une cible de recherche thérapeutique visant à bloquer le développement du diabète mais aussi de l'obésité.

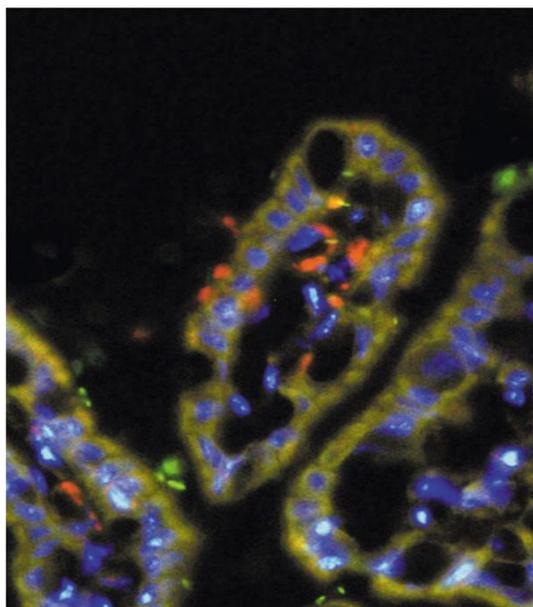


Figure 35 : Vue microscopique de la translocation bactérienne intestinale

iii) Physiopathologie de l'arthrose

Un environnement hyperglycémique favorise la formation d'espèces réactives à l'oxygène (une partie du glucose oxydé échappe à la réaction de combustion en CO₂) à l'origine des dommages tissulaires au niveau des articulations touchant la membrane synoviale, les ligaments, les tendons et même les os puisque l'hyperglycémie a été associée à une résorption osseuse prématurée et à un retard de cicatrisation des fractures osseuses chez la souris [74 ;75].

En effet, une étude [74] a montré une réduction de 49% de la teneur en collagène du cartilage articulaire associée à une dégénérescence des chondrocytes chez les rats diabétiques. Cette perte de collagène contribuerait ainsi à l'altération des structures péri-articulaires, et donc à la perte de leur effet protecteur sur l'articulation.

D'autres facteurs de l'hyperglycémie interviennent (Tableau 6) tels que l'accumulation de produits avancés de glycation (AGE : Advanced Glycation End-products) qui est le troisième facteur de senescence cellulaire après l'oxydation et le déclin hormonal, activant les voies MAPK et NFκB des chondrocytes aboutissant à leur apoptose.

Intervient aussi dans l'oxydation osmotique, le sorbitol activant les voies MAPK des chondrocytes.

Les espèces réactives à l'oxygène contribuent à augmenter l'expression du transport au glucose GLUT1 par les chondrocytes dont la production atteint un seuil critique favorisant leur apoptose par stress oxydatif.

Tableau 6 : Mécanismes liés au diabète altérant les tissus articulaires

Potential DM mechanisms	Contributing pathways	Examples of major mediators	Examples of molecular participants
Inflammation	AGE/RAGE, innate immune pathways	Cytokines, Adipokines, Reactive oxygen species	MMPs, TLR
Oxidative stress	Glucose transporters AGE/RAGE	Reactive oxygen species	GLUT, ATP, ADP
Osmotic stress	Polyol pathway	Sorbitol	p38 MAPK

En effet, les personnes arthrosiques présenteraient des chondrocytes incapables de diminuer le nombre de transporteur GLUT1 comparativement aux chondrocytes normaux, ce qui conclut donc que des fortes concentrations en glucose favorise la production de radicaux oxygénés qui stimulent l'expression de l'Il-1β et la voie NFκB à l'origine de la dégradation des composants matriciels du cartilage.

Les AGE, dont la production est accélérée lors d'hyperglycémie, se fixent sur leur récepteur RAGE présent à la membrane des chondrocytes où ils activent l'expression de gènes inflammatoires des voies MAPK et NFκB à l'origine de l'augmentation de composant pro-dégradatifs du cartilage tels que les PGE2, MMP13, COX-2 et de cytokines inflammatoires, diminuant aussi la synthèse du collagène II et de protéoglycane (Figure 36).

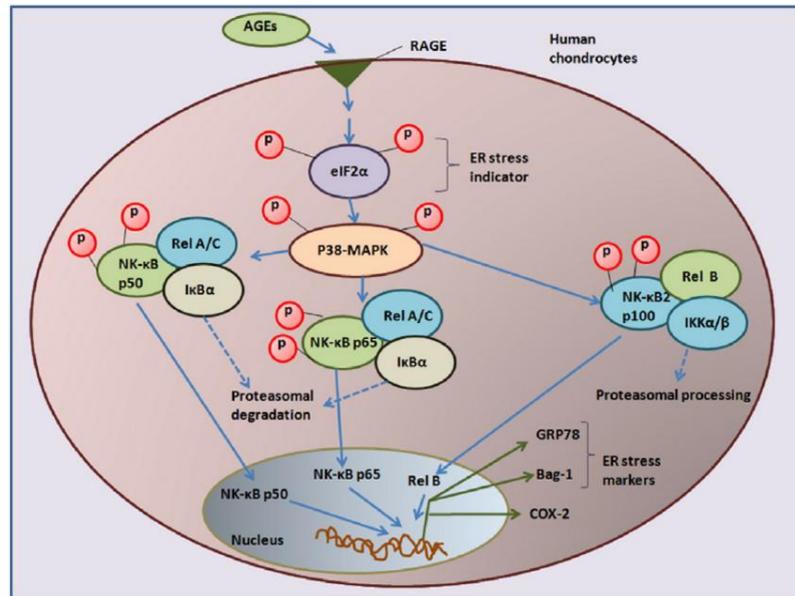


Figure 36 : Effets inflammatoires et pro-dégradatifs des AGE sur les chondrocytes

En effet, d'un point de vue histologique, le cartilage de la cheville des personnes diabétiques présenterait une rigidité inférieure et une perméabilité importante par rapport aux sujets non diabétiques. Ceci probablement lié à l'accumulation d'AGE et des autres facteurs pro-oxydants affectant les propriétés biomécaniques du cartilage.

Mêmes observations chez 179 sujets sains, ne souffrant ni d'arthrose ni de diabète, où des niveaux glycémiqes élevées ont été à l'origine de la perte du volume cartilagineux tibial et de lésions de la moelle osseuse, plus marqué chez les femmes ménopausées en raison de leur faible taux en œstrogène, d'où l'effet protecteur de cette hormone sur le cartilage.

Les AGE peuvent également contribuer à la progression de l'arthrose par neuropathie périphérique diabétique où leur accumulation peut compromettre les récepteurs proprioceptifs et nociceptifs dans les structures articulaires masquant ainsi les dommages articulaires lors d'un travail mécanique constant qui pourrait être nocif.

Sachant que l'augmentation de la perméabilité intestinale favorise le passage de LPS, dont la concentration est retrouvée élevée chez les personnes diabétiques, il existe donc en plus un mécanisme lié à l'endotoxémie bactérienne comme dans l'obésité que nous développerons dans le paragraphe suivant.

2.4.1.4.2 L'arthrose d'origine infectieuse et auto-immune

i) L'endotoxémie, un autre type d'inflammation de bas grade

Le LPS ou endotoxine, est libéré par des vésicules de la membrane externe des bactéries gram-. Les constituants de ces vésicules sont des protéines insensibles aux protéases, ce qui permet aux LPS de pouvoir être transportés sur de longues distances dans le sang ou encore, dans les urines. Ces protéines associées aux vésicules peuvent proférer des effets pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires sur le système immunitaire de l'hôte, en fonction de leur nature.

Ainsi, les LPS inflammatoires peuvent être captés à n'importe quel endroit de l'organisme, par les macrophages et les neutrophiles synthétisant alors des facteurs de défense inflammatoires, dont l'IL-1 β , le TNF, les MMP et des radicaux libres, dont la chronicité locale se propage par la circulation systémique vers d'autres tissus, provoquant ainsi des inflammations secondaires.

En effet, le LPS peut activer le TLR4 des macrophages dans divers organes, y compris les vaisseaux sanguins, les muscles, le foie et les articulations, puisque nous rappelons qu'il existe des macrophages dans l'articulation synoviale.

Cependant, il existera deux façons de développer l'arthrose endotoxémique [64] ;

- Soit par contact direct des LPS avec la membrane synoviale dont la chronicité de l'inflammation induite par les réactions inflammatoires du SII se propage dans les tissus cartilagineux à l'origine de leur destruction ;
- Soit par l'amorçage du complexe systémique formé avec les macrophages s au niveau des tissus articulaires (Figure 37).

Ce phénomène est particulièrement observé lors d'essais cliniques chez des modèles animaux utilisant des injections de LPS conjointement au collagène dans le but d'induire de l'arthrite.

Par ailleurs, le passage de LPS dans la circulation sanguine par la veine porte est un processus physiologique normal permettant leur élimination.

Ainsi, de faibles taux de LPS peuvent être détectés dans le sang sans résulter de symptômes aigus mais dont la chronicité est associée au développement de nombreuses pathologies chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde, les MICI, le diabète, et l'obésité. En effet, une injection faible ou modérée de LPS (0,6 à 3ng/kg) chez un individu sain pourrait induire une inflammation immédiate des tissus adipeux et une résistance systémique à l'insuline. Ceci s'explique par le mécanisme suivant :

Au contact des macrophages, le LPS active le TLR4 présent sur leur membrane pour activer les voies inflammatoires MAPK et NF κ B telles que nous avons évoquées dans le paragraphe sur la dysbiose.

Cette fixation active aussi l'expression du marqueur soluble CD14s par les macrophages, qui signe en fait l'activation du SII et qui a pour rôle de renforcer cette interaction. La cascade de signalisations inflammatoires induite par TLR4 va renforcer la réponse immunitaire en activant TLR2 aussi présent sur les macrophages. Ainsi, les molécules du complément interviennent à leur tour en renfort, pouvant activer les macrophages présents dans d'autres tissus, et être à l'origine d'une résistance à l'insuline dans le foie et dans le muscle et dans les vaisseaux sanguins, à l'origine de l'augmentation de la coagulation et à un risque d'athérosclérose.

De la même façon, le LPS peut activer les macrophages présents dans les tissus synoviaux des articulations dont l'inflammation est à l'origine de l'épanchement articulaire, et de la dégradation du cartilage constatée lors d'arthrose.

En effet, le LPS a été mesuré dans le liquide synovial de 25 patients atteints de gonarthrose par un facteur recombinant C (Fc) qui a positivement corrélé sa présence à l'abondance des macrophages et à la dégénérescence du cartilage, ce qui soutient donc l'importance des LPS dans la pathogénèse et la sévérité de l'arthrose.

D'autre part, le complexe formé par le LPS, les macrophages et les molécules du complément (C3a, C3b, et C5a) dans la circulation systémique, peut s'amorcer dans les tissus articulaires pour induire les mêmes effets.

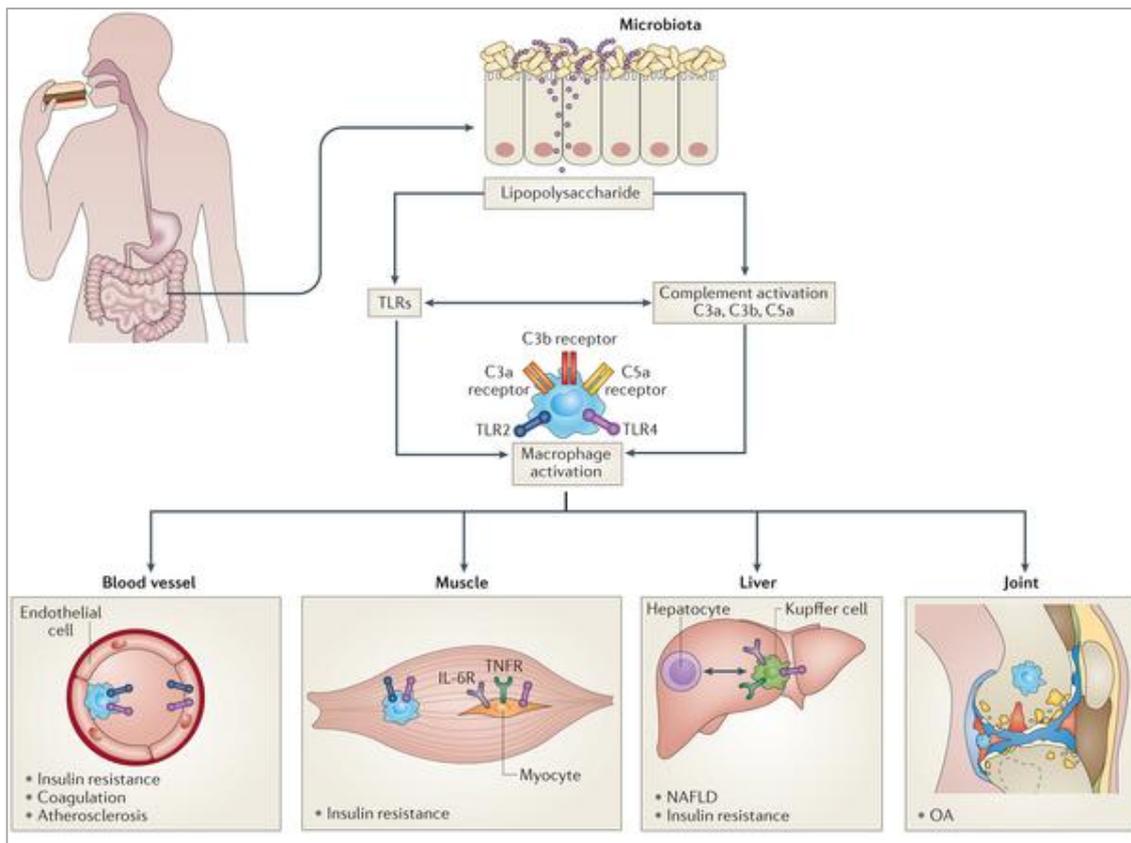


Figure 37 : Carrefour pathologique de l'intestin dans l'arthrose

Ceci expliquerait aussi le développement de l'arthrose d'origine métabolique chez la personne obèse et diabétique dont l'hyperperméabilité intestinale associée contribue à l'augmentation systémique de LPS. L'arthrose ferait donc intervenir à la fois une endotoxémie métabolique à l'origine du développement de ces deux pathologies associant une inflammation systémique de bas grade faisant intervenir le SII pouvant aggraver l'endotoxémie locale des tissus articulaires. Les conséquences biologiques du LPS peuvent donc expliquer la relation entre maladies métaboliques et arthrose, particulièrement révélés pour les articulations non portantes qui ne peuvent pas être expliquées par des causes biomécaniques.

Ce phénomène peut particulièrement être observé dans le cas de pathologies hépatiques telles que la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) observée à hauteur de 30% chez la population générale et entre 75% à 100% des sujets obèses, où la fonction d'élimination des LPS par les cellules de Kupffer hépatiques est altérée (Figure 38) [64].

Dans ce cas, la clairance altérée du LPS pourrait potentiellement expliquer comment l'inflammation dans l'obésité résulte du développement de l'arthrose.

Il existe cependant un dernier recours faisant appel à l'implantation de microbiote, applicable chez l'Homme lors d'infection à *Clostridium difficile*, ou à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre tels que la Rifaximin lors de cirrhose décompensée du foie.

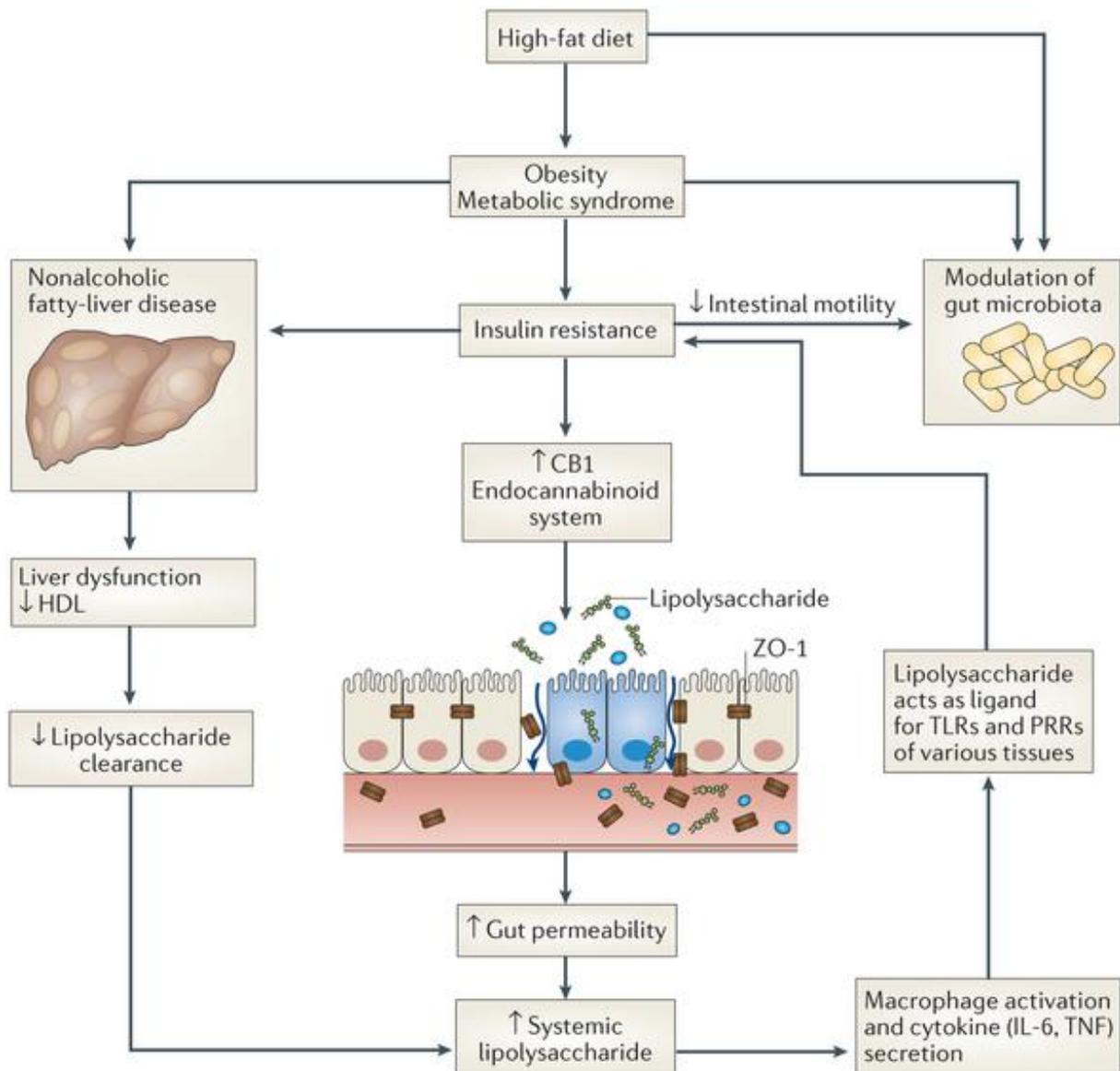


Figure 38 : Amplification des effets du LPS lors de maladie de foie gras non alcoolique

ii) Les maladies auto-immunes

a. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les MICI regroupent comme pathologies auto-immunes la maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique.

Les atteintes rhumatologiques représentent une incidence de 25 à 30% des patients souffrant de MICI [76], et se manifestent essentiellement par des arthropathies périphériques telles que l'arthrite de type 1 ou pauci-articulaire et l'arthrite de type 2 ou polyarticulaires, ainsi que par des atteintes axiales avec comme pathologie prédominante, la spondylarthrite ankylosante (SpA) [77].

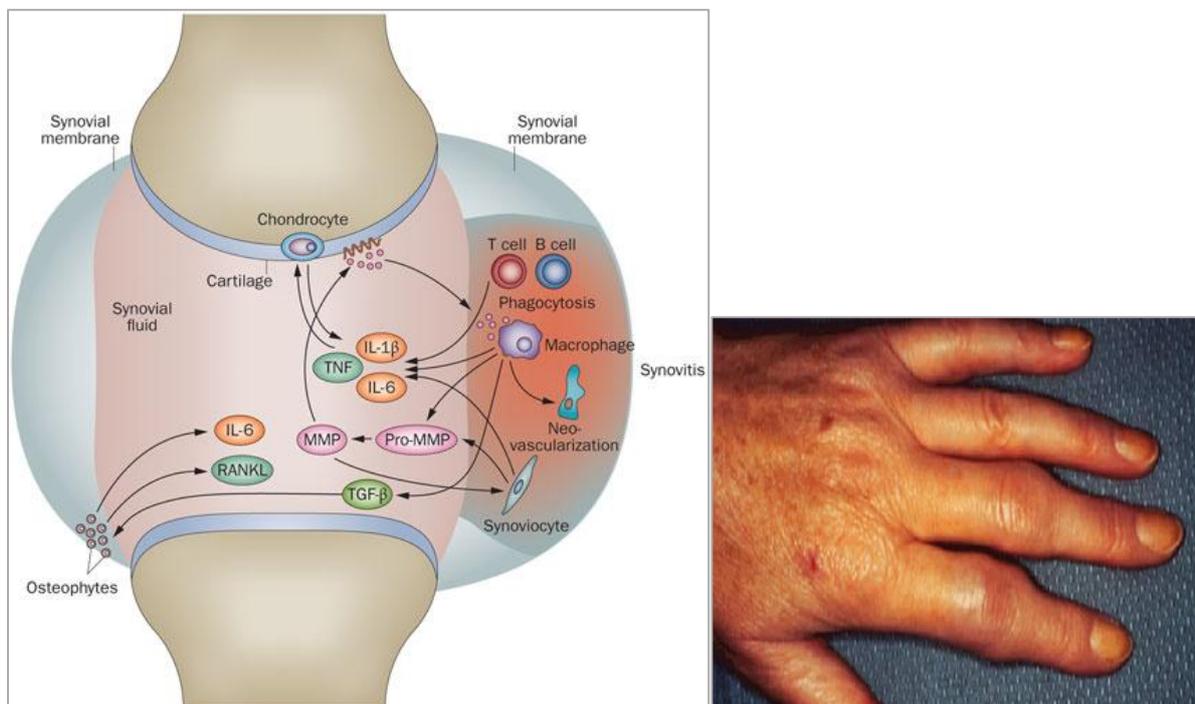
Actuellement, la recherche n'a pas établi de lien entre les MICI et l'arthrose [76], pourtant la polyarthrite rhumatoïde (PR) issue d'une inflammation intestinale auto-immune, est un facteur de risque d'arthrose [78] dont nous aborderons le mécanisme dans le paragraphe suivant.

b. La polyarthrite rhumatoïde

La dysbiose intestinale peut être à l'origine du développement de pathologies auto-immunes telles que la maladie cœliaque, le psoriasis, et la PR [62].

Ici, nous allons nous intéresser à la PR puisque non seulement elle peut avoir une origine intestinale, mais en plus, elle pourrait également favoriser le développement de l'arthrose [79].

La PR est une maladie inflammatoire chronique des articulations qui se caractérise par une inflammation de la membrane synoviale à l'origine d'une sécrétion excessive de liquide synovial contenant des substances pro-dégradatifs et inflammatoires, dont l'accumulation provoque un épaissement de la membrane synoviale formant ainsi des nodules rhumatoïdes macroscopiques fréquemment observés au niveau des articulations et dont la chronicité de l'inflammation entraîne la destruction des tissus cartilagineux et osseux [80] (Figures 39 et 40).



Figures 39 et 40 : L'inflammation de la synoviale à l'origine de la formation de nodules rhumatoïdes

L'origine de cette inflammation provient d'un dérèglement du système immunitaire qui sécrète des anticorps dirigés contre des antigènes tels que la citrulline et dont l'amorçage des complexes immuns circulants (CIC) au niveau de la membrane synoviale provoque une inflammation [80]. Bien que cette pathologie soit polyfactorielle, nous nous intéresserons ici qu'à son origine intestinale.

Auparavant [81], une bactérie issue de la flore buccale nommée *Porphyromonas gingivalis*, agent majeur des parodontites, était la seule bactérie découverte, impliquée dans le développement d'auto-anticorps anti-protéine citrullinée (ACPA) dont l'amorçage des CIC a été associé au développement de la PR (Figure 41).

La citrulline est un acide aminé ubiquitaire résultant de la transformation de l'arginine par la peptidyl arginine déliminase (PAD) dont la production est accentuée par *P. gingivalis*.

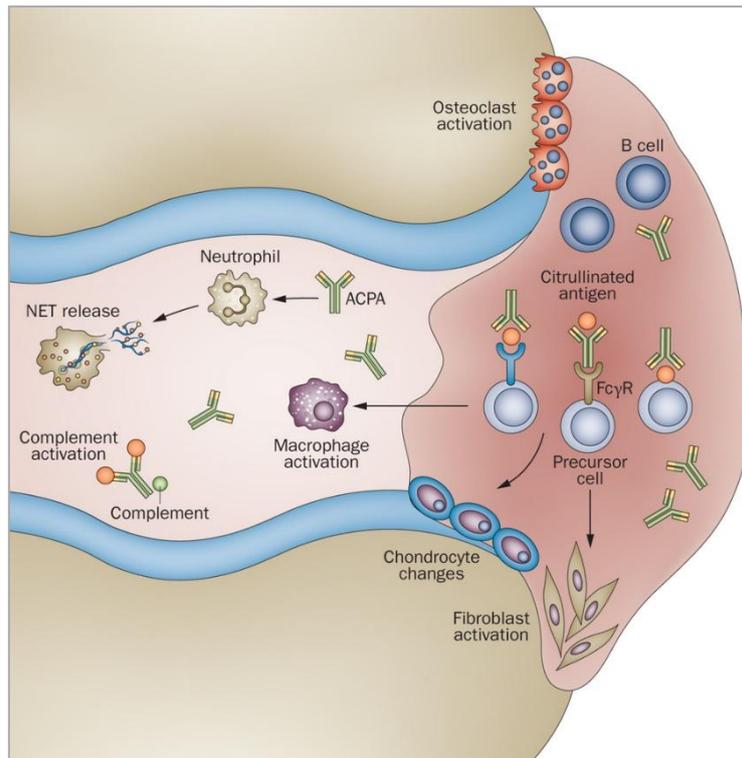


Figure 41 : Physiopathologie de la PR déclenchée par les CIC anti-CCP

Bien que ce mécanisme ne soit pas d'origine purement intestinale, la recherche a actuellement découvert une bactérie issue de la dysbiose intestinale potentiellement incriminée dans le développement de la PR.

Il s'agirait de *Prevotella copri* [82], ce qui corrèle parfaitement avec ce qui a été évoqué précédemment où lors de la dysbiose, la toxicité des LPS était plutôt attribuée au sous-groupe des *Prevotella*.

Ainsi, leur translocation intestinale induirait non seulement une inflammation systémique à l'origine de l'arthrite constaté chez les patients atteints de PR, mais aussi, elle interviendrait dans la pathogénèse de la PR en favorisant la réponse Th17 cytotoxique au niveau intestinal dont le mécanisme sera précisé en fin de paragraphe, et dont on sait que cette réponse est impliquée dans le développement de MAI telles que les MICI, la sclérose multiple, ou encore le psoriasis.

Ainsi, *P. copri* pourrait constituer un agent étiologique significatif de la PR infectieuse.

Nous allons tout d'abord démontrer que *P. copri* est majoritaire dans le microbiote des patients atteints de PR :

Une étude [65] chez 144 patients a permis d'élucider le rôle de *P. copri* dans l'inflammation intestinale et dans la pathogénèse de la PR. Dans cette étude, les patients ont été divisés en 4 groupes :

- Le groupe CRA (Chronic Rheumatoid arthritis), représenté par 26 patients atteints de PR chronique
- Le groupe PsA, représenté par 16 patients atteints de PR psoriasique
- Le groupe NORA (New Onset Rheumatoid Arthritis), représenté par 44 patients nouvellement diagnostiqué de PR avant le traitement immunosuppresseur.
- Le groupe control HLT (Healthy Controls) composé de 28 sujets sains.

Les résultats ont été significatifs puisque *P. copri* était prédominante dans le groupe NORA non traité, tandis que chez les sujets sains et traités, les résultats ont été en faveur de *Bacteroidetes* (Figure 42).

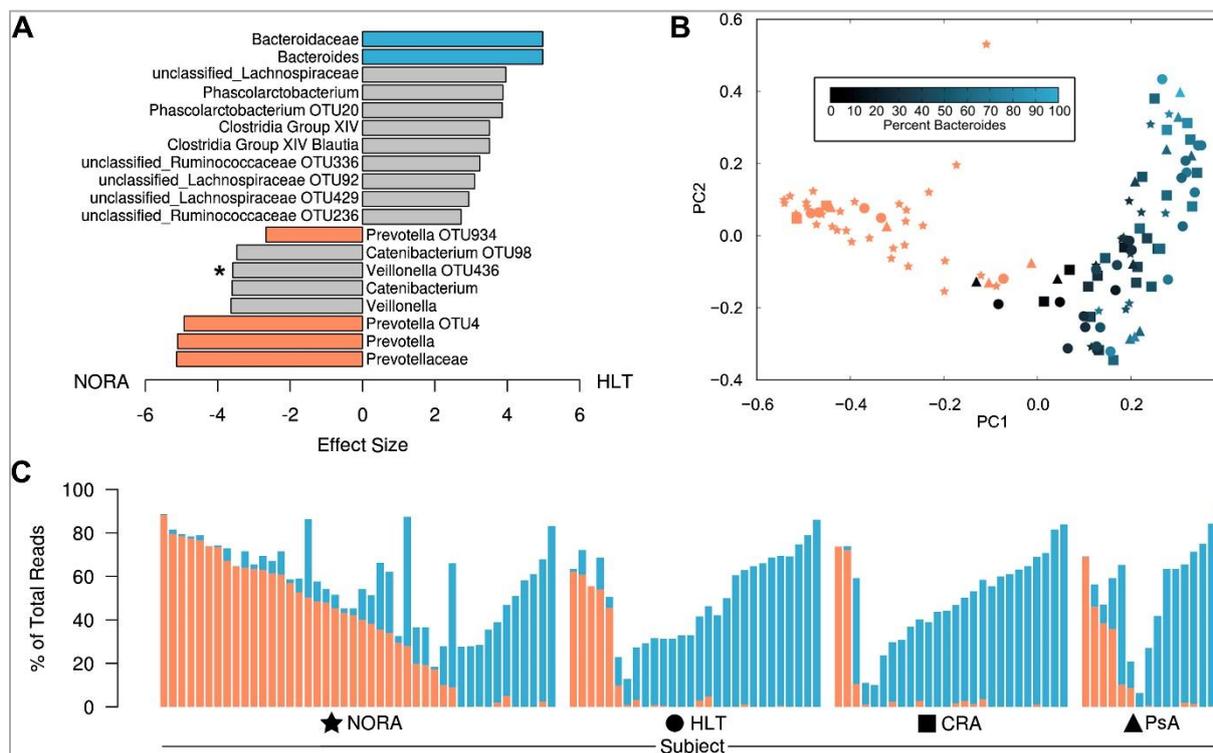


Figure 42 : Comparaison du taux de *Prevotella* dans la cohorte de 144 patients

Ce qui permet donc de suggérer que *P. copri* pourrait bien être incriminée dans le développement de la PR.

De plus, sachant que la Sulfazalazine, médicament anti-rhumatismant à activité anti-bactérienne et anti-inflammatoire, ainsi que la Doxycycline et la Minocycline qui ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la PR précoce, on pourrait donc lier *P. copri* à l'incidence de la pathogénèse de la PR, et qu'il serait possible que leur efficacité proviendrait en partie de leur activité antibactérienne. Ainsi, la PR pourrait bien avoir une origine infectieuse et intestinale.

Cette même étude s'est donc intéressée à élucider le caractère inflammatoire prédisposant au développement de la PR chez la souris colonisée par *P. copri* par gavage orale et traité par des antibiotiques, en comparaison à des souris recevant un milieu sans cette bactérie (Figure 43) :

Les échantillons fécaux ont révélé une colonisation robuste de *P. copri* deux semaines plus tard, avec une réduction de *Bacteroidetes* et *Lachnospiraceae* chez les souris gavées par *P. copri*. Ces résultats sont aussi similaires à ceux observés pour la cohorte de 144 patients (Figure 43, A, B).

De plus, l'exposition des souris colonisées par *P. copri* et des souris ayant reçu un milieu sans *P. copri* au sulfate de sodium (DSS) pendant 7 jours a entraîné une colite plus sévère chez les souris gavées par *P. copri*, ce qui suggère donc que cette bactérie exacerbe le phénotype inflammatoire (Figure 43, C, E, F).

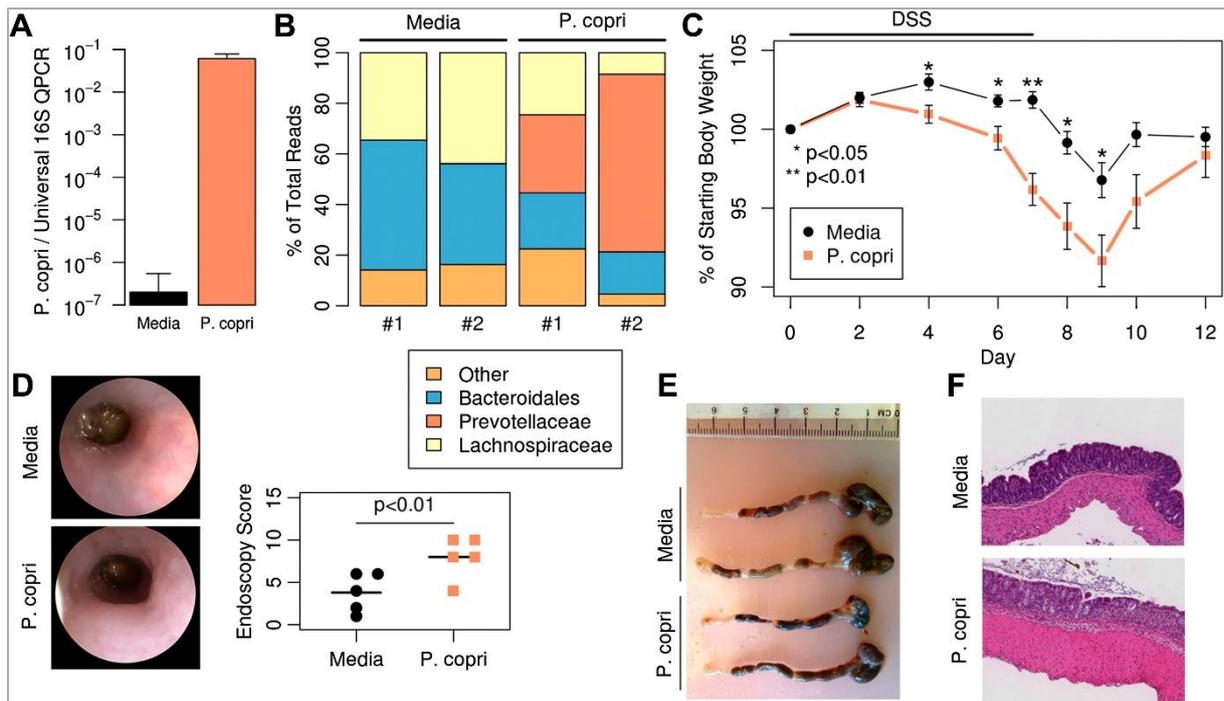


Figure 43 : Mise en évidence du caractère inflammatoire de *P. copri* chez la souris

Une récente étude clinique [83] a permis d'étayer le mécanisme auto-immun par lequel *P. copri* serait à l'origine du développement de la PR, en détectant des peptides microbiens issus de cette bactérie et la réponse inflammatoire systémique induite au niveau de l'intestin, et localisée dans le liquide synovial de patients atteints de PR et de patients sains.

Cette étude se basait sur une cohorte de 303 participants divisés en plusieurs groupes :

- 127 participants NORA et CRA : 78 NORA et 49 CRA
- 28 participants atteints de maladies systémiques (lupus systémique, Syndrome de Sjogren...)
- 28 participants atteints de SpA dont 15 avec arthrite psoriasique et 3 autres atteints d'arthrite
- 70 participants atteints d'arthrite de Lyme
- 50 sujets sains : témoins

Les résultats ont montré que le peptide microbien de *P. copri* présenté par HLA-DR était une protéine de 27 kD (Pc-p27) qui a stimulée les réponses Th1 et Th17 chez 17 des 40 patients NORA (42%) et 16 de CRA (33%), corrélée à la production d'immunoglobulines IgG et d'IgA contre Pc-p27.

Les patients présentant des IgA de *P. copri* corrélaient avec des réponses cytokiniques Th17 et la plupart présentaient des ACPA.

En revanche, les taux sériques d'IgG de *P. copri* étaient en corrélation avec les cytokines Th1 et avec des ACPA moins fréquents.

Etant donné que la citrullinisation de l'arginine est corrélée à la colonisation de bactéries pathogènes telles que *Prevotella copri* ou encore *Bacteroides fragilis*, la réponse à IgA Th17+ anti-CCP dont les taux sont détectés majoritairement dans le liquide synovial des patients NORA et CRA, marquerait en fait les interactions localisées entre les bactéries et les cellules immunitaires intestinales de l'hôte.

Les réponses IgG à *P. copri* associées à la présence de son ADN 16S, proviendraient d'une réaction immunitaire localisée dans le liquide synoviale, et sa corrélation avec la faible présence d'ACPA expliquerait la propagation de la réponse immunitaire systémique Th17 intestinale.

En conclusion, la PR pourrait être induite par la propagation de l'inflammation Th17 intestinale vers les tissus synoviaux où elle déclenche une réponse Th1.

En effet, ces réponses seraient spécifiques à la PR puisque les anticorps anti-*P.copri* étaient rarement retrouvés chez les patients atteints d'autres maladies rhumatismales et dans le groupe témoin (seulement 1 patient de chaque groupe était positif à IgG *P.copri*). De plus, en comparant le caractère auto-immun avec d'autres bactéries commensales intestinales telles que *B. fragilis* et *E. coli*, le taux d'anticorps anti-Pc-p27 était plus ou moins similaire entre les groupes atteints de PR et les autres groupes atteints d'arthrite et les témoins. Enfin, il y avait peu de chevauchement entre les patients anti-*P.gingivalis* et anti-*P.copri*.

Ainsi, cette inflammation chronique pourrait se compliquer par la dégradation des composants articulaires internes tels que le cartilage, pour aboutir au développement de l'arthrose (Figure 44).

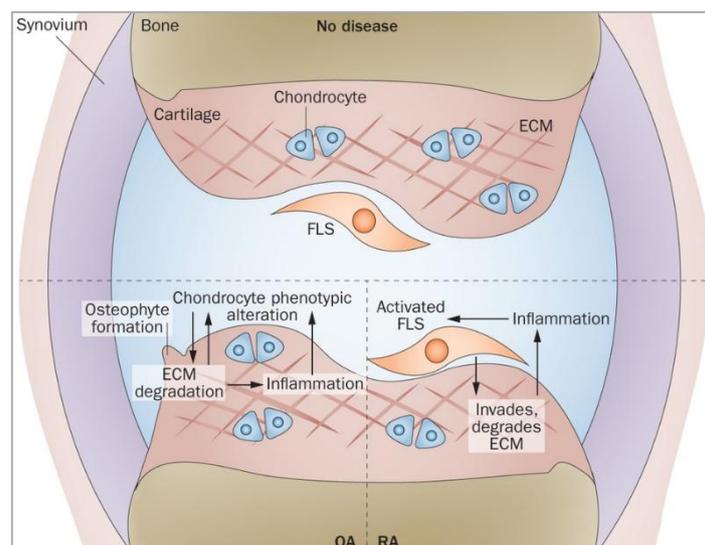


Figure 44 : Evolution de l'inflammation de la PR vers l'arthrose
 OA : Osteoarthritis RA : Rheumatoid Arthritis

c. La théorie des complexes immuns circulants dans la maladie coeliaque

Comme évoqué dans le paragraphe « 2.3.1.2 Mécanisme de l'hyperperméabilité intestinale : l'exemple de la gliadine », la maladie coeliaque fait intervenir des mécanismes auto-immuns caractérisés par la présence d'anticorps anti-tTG2.

Depuis 1975, une théorie impliquant l'amorçage des CIC issus de cette maladie au niveau des articulations à l'origine d'affections rhumatismales dont l'arthrose, a été établie, sans réelles études significatives [84].

C'est en 2013 à peine que nous obtenons des données épidémiologiques assez significatives : cette étude [85] a été effectuée chez 590 participants avec 356 personnes atteintes de maladie coeliaque (86 hommes et 268 femmes) dont l'atteinte a été confirmée à 99% (soit pour 353 participants de ce groupe) par des examens endoscopiques et sérologiques (mesure d'anticorps anti-tTG2 et IgA), absente chez les 234 autres participants (175 femmes et 59 hommes), dont 94% de la totalité des participants étaient non-fumeurs puisque le tabac est aussi un facteur de l'hyperperméabilité intestinale [28].

L'atteinte articulaire majeure secondaire à la maladie coeliaque a été diagnostiquée en faveur de l'arthrose à hauteur de 89% chez les patients atteints de maladie coeliaque contre 59% chez les sujets ne présentant pas cette maladie (Tableau 7).

Ce qui pourrait donc confirmer l'hypothèse de l'amorçage des CIC anti-tTG2 sur les tissus articulaires dont l'inflammation contribuerait au développement de l'arthrose.

De plus, la présence de CIC constituerait un marqueur dans l'arthrose [86] : une étude visant à évaluer la présence de CIC participant à la pathogénèse de l'arthrose a été effectuée dans un essai clinique de 54 personnes atteintes de gonarthrose et 54 autres personnes saines constituant le groupe témoin.

Les CIC contenant PGE2 et Il-18 (IgG-PGE2, IgG-Il-18) ont été retrouvés dans 81% des sérums des participants, dont 65% des sujets atteints de gonarthrose contre 16% du groupe témoin. Ainsi, les CIC pourraient constituer de futurs biomarqueurs dans le diagnostic étiologique de l'arthrose.

Tableau 7: Atteintes secondaires à la maladie coeliaque		
Variable	Celiac disease	Non-celiac disease
	356 (%)	234 (%)
Arthritis diagnosed by a doctor	131 (36.8)	92 (39.3)
General practitioner	84 (23.6)	62 (26.5)
Rheumatologist	29 (8.1)	22 (9.4)
Others	11 (3.1)	3 (1.3)
Type of arthritis (%)		
Ankylosing spondylitis	2 (0.6)	1 (0.4)
Sacroiliitis – on X-Ray	4 (1.1)	0 (0)
Psoriatic arthritis	1 (0.3)	5 (2.1)
<u>Osteoarthritis</u>	89 (25)	59 (25.2)
Rheumatoid arthritis	16 (4.5)	23 (9.8)
Other musculoskeletal complaints		
Report of tender joints (%)	143 (40.2)	105 (44.9)
Mean (\pm SD)	4.6 (11.1)	5.2 (11.9)
Report of swollen joints (%)	87 (24.4)	60 (25.6)
Mean (\pm SD)	1.78 (6.6)	2.12 (7.1)
Report of tender and swollen joints	115 (32.3)	82.5 (35.25)
Morning stiffness in joints	152 (42.7)	99 (42.3)
Duration hours, median (range)	1 (0–6.5)	1.6 (0–6)
Low back pain	161 (45.2)	91 (38.9)
Stiffness in the back	162 (45.5)	93 (39.7)
Pain and stiffness in back	162 (45.5)	92 (39.3)
Duration of morning back stiffness, median (range) hours	2.1 (1–9)	2.0 (1–8)
Drugs used for arthritis	105 (29.5)	79 (33.8)
Other manifestations		
Osteoporosis	113 (31.7)	38 (16.2)
Dermatitis herpetiformis	48 (13.5)	4 (1.7)

2.4.1.5 Les autres facteurs de risque

2.4.1.5.1 Les facteurs systémiques

i) L'âge

L'âge est un des plus puissants facteurs de risque d'arthrose pour toutes les articulations. Les données épidémiologiques confirment cette impression populaire : chez les femmes la prévalence est de 2% avant 45 ans, de 30% de 45 à 65 ans et de 68% après 65 ans ; chez l'homme les chiffres correspondant sont 3%, 24,5%, et 58% respectivement [87].

Chez le sujet âgé, le cartilage est caractérisé par une faible teneur en protéoglycannes et l'accumulation de facteurs liés à la senescence tels que les AGE activent les enzymes de dégradation du cartilage en se fixant sur leur récepteur (RAGE) [41].

Cependant, l'arthrose n'est pas qu'une question d'âge puisque les premiers signes peuvent se manifester dès l'âge de 20 ans [88].

ii) Sexe et hormones

L'arthrose peut aussi bien toucher l'homme que la femme. Il y a toutefois une prédominance féminine notamment pour l'arthrose des mains et à moindre degré pour l'arthrose du genou [88].

En effet, il existe après 50 ans une plus forte prévalence chez les femmes par comparaison aux hommes de la coxarthrose, de la gonarthrose et de l'arthrose digitale, ce qui a mené à suggérer qu'une carence en estrogène puisse être un facteur de risque d'arthrose chez la femme [89].

Des chercheurs ont montré qu'il existait bien des récepteurs aux estrogènes sur les tissus articulaires et que ces hormones avaient un rôle protecteur pour l'articulation [90], puisque leur absence a été corrélée à la destruction osseuse observée lors de la ménopause, et leur présence est nécessaire à l'ostéof ormation en activant les ostéoblastes [88].

Les données de l'Initiative sur la Santé des Femmes ont montré que les femmes traitées par l'estrogène étaient 15% moins susceptibles de nécessiter une arthroplastie totale du genou ou de la hanche que celles qui n'ont pas pris de traitement [87].

D'une façon générale, on sait toutefois que les femmes arthrosiques ne sont pratiquement jamais soulagées de leur douleur par la prise d'estrogènes, on peut donc admettre que l'administration d'un traitement hormonal de la ménopause n'est pas un moyen de traiter l'arthrose [88].

iii) L'ethnicité

La prévalence de l'arthrose et les modèles d'articulations touchées varient entre les groupes raciaux et ethniques. Tant l'arthrose de la hanche et de la main étaient beaucoup moins fréquents chez les Chinois dans l'étude de l'arthrose Pékin que chez les Blancs dans l'étude de Framingham, mais les femmes Chinoises avaient une prévalence significativement plus élevée de l'arthrose radiographique et symptomatique du genou que les femmes Blanches.

Les résultats du Johnson County Osteoarthritis Project ont montré que la prévalence de l'arthrose de la hanche chez les femmes Afro-américaines (23%) était similaire à celle des femmes Blanches (22%) et la prévalence était légèrement plus élevée chez les hommes Afro-américains (21%) que celle des hommes Blancs (17%).

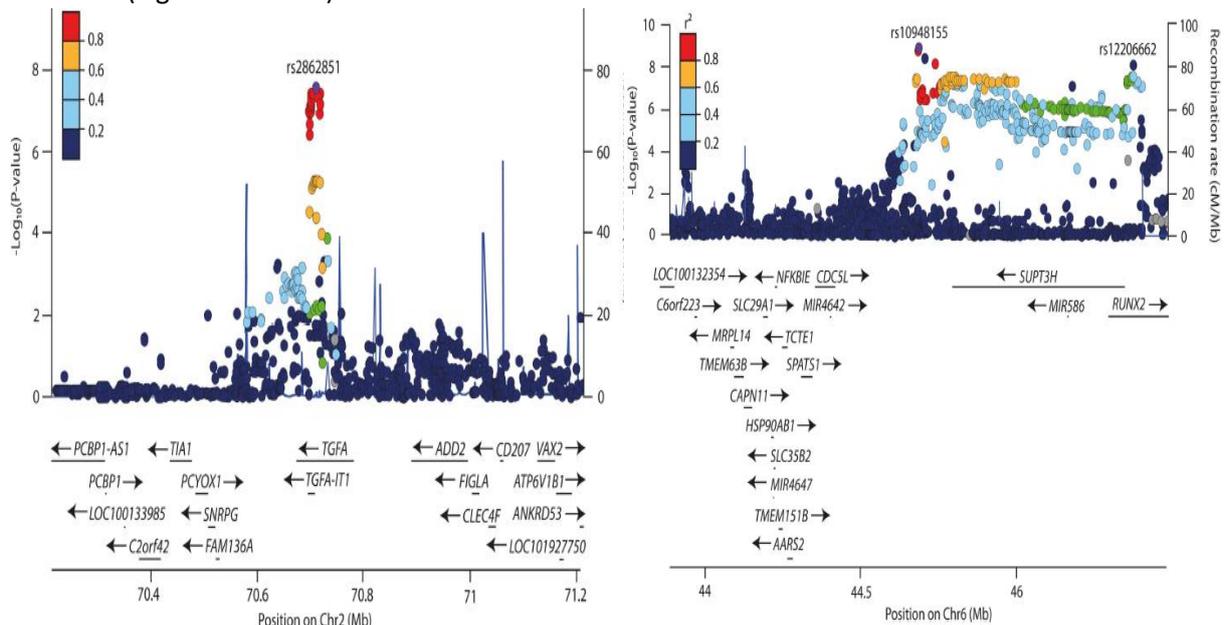
La prévalence des signes radiographiques de coxarthrose varie entre Afro-américains par rapport aux Blancs : par exemple, le pincement articulaire supérieur (dû à la diminution de l'épaisseur du cartilage [91]) et la présence d'ostéophytes sont plus fréquents chez les Afro-américains que chez les Blancs. Ces différences raciales et ethniques sont liées à des différences dans l'anatomie fémorale et aux fonctionnalités du cotyle, importantes dans l'arthrose radiographique de la hanche chez les Blancs [87].

iv) La génétique

Les recherches sur la transmission génétique de l'arthrose ont commencé avec celles de Stecher ayant trouvé un taux de nodosité d'Heberden deux fois plus élevé chez les mères et trois fois plus élevé chez les sœurs des femmes présentant des nodosités [92].

L'étude de jumelles monozygotes a montré que les gènes sont responsables de l'arthrose de la main à environ 60 à 70% [88] : une étude d'association pangénomique a rapporté que l'allèle C du rs3815148 sur le chromosome 7q22 a été associé à 1,14 fois la prévalence accrue de l'arthrose du genou et/ou de la main avec 30% de risque de progression d'arthrose du genou [87].

Quatre nouveaux locis ont été associés à l'arthrose de la colonne vertébrale et de la hanche sur le chromosome 6 [93] ; TGFA (rs2862851), PIK3R1 (rs10471753), SLBP / FGFR3 (rs2236995) et TREH / DDX6 (rs496547) dont TGFA, FGFR3 et PIK3R1 ont été exprimés dans les lésions cartilagineuse dans l'arthrose (Figures 45 et 46).



Figures 45 et 46 : Identification des gènes impliqués dans le développement de l'arthrose sur le chromosome 6

v) Les anomalies congénitales ou de développement

Quelques anomalies congénitales ou de développements tels que la subluxation congénitale ou la maladie de Legg-Calvé-Perthes ont été associées à la survenue tardive de l'arthrose de la hanche. De plus qu'un angle cranio-acétabulaire anormal et une dysplasie acétabulaire ont été chacun associé à un risque multiplié par 3 d'arthrose de la hanche chez la femme [87]. Cependant, toute anomalie congénitale ou acquise majeure considérablement le risque d'arthrose [92].

vi) Le régime alimentaire

Le faible apport en vitamine C, vitamine E et en vitamine D peut favoriser le développement et/ou la progression d'une arthrose pré-existante, ainsi que la déficience en sélénium a été associé à une déformation et une diminution de la résistance osseuse ainsi qu'à des anomalies du collagène de type I et II dans le cartilage chez l'animal. Ceci explique l'incidence précoce d'osteoarthropathie dans les régions de l'est-Asiatique due aux faibles teneurs en Sélénium dans le sol, et que la prise de complément alimentaire à base de Sélénium a diminué cette incidence [87].

86 études différentes totalisées sur plusieurs milliers de malades de 1980 jusqu'à nos jours ont suggéré qu'un déficit en vitamine D accélérerait fortement la progression de l'arthrose du genou [94].

Les besoins journaliers en Sélénium étant de 60 µg/j pour la femme et de 80 µg/j pour l'homme, et que l'apport quotidien moyen est aux alentours de 45 µg/j, ce manque nécessite donc un apport supplémentaire en Sélénium, minéral anti-oxydant nécessaire à l'activité de la glutathion peroxydase permettant d'inactiver les radicaux libres [95].

2.4.1.5.2 Les facteurs locaux

i) Le surpoids et l'obésité

Les résultats épidémiologiques ont bien démontré la corrélation entre le surpoids lié à l'obésité et l'incidence de l'arthrose touchant en particulier les articulations portantes comme les hanches ou les genoux.

ii) Les blessures chirurgicales

Dans l'étude Framingham, la prévalence des lésions du ménisque était beaucoup plus élevée chez les sujets souffrant d'arthrose du genou radiographique (82%) que ceux sans arthrose (25%) [87], ce qui signifie que des lésions traumatiques déjà existante ou post-chirurgicale constituent un facteur de risque de développement d'arthrose [49].

iii) Le surmenage professionnel

Une étude suédoise a montré que la prévalence de l'arthrose est maximale parmi les populations pratiquant le forestage, d'autant plus qu'en France, la coxarthrose est plus fréquente chez les agriculteurs que dans la population générale [92].

L'utilisation répétitive des articulations au travail est associée à un risque accru d'arthrose, par exemple, dans les professions imposant le port de charges lourdes et la flexion répétée de l'articulation portante, le risque de gonarthrose est deux fois plus important [88].

La prévalence des nodosités d'Heberden (Figure 48) est beaucoup plus élevée chez les travailleurs de l'usine de coton, où les tâches nécessitent de répéter des pincements interphalangiennes [87].

vi) Les activités physiques et sportives

Des études ont montré que les coureurs de longue distance ont un haut risque de développer l'arthrose du genou et de la hanche et que les footballeurs présentent un risque de développer l'arthrose du genou [87].

L'arthrose de la hanche chez les danseurs de ballet a aussi été décrite, ainsi que le risque d'arthrose du genou et de la hanche chez les joueuses de tennis. Les femmes pratiquant une activité physique intensive ont une forte prévalence de développer l'arthrose de la hanche, alors que les activités modérées telles que le jogging ne semblent pas augmenter ce risque [88].

On peut donc conclure qu'une activité physique adaptée peut prévenir le risque d'arthrose contrairement à la pratique amatrice.

v) Les facteurs mécaniques

La relation entre la force musculaire et l'arthrose est complexe et peut varier selon le site de l'articulation. La faiblesse musculaire pourrait favoriser le développement d'arthrose du genou chez les personnes ayant une gonarthrose radiographique, et d'autre part, la force maximale exercée sur les articulations spécifiques pourrait influencer le développement de l'arthrose dans les articulations portantes [87].

vi) L'alignement

Les défauts d'alignement du genou (l'angle hanche-genou-cheville) affectant la répartition des charges peut avoir un risque dans le développement d'une gonarthrose. En effet, l'alignement anatomique anormal est fortement associé à une détérioration structurelle du cartilage et augmente près de 5 fois le risque de progression d'arthrose [87].

vii) L'instabilité articulaire : la laxité

L'instabilité articulaire est due soit à une hyperlaxité ligamentaire, soit à des entorses. L'hyperlaxité ligamentaire se définit par une souplesse articulaire trop importante permettant des mouvements anormaux ; c'est le cas des personnes capables de faire le grand écart ou de mettre les pieds derrière la nuque. Le laxisme du genou est un facteur de risque potentiel de gonarthrose au même titre que les lésions traumatiques [88].

Un autre facteur pouvant modifier la biomécanique de la hanche et du genou est l'Inégalité de Longueur des Membres (ILM) : d'après Johnson County Osteoarthritis Project [87], les personnes avec une ILM d'au moins 2 cm étaient presque 2 fois plus susceptibles d'avoir l'arthrose du genou radiographique et 40% susceptibles que cette arthrose soit symptomatique [87].

viii) Arthrose et ostéoporose : quel lien ?

Il est intéressant de connaître les liens entre ces deux pathologies squelettiques fréquemment retrouvées dans le même contexte lié à l'âge.

Plusieurs études antérieures [49 ;96] ont suggéré que l'arthrose est inversement lié à l'ostéoporose mais cette relation demeure controversée : par exemple, il a été supposé qu'un os ostéoporosique étant plus mou, supporterait mieux les contraintes mécaniques avec une meilleure répartition de la charge exercée, et donc réduirait les risques délétères pour le cartilage [49] ; inversement, la Densité Minérale Osseuse (DMO) des femmes atteintes de gonarthrose et de coxarthrose étant plus élevée ne réduirait cependant pas le risque de fracture, probablement en raison de l'instabilité posturale, tandis qu'une faible DMO au niveau de la colonne vertébrale lombaire a été associée à une moindre incidence de gonarthrose bien qu'elle n'arrête pas sa progression [96].

2.4.1.6 Diagnostic clinique et radiologique

2.4.1.6.1 Les critères radiographiques

- L'atteinte du cartilage est marquée par la diminution de l'interligne articulaire ou du disque intervertébral s'il s'agit du rachis, et aboutit à l'apparition de **pincement articulaire** (Figure 47) [42].
- L'os sous chondral devient alors le siège d'un hyper remodelage osseux sous l'effet de l'hyperpression [39], les ostéoblastes produisent davantage de facteurs de croissance anaboliques (TGF,IGF-1,BMP, osteopontine, osteocalcine...) à l'origine de la formation d'**osteophytes**, pouvant être marginal en « bec de perroquet » à l'extrémité des surfaces articulaires [20].
- Les synoviocytes issus de la membrane synoviale enflammée, produisant de l'Il-1 β tout comme les chondrocytes, activent les ostéoclastes qui accélèrent la dégradation osseuse caractérisée par la présence de **géodes** sous-chondrales [39].

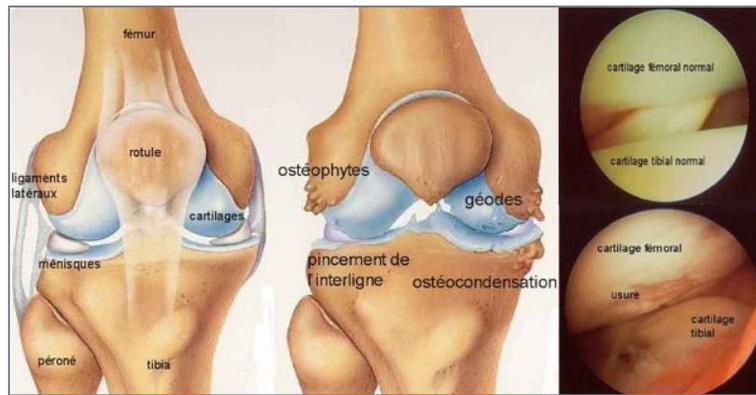


Figure 47 : Représentation de la gonarthrose radiographique

2.4.1.6.2 Les critères cliniques

- **Les douleurs de type « mécanique »** provoquée par le mouvement ou par la mise en charge de l'articulation et qui est calmée au repos. Après une période d'immobilité, la nuit ou dans la journée, la remise en mouvement est difficile et caractérise la raideur articulaire.
- **La limitation de l'amplitude articulaire** qui est longtemps relative et surtout antalgique variant selon les jours et les poussées douloureuses.
- **Les craquements articulaires**
- **Les déformations articulaires** qui sont soit satellites d'une poussée inflammatoire résultant de l'épanchement de la synoviale, soit liées à une hypertrophie ostéophytique des extrémités osseuses. C'est l'exemple des nodules d'Heberden et Bouchard (Figure 48) [42].



Figure 48 : Nodules d'Heberden et Bouchard

Partie II : Prise en charge actuelle de l'arthrose : Place du Resveratrol

1. La prise en charge non médicamenteuse

Sachant que l'arthrose peut être une pathologie invalidante, les moyens non pharmacologiques de l'arthrose permettent de prévenir et/ou de limiter sa progression en adoptant des règles d'hygiène et de confort essentielles à une qualité de vie optimale.

1.1 L'éducation du patient et les règles hygiéno-diététiques

L'éducation du patient consiste à l'adhésion du patient à son traitement par le biais de la collaboration de plusieurs professionnels de santé intervenant dans sa prise en charge et dont le rôle est primordial dans l'apprentissage du patient à lutter contre les attitudes néfastes et d'adopter un nouveau mode de vie.

Les règles hygiéno-diététiques inclues ; le repos de l'articulation surtout pendant les poussées douloureuses d'arthrose [49 ;97] ; la lutte contre le surpoids et l'obésité avec un régime diététique adapté ainsi qu'une pratique sportive [97] programmée par un médecin [98] puisqu'une pratique sportive amatrice pourrait aggraver l'arthrose.

Ces activités permettent de promouvoir la souplesse et la mobilité des articulations et d'augmenter le tonus musculaire [97], et peuvent aussi bien être pratiquées par un kinésithérapeute dans le cadre de la rééducation.

L'activité physique doit être modérée et adaptée pour chaque individu, et ne doit pas solliciter le port de charges lourdes qui pourraient altérer la biochimie des articulations portantes. Elle permet d'améliorer la diffusion des nutriments du liquide synoviale vers le cartilage qui a lieu sous l'effet de pressions provoquées par les mouvements, conférant ainsi au cartilage un comportement semblable à celui d'une éponge, où une fois qu'il s'imprègne de liquide, il expulse l'excédent lors du mouvement de compression [99].

L'activité physique permettrait aussi d'atténuer l'effet des LPS en augmentant les niveaux de HDL (High Density Lipoprotein) et donc de la clairance des LPS [64].

Eviter les cuissons dépassant 120°C (Réaction de Maillard) correspondant à la réaction de glycation et à la formation de protéines glyquées ou glucotoxines ou encore AGE, qui a souvent lieu dans la préparation d'aliments grillés, rôtis, ou frits. Pour éviter cette réaction, il est préférable de cuire ses aliments à une température inférieure à 110°C [99].

Adopter une alimentation riche en vitamine C indispensable à la synthèse du collagène par les fibroblastes, en calcium dont les vitamines D et K améliorent son absorption et sa rétention, en potassium pour éviter les fuites osseuses calciques, et en antioxydants afin de prévenir la formation de radicaux libres [100].

Préférer les bonnes graisses préservant l'équilibre entre $\omega 3$ et $\omega 6$ telles que l'huile d'olive pour la cuisson et l'huile de colza pour l'assaisonnement, ainsi que les poissons. Exclure l'huile de tournesol, l'huile de maïs et l'huile de pépin de raisin [100].

Favoriser la formation endogène de substances anti-glycation [101] telles que la Carnosine, fabriquée à partir de β -alanine et d'histidine, dont la production est diminuée au cours de l'âge, et qui interagirait avec le glucose libre afin de protéger les autres protéines de la glycation : la Carnosine glyquée ne présente aucune toxicité et protégerait les fibroblastes de la glycation, lui conférant ainsi des propriétés cicatrisantes et anti-oxydantes. Elle est particulièrement retrouvée dans les viandes rouges, la volaille, et les fruits de mer. La vitamine B1 et son dérivé la Benfotiamine préviendraient également la glycation des protéines chez le diabétique.

Pour éviter la glycation, il serait préférable aussi de consommer des aliments à faible Index Glycémique (IG) puisque les aliments à fort IG favoriseraient cette réaction.

Enfin, il est important de consommer des protéines animales issus de viande, de poisson, et d'œuf, apportant un carburant essentiel aux cellules épithéliales : la L-glutamine [99].

1.2 L'aide à l'économie articulaire : le matériel médical et orthopédique

Réduire la charge exercée sur les articulations portantes n'est pas toujours une tâche facile pour les patients. Ainsi, un bon aménagement des moyens locomoteurs avec des cannes ou des béquilles ou encore avec un déambulateur, permettra aisément de réduire les contraintes mécaniques facilitant ainsi les mouvements. De même, l'utilisation d'orthèses peut stabiliser les articulations et ainsi diminuer le risque de fracture, tout en procurant un effet antalgique pour certaines [97].

1.3 La physiothérapie

L'application d'une poche de glace ou d'une compresse chaude en thermothérapie est très souvent recommandée lors de poussée d'arthrose, et l'effet est souvent immédiat mais de courte durée ainsi que les massages permettant de détendre les muscles et tendons articulaires améliorant ainsi leur mobilité. Cependant, l'effet de la physiothérapie peut s'estomper au long court et son efficacité dépend du degré de sévérité des douleurs [102].

2. La prise en charge médicamenteuse et leur efficacité dans l'arthrose

2.1 Les traitements par voie générale

2.1.1 Le Paracétamol

Le Paracétamol a des propriétés antalgiques et antipyrétiques, indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et des états fébriles, à la posologie usuelle dans l'arthrose pour un adulte de 3g à 4g/jour selon l'intensité des douleurs, en espaçant les prises de 6 heures voire 4 heures minimum. Le délai d'action est de 15 minutes pour les formes effervescentes et de 30 à 60 minutes pour les formes solides, en poudre, et en gel.

A cette posologie administrée de façon chronique, le Paracétamol pourrait être à l'origine d'insuffisance hépatique dès le 4^{ème} mois de traitement.

Le mécanisme d'action du Paracétamol est d'origine central (Figure 49), faisant intervenir des cannabinoïdes endogènes qui se fixent sur leur récepteur CB1 renforçant les voies sérotoninergiques inhibitrices de la douleur au niveau de la moelle épinière. Cette action est médiée par le métabolite AM404 formé dans le système nerveux central (SNC), qui pourrait aussi inhiber l'isoforme de la cyclo-oxygénase (COX)- 3 exprimée dans l'hypothalamus.

Lors d'un surdosage, le métabolisme est détourné vers la production d'un métabolite toxique, qui en cas de déplétion de glutathion, induit une toxicité hépatique à partir d'un dosage de 8 grammes pouvant être mortelle à 10 grammes.

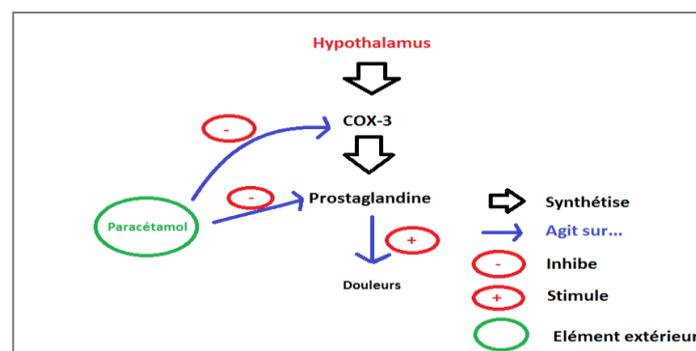


Figure 49 : Mécanisme d'action du Paracétamol

L'efficacité du Paracétamol est majorée en association aux AINS a été prouvée associant le Paracétamol au Naproxène qui a permis une meilleure réduction de la douleur par rapport au Paracétamol seul [103].

L'étude de Bradley [104] a démontré une efficacité similaire à la dose journalière de 4g/jour de Paracétamol associé à l'Ibuprofène à 2,4g/jour dans le traitement symptomatique à court terme de la douleur liée à la gonarthrose.

Ainsi, associé aux AINS classiques, le Paracétamol permet de limiter leur prise et par conséquent leurs effets indésirables digestifs. En cas d'échec, le Paracétamol peut être associé ou remplacé par des antalgiques de pallier II tels que la Codéine ou le Tramadol.

Les antalgiques morphiniques de pallier III sont quant à eux réservés à des formes d'arthroses douloureuses inopérables des membres inférieurs et hyperalgiques [105].

2.1.2 Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Les AINS ont des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et anti-aggrégantes plaquettaires. Ils agissent en inhibant la COX-1 constitutive et ubiquitaire, qui synthétise le thromboxane A2 pro-aggrégant plaquettaire et les prostaglandines protecteurs de la muqueuse gastriques d'où leur effet indésirable digestif qui se manifeste majoritairement par des douleurs abdominales et qui rendent la prise alimentaire nécessaire lors de leur administration afin de réduire ce risque. D'autre part, les AINS inhibent également la COX-2 inducible lors de réaction inflammatoire par des cytokines et interférons, impliquée dans la synthèse de prostaglandines inflammatoires à partir d'acide arachidonique. Le délai d'action des formes orales est de 60 minutes. Pour éviter le risque de toxicité digestive, il existe des AINS sélectifs de la COX-2 représentés par la famille des coxibs tels que le Célécoxib et le Rofécoxib, tout en ayant une efficacité similaire aux autres AINS. Par conséquent, ils n'ont pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire et donc ne modifient pas le temps de saignement, ce qui pourrait être bénéfique pour les personnes sous anticoagulants.

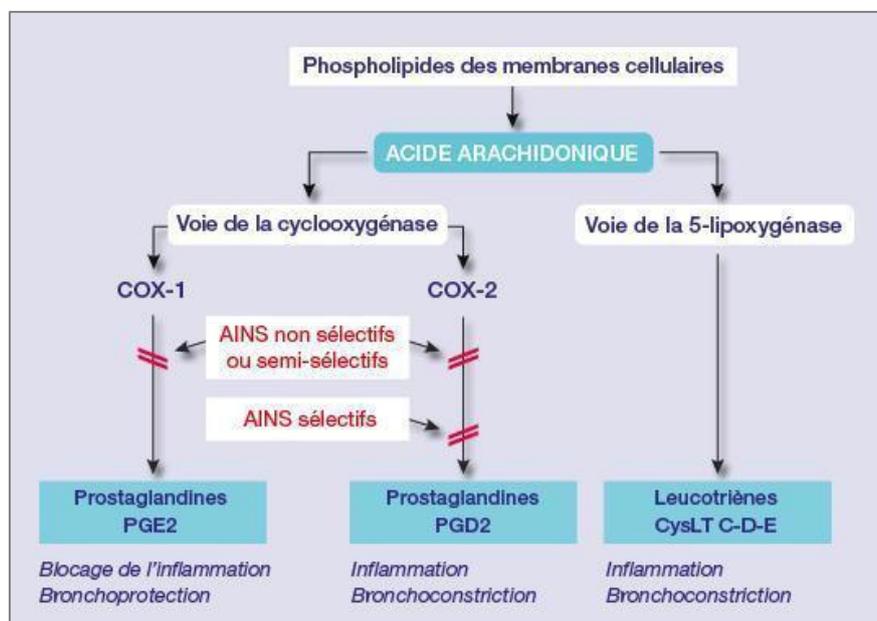


Figure 50 : Mécanisme d'action des AINS sélectifs et non sélectifs

Les AINS utilisés dans le traitement de l'arthrose tels que le Diclofénac, Arthrotec, le Celecoxib, le Naproxène, et le Rafécoxib présentent une efficacité supérieure à celui du Paracétamol seul, prouvée dans une méta-analyse incluant 5000 patients malades [106].

Cependant, compte-tenu des effets indésirables gastro-digestifs, la prise d'AINS est limitée à une durée de traitement de 10 jours maximum renouvelable [107].

2.1.3 Les Anti-Arthrosiques d'Action Lente

Le terme d'anti-arthrosique symptomatique d'action lente (AASL) regroupe les médicaments possédant un effet spécifique, différé et rémanent sur les manifestations algofonctionnelles de l'arthrose et démontré par des études contrôlées. Les molécules actuellement disponibles en France appartenant à cette catégorie sont la Diacérhéine, les Chondroïtines sulfates, la Glucosamine ainsi que les Insaponifiables d'avocat et de soja (AIS).

2.1.3.1 La Diacérhéine

La Diacérhéine est un dérivé anthraquinonique substituée obtenue par hémi synthèse connu sous les noms de spécialité Art 50® ou Zondar® qui a démontré son efficacité dans l'arthrose sur les symptômes que sont les douleurs et le handicap, ainsi que sur la composante structurale ; le cartilage arthrosique. Cette efficacité est due à son effet à la fois sur la dégradation du cartilage ainsi que sur la restauration du cartilage. En effet, la Diacérhéine diminuerait la dégradation du cartilage par des mécanismes d'action multiples [108] au niveau des voies cataboliques : elle inhibe la synthèse d'IL-1, cytokine principalement impliquée dans les phénomènes de dégradation du cartilage, par les synoviocytes et les chondrocytes et régule la production de son antagoniste qui est l'IL-1ra, dans les chondrocytes. D'autre part, la Diacérhéine s'oppose aux effets induits par l'IL-1 en aval, en inhibant l'expression par les des enzymes destructrices du cartilage telles que la stromélysine et la collagénase. Elle augmente la synthèse des PG de la matrice cartilagineuse en diminuant la production de la protéine iNOS par les chondrocytes et stimule l'expression de TGFβ1 et TGFβ2 pour réparer le cartilage lésé. L'efficacité symptomatique se manifeste après 30 à 45 jours de traitement [109].

La méta-analyse Cochrane 2006 de 7 essais cliniques randomisés incluant plus de 2000 patients atteints de gonarthrose ou de coxarthrose concluait à une efficacité antalgique modeste de la diacérhéine, ainsi qu'une efficacité fonctionnelle modeste comparable aux autres AASL, mais bien inférieure à celle des AINS [110].

L'effet structuro-modulateur de la diacérhéine, démontré par plusieurs modèles animaux, a été évalué chez l'Homme au cours de l'étude randomisée en double aveugle versus placebo dans l'étude ECHODIAH. Réalisée auprès de 507 patients atteints de coxarthrose traités durant 3 ans, cette étude a montré que la diacérhéine pouvait ralentir la progression de l'arthrose objectivée par un critère radiologique [108].

2.1.3.2 Les Insaponifiables d'Avocat et de Soja

Les IAS sont connus sous le nom de spécialité Piasclédine® dosés à 300mg. Ces extraits sont constitués d'une fraction d'un tiers d'insaponifiables d'avocat et de deux tiers de soja, augmentant la synthèse de collagène par les chondrocytes articulaires chez le lapin et préviennent également l'effet délétère de l'IL-1β sur la synthèse du collagène [111].

Dans les cultures chondrocytaires humains, ils réduisent la production spontanée de stromélysine, d'IL-6, d'IL-8 et de PGE2 par les chondrocytes, réduisant également la quantité de ces substances produites sous l'action de l'IL-1β [111].

Dans un modèle de chondrocytes bovins, ils stimulent l'expression du TGFβ [111]. Ces éléments suggèrent qu'ils pourraient avoir un effet bénéfique sur la matrice cartilagineuse, d'une part en bloquant les métalloprotéases et les cytokines responsables de la dégradation, mais également en contribuant à l'induction des mécanismes de réparation matricielle.

Chez les patients souffrant de gonarthrose ou de coxarthrose, l'administration d'insaponifiables d'avocat et de soja, a permis de réduire de manière significative la consommation d'AINS et d'accroître le nombre de jours passé sans avoir recours à ces molécules. Ils améliorent également, dès le deuxième mois de traitement, la symptomatologie et les capacités fonctionnelles de patients souffrant de gonarthrose et de coxarthrose.

Dans l'étude Cochrane [112] résumant 49 études qui incluaient 5980 participants atteints de gonarthrose et de coxarthrose, qui consistait à mesurer le degré de la douleur sur une échelle de 0 à 100 points où les scores plus faibles signifient une douleur moindre, au bout de 3 à 12 mois :

- Les personnes ayant utilisé 300 mg d'IAS ont qualifié leur douleur de 8 points plus faible (1 à 16 points plus faible) sur une échelle de 100 points (amélioration absolue de 8%) au bout de 3 à 12 mois par rapport à un placebo.
- Les personnes ayant utilisé un placebo ont qualifié leur douleur comme étant de 41 points.

Concernant l'étude de la fonction physique, sur une échelle de 0 à 100 mm, les scores plus faibles signifiant une meilleure fonction physique :

- Les personnes ayant utilisé 800 mg d'AS ont évalué leur fonction physique meilleure de 7 mm (2 à 12 mm meilleur) au bout de 3 à 12 mois par rapport à un placebo.
- Les personnes ayant utilisé 300 mg d'AS ont évalué leur fonction physique comme étant de 40 mm.
- Les personnes ayant utilisé un placebo ont qualifié leur fonction physique comme étant de 47 mm.

Les auteurs ont conclu qu'il n'existe pour l'instant aucune preuve que Piascledine® améliore significativement la structure des articulations, et des preuves limitées qu'elle prévient la réduction de l'espace articulaire.

2.1.3.3 La Glucosamine

La glucosamine est un aminomonosaccharide qui agit dans la formation des GAG constituant le cartilage tels que l'acide hyaluronique, l'héparine sulfate ainsi que la kératine sulfate. Elle possède aussi des effets anti-inflammatoires liés à l'inhibition de protéases, du monoxyde d'azote (NO), de l'IL-1 β et des metalloprotéases de la matrice cartilagineuse ainsi que la modification de l'activité des phospholipases A2 et des collagénases.

Il existe 6 spécialités disponibles et remboursées dans le traitement de l'arthrose : Dolenio® et Osaflexan® à base de glucosamine sulfate, ainsi que Flexean®, Structoflex® et Voltaflex® à base de glucosamine chlorhydrate. La glucosamine est également contenue dans de nombreux compléments alimentaires.

L'étude GUIDE (Glucosamine Unum In Die Efficacy) [113] incluant 318 sujets atteints de gonarthrose (avec un IMC moyen de 27,7kg/m²) ont été répartis en 3 groupes recevant respectivement un placebo, une dose d'acétaminophène (paracétamol) de 3g/ jour ou une prise unique de 1500 mg/ jour de sulfate de glucosamine.

A l'issue du traitement, les patients traités par le sulfate de glucosamine présentaient une amélioration de la maladie statistiquement significative (p=0,03), alors que les patients qui avaient reçu l'acétaminophène (Paracétamol) ne présentaient pas de différence statistiquement significative (p=0,18) par rapport au placebo.

Des études d'analyses secondaires (WOMAC, OARSI, PASS, MCII) [109] ont confirmé les résultats de l'analyse princeps, à savoir un effet statistiquement significatif du sulfate de glucosamine par rapport au placebo, et un taux de réponders numériquement accru dans le groupe traité par sulfate de glucosamine par rapport au groupe ayant reçu de l'acétaminophène.

Cette étude concluait donc à un effet bénéfique de la prise unique de 1500 mg/ jour d'une formulation microcristalline de sulfate de glucosamine sur les symptômes de la gonarthrose.

L'efficacité de la glucosamine peut varier selon certaines études [113] qui ont observés un délai d'action variant entre 4 à 6 semaines dans l'amélioration de la symptomatologie de l'arthrose, tandis que l'arrêt global de la progression de l'arthrose n'a été observé qu'au bout de 3 ans de traitement, à la dose de 1500mg/jour.

2.1.3.4 Le Sulfate de chondroïtine

Le SC est un composé essentiel de la MEC de nombreux tissus conjonctifs, incluant de manière non exhaustive, le cartilage, la peau, les ligaments et les tendons. Le SC est un GAG composé d'une longue chaîne polysaccharidique caractérisée par une structure dissaccharidique répétitive de N-acétylglucosamine et d'acide glucuronique. Dans le cartilage articulaire, la haute teneur des aggrecans en SC joue un rôle essentiel en créant une importante pression osmotique responsable du gonflement de la matrice, plaçant le réseau collagène périphérique sous tension. In vitro, l'addition de SC à des cultures de chondrocytes humains a permis d'accroître la production de PG sans interférence avec celle du collagène II. En présence d'IL-1 β , le SC permet de réduire l'action collagénolytique ainsi que le rôle inhibiteur de la synthèse des composés matriciels, inhérents à la présence de cette cytokine [48].

Le SC est commercialisé en France sous le nom de Chondrosulf® et Structum®.

Une étude pilote [114] menée en double aveugle a évalué, par mesure digitalisée de l'interligne articulaire sur des clichés genoux en extension, l'effet de la SC à 800mg/ jour versus placebo dans la gonarthrose.

23 patients ont été inclus dans chaque groupe. Après 1 an d'évolution, la hauteur moyenne de l'interligne diminue de 0,4mm dans le groupe placebo alors qu'elle reste stable dans le groupe traité. Aucune différence significative n'est trouvée lorsque la mesure de l'interligne est faite au site le plus pincé. Ainsi, le SC a préservé l'architecture du cartilage articulaire.

Les effets du Chondrosulf® comparé au placebo chez 300 patients ayant une gonarthrose fémorotibiale interne avec comme critère d'évaluation l'aggravation du pincement maximum de l'interligne mesuré sur 2 clichés radiologiques pris à 2 d'intervalle. La mesure a été réalisée par une méthode semi-automatique à partir de clichés obtenus de face en shuss (flexion de 20° et vue postéro-antérieure). Le nombre de sortie d'étude dans chaque bras est de 30%. En fin d'étude, la hauteur de l'interligne mesurée au site le plus pincé a significativement diminué dans le groupe placebo (-0,07mm, p= 0,05) tandis que dans le groupe de patients traités, la hauteur de l'interligne a diminué mais de manière non significative (-0,04mm, p 0,05) laissant supposer une absence d'évolutivité radiologique sous traitement [114]. Le SC aurait donc ralenti la progression de l'arthrose.

2.2 Les traitements par voie locale

2.2.1 Les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens per cutanés

Les topiques administrés en rhumatologie sont à visée antalgique, anti-inflammatoire ou décontracturante. Leurs indications en rhumatologie sont les tendinites, les lésions traumatiques bénignes, les lombalgies aiguës et certaines localisations arthrosiques.

Du point de vue pharmacologique, l'activité des AINS topiques n'a pu être précisément établie sur le plan pharmacodynamique et pharmacocinétique. On sait qu'ils atteignent les membranes synoviales articulaires, mais leurs concentrations locales et leur mode d'action intrinsèque précis de sont pas encore précisément connus. Leurs mécanismes d'action primaires semblent identiques à ceux des AINS oraux et il semble que la peau puisse constituer un réservoir du principe actif absorbé, le redistribuant progressivement aux tissus profonds. De ce fait, les concentrations retrouvées dans la peau après administration d'AINS topiques sont relativement élevées en regard des concentrations

rapportées dans le tissu musculaire sous-jacent, où elles sont équivalentes à celles observées après administration orale. En revanche, en raison de leur faible passage systémique, ils apportent un avantage important en termes de tolérance, notamment gastro-intestinale, avec une réduction de l'indice des effets indésirables généraux.

Une première méta-analyse [115] rigoureuse a inclus en 13 études portant sur 1983 patients, sélectionnées parmi 133 études publiées en raison de leur rigueur méthodologique et de leur durée (4 semaines). Elles ont testé le diclofénac (Voltaren®), l'ibuprofène (Advil®), les salicylates et le piroxicam.

Globalement, ces AINS topiques sont apparus plus efficaces que le placebo, lors des premières semaines de traitement sur la douleur, la raideur et l'impotence fonctionnelle, avec un effet de taille de 0,41. Leur effet s'épuise et aucune différence ne subsiste à 4 semaines de traitement.

L'effet de taille ou « size effect » est un indice statistique mesurant l'amplitude d'un effet thérapeutique.

- 0,2 : faible différence d'efficacité entre 2 produits (actif et placebo)
- 0,5 : différence modérée
- <0,08 : bon effet marqué

En pratique :

- L'ibuprofène, le kétoprofène, et le diclofénac topiques ont l'AMM arthrose des doigts.
- Le diclofénac est le seul AINS topique ayant l'AMM gonarthrose.

2.2.2 Les infiltrations de corticoïdes ou Anti-Inflammatoires Stéroïdiens

Une infiltration se définit comme un acte technique médical consistant à injecter un corticoïde localement, dans l'endroit le plus près possible d'un site douloureux. Ce site peut être une articulation, une bourse, une gaine synoviale, un canal, en péri-dural, en péri-tendineux ou *loco dolentis*. Concernant les infiltrations, leur mode d'action serait multimodal : essentiellement via la diminution de la réponse inflammatoire locale en inhibant les leucocytes et les protéines médiatrices de l'inflammation, mais également induisant une augmentation de la production d'acide hyaluronique intra-articulaire. Les infiltrations sont un traitement de longue date dans l'arthrose, mais ont un effet essentiellement symptomatique et sur le court terme.

L'amélioration des symptômes aura lieu au bout de 24 heures à 1 semaine, et le nombre maximum d'infiltrations au même site d'injection est de 4 fois/an.

Les niveaux d'efficacité ne sont significatifs que pour la gonarthrose et la coxarthrose, cependant dans la gonarthrose, l'efficacité antalgique des infiltrations n'est pas prouvée au-delà de 4 semaines ce qui rend les infiltrations en seconde intention, en alternative aux médicaments *per os* dont les effets systémiques prolongés sont à éviter (tels que les AINS) [116].

2.2.3 La viscosupplémentation

La viscosupplémentation consiste en l'administration intra-articulaire d'acide hyaluronique (AH) composé du liquide synovial synthétisé par les synoviocytes de type B de la membrane synoviale, dont la concentration est diminuée dans l'arthrose, à l'origine de la perte de la viscosité et de l'élasticité de l'articulation.

Cette stratégie agirait en restaurant les propriétés rhéologiques du liquide synovial, pour aboutir à une meilleure absorption des contraintes mécaniques. De plus, un effet de protection contre les molécules pro-inflammatoires et un effet anti-inflammatoire ont été par ailleurs suggérés.

Les spécialités à base d'AH ont obtenu le remboursement au TIPS (Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires) en tant que dispositif médical.

Les produits à base de hylan GF-20 (Synvisc®) et de hyalectine (Hyalgan®) offrent l'opportunité de traiter l'arthrose des articulations individuelles du genou.

Les injections d'AH ont montré une supériorité sur le placebo dans la gonarthrose, quel que soit le produit utilisé, le bénéfice clinique débute entre 2 et 4 semaines après la première injection et peut se prolonger jusqu'à 6 mois ou 1 an après le début du traitement [117].

2.2.4 Le lavage articulaire

Le lavage articulaire consiste à laver l'articulation du genou exclusivement en passant un à deux litres de sérum physiologique isotonique sous anesthésie locale à l'aide de deux trocarts. Ce traitement permet ainsi de retirer « mécaniquement » de l'articulation des cytokines (IL-1 β , TNF- α) et les métalloprotéases, ainsi que les produits de dégradation du cartilage, les débris cartilagineux ou les cristaux libres de pyrophosphate de calcium irritant la synoviale.

Une méta-analyse des essais randomisés contrôlés a été effectuée pour étudier l'efficacité du lavage articulaire associé ou non à une injection intra-articulaire d'un dérivé cortisoné, dans la gonarthrose. Parmi les 49 études initialement identifiées, 6 avaient des données interprétables et ont été analysées. Cette méta-analyse a suggéré l'absence d'effet cliniquement pertinent à 3 mois du lavage articulaire comparé au placebo, pour le traitement de la gonarthrose. L'adjonction d'une injection intra-articulaire d'un dérivé cortisoné ne semble pas renforcer l'efficacité du lavage articulaire [118].

2.3 Les nouvelles perspectives de traitement

2.3.1 Les biothérapies

2.3.1.1 Blocage de l'IL-1 β

Comme évoqué en première partie, l'IL-1 β représente la cytokine prédominante dans le développement de l'arthrose, dont la synthèse a lieu surtout par les chondrocytes déséquilibrés et par les synoviocytes dont les échanges se font par diffusion de la membrane synoviale au cartilage. De façon générale, IL-1 β représente la cytokine prédominante du cartilage articulaire et le TNF- α de la synoviale.

Ainsi, le blocage de l'IL-1 pourrait être une voie intéressante dans l'arthrose à la fois pour ralentir la chondrolyse mais aussi pour diminuer la douleur.

L'IL-1Ra qui est l'antagoniste de l'IL-1 β commercialisé sous la DCI (Dénomination Commune Internationale) d'Anakinra de la spécialité Kineret[®] a montré une bonne efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez l'Homme [49], mais dans l'arthrose, bien que les résultats étaient encourageants chez l'animal, ils ont été insuffisants chez l'Homme [119].

2.3.1.2 Blocage du TNF- α

Le TNF- α synthétisé à la fois par les synoviocytes et les macrophages, et retrouvé de façon plus abondante que l'IL-1 β dans le liquide synoviale a pour rôle d'activer l'inflammation des chondrocytes.

Utilisation des agents bloquant le TNF- α dans la gonarthrose [58] :

Un agent bloquant le TNF- α a été utilisé dans un cas clinique par un ancien médecin souffrant d'une gonarthrose invalidante et rebelle aux thérapeutiques usuelles. Le schéma thérapeutique utilisé a compris des injections sous-cutanées d'Adalimumab (Humira[®]) tous les 15 jours au début puis espacées de 3 à 6 semaines par la suite sur une durée totale de 6 mois. L'auteur qui est aussi le patient confesse une amélioration clinique rapide, rémanente à 6 mois notamment sur le périmètre de marche associée à une régression de l'oedème sous-chondral présent sur l'IRM initiale.

Dans l'arthrose digitale [58] :

Une patiente souffrant d'une forme réfractaire d'arthrose digitale traitée avec succès par une perfusion unique d'Infliximab (Remicade[®]) avec une rémanence de l'effet thérapeutique sur plusieurs mois.

Le premier essai clinique mené, en ouvert, chez 12 patients [échelle visuelle analogique (EVA) au départ > 40 mm et ayant en moyenne 9 articulations gonflées] ayant utilisé de l'Adalimumab (1 injection sous-cutanée tous les 15 jours sur 12 semaines, soit 6 injections) montre des résultats globalement décevants : seul le nombre d'articulations gonflées a diminué de façon significative à 12 semaines alors que le critère principal [American College of Rheumatology] n'était amélioré que chez 1 sujet des 12 patients. D'autres études chez l'Homme sont à venir pour le traitement de l'arthrose.

2.3.1.3 La thérapie génique

Cette thérapie génique a utilisé principalement le gène de l'IL-1ra dans les modèles d'arthrose chez l'animal. Malgré les faibles niveaux d'expression de la molécule thérapeutique dans le liquide synovial, un ralentissement de la progression de l'arthrose est généralement rapporté [49 ; 119]. Les vecteurs les plus efficaces [119], l'adenovirus et le lentivirus, ne sont pas utilisables chez l'Homme, du fait de l'induction d'une forte réaction inflammatoire et d'un risque de mutagenèse, respectivement. Ce sont les adéno-associated virus qui offrent le meilleur compromis efficacité-sécurité. Un essai a été mené chez l'homme dans la PAR a montré de bons résultats. Cependant, l'utilisation de la thérapie génique dans l'arthrose chez l'Homme est pour l'instant encore en devenir.

2.3.2 Les Plasmas Riches en Plaquettes

Utilisés initialement en implotologie dentaire, en médecine du sport et en orthopédie [120] il s'agit de concentrés autologues enrichis en plaquettes qui ont la capacité de libérer après activation exogène de très nombreux médiateurs et facteurs de croissance (Tableau 8), et un certain nombre de médiateurs solubles impliqués dans la résolution de l'inflammation antagoniste du récepteur de l'IL-1 ((IL-1ra), IL-4, IL-8, IL-10, des métabolites de l'acide arachidonique), mais aussi d'autres pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF, alpha-2-macroglobuline), des médiateurs modulant l'angiogénèse et la coagulation.

Dans l'arthrose [120], *in vitro* les PRP (Plasmas Riches en Plaquettes) ont un effet chondroprolifératif dose-dépendante sur des chondrocytes d'origine animale ou humains tandis que dans la gonarthrose, la majorité des essais randomisés semble en faveur d'un bénéfice symptomatique discrètement supérieur aux acides hyaluroniques, du moins dans les stades précoces de la maladie uniquement sur des données moyen terme (6 mois en général).

Cependant, ces résultats nécessitent d'autres essais cliniques pour conclure sur leur efficacité.

Tableau 8 : Facteurs de croissance plaquettaire contenus dans les PRP et leurs effets dans l'arthrose

Facteurs de croissance	Rôle dans l'articulation
Transforming Growth Factor Béta (TGF-β)	-Régulation de la production de collagène et de la synthèse des PG. -Favorise la prolifération des chondrocytes et leur différenciation -Stimule l'angiogénèse -Régulation de la sécrétion des autres facteurs de croissance
Hepatocyte Growth Factor (HGF)	-Inhibe la voie pro-inflammatoire NFκB -Stimule l'angiogénèse
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	-Augmente l'angiogénèse et la perméabilité vasculaire -Favorise la prolifération des cellules endothéliales
Platelet Derived Growth Factor (PDGF)	-Augmente l'angiogénèse -Prolifération et différenciation des fibroblastes et des ostéoblastes -Régulation de la production de collagène et de la synthèse des PG.
Insuline-like Growth Factor (IGF)	-Inhibe la voie pro-inflammatoire NFκB -Stimule la différenciation et la prolifération des ostéoblastes et des chondrocytes. -Stimule la formation de la MEC
Fibroblaste Growth Factor-2 (FGF)	-Favorise la différenciation des chondrocytes et des cellules souches mésenchymateuses -Stimule la prolifération des chondrocytes et la production d'AH par les synoviocytes -Augmente l'angiogénèse
Connective tissue Growth Factor (CTGF)	-Stimule l'angiogénèse -Favorise la différenciation des chondrocytes -Favorise l'adhésion plaquettaire

2.3.3 Le MicroARN-210

La transfection du microARN (ARN non codant) 210 [121] *in vitro* dans les chondrocytes après injection de LPS a permis de diminuer la production de cytokines induite (IL-6, IL-1 β , TNF- α) et l'apoptose des chondrocytes : la viabilité des chondrocytes avait diminué de 55% en présence de LPS tandis qu'elle a augmenté de 32% après transfection de MiR-210. De façon plus précise, MiR-210 a inhibé le récepteur de mort 6 (DR6) des chondrocytes ce qui a empêché l'activation de la voie NF κ B. *In vivo* chez le rat atteint d'arthrose, la transfection du MiR-210 par le lentivirus, a montré des résultats similaires et a nettement diminué l'inflammation de la cavité articulaire. Ces résultats positifs ont permis de conclure que MiR-210 pourrait constituer une nouvelle voie thérapeutique dans le traitement de l'arthrose. Des essais sont à venir chez l'Homme.

3. Le Resveratrol

3.1 Introduction : pourquoi le Resveratrol ?

Parmi les stilbènes, le trans-Resveratrol est le composé le plus pertinent en raison de sa bioactivité [122]. Il y'a une vingtaine d'année, la consommation de vin rouge était liée à la faible mortalité de la population française due aux maladies cardiovasculaires en comparaison avec d'autres pays occidentaux malgré le partage des mêmes facteurs de risques cardiovasculaires [123]. Cette apparente contradiction a donné lieu à l'expression « paradoxe français », et a mené l'OMS à suggérer que le Resveratrol pourrait réduire à lui seul 40% du risque cardiovasculaire par son action anti-aggrégante plaquettaire au même titre que l'aspirine [124]. De ce fait, le Resveratrol devint la molécule la plus étudiée parmi les autres polyphénols du vin rouge dans la littérature scientifique avec plus de 1000 références associées au Resveratrol dont les études ont remarquablement augmenté depuis 1997 lorsque son effet anti-cancéreux fût découvert (Figure 51) [122].

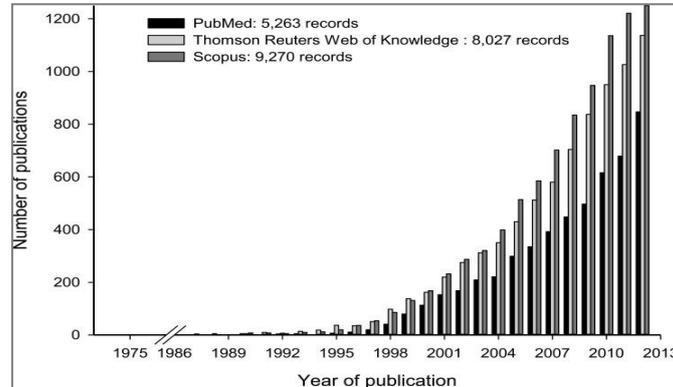


Figure 51 : Nombre de publications du Resveratrol depuis 1990

Le Resveratrol se présente comme un puissant anti-oxydant dans 95% des cas contre 65% pour la vitamine E et 37% pour la vitamine C [125]. Son effet anti-oxydant est en revanche trois fois moins puissant que celui de la curcumine [126].

Parmi les autres flavonoides connus, le Resveratrol s'est également montré plus puissant dans la capacité de réduire la peroxydation des lipides [127] : en incubant les LDL en présence d'ions cuivriques, le Resveratrol a montré un meilleur effet anti-oxydant que la quercétine, la catéchine et l'épicatéchine, en agissant en avant de la réaction rendant inopérant le catalyseur cuivrique et aussi en aval de la réaction en piégeant les radicaux libres formés par le LDL, ce dernier effet étant moins éminent chez les autres flavonoides. D'autres part, ces flavonoides sont moins efficaces que le Resveratrol en raison de leur faible absorption intestinale tandis que le Resveratrol est assimilé par les intestins à hauteur de 70% [127].

Ainsi, de nombreuses propriétés du Resveratrol sont actuellement convoitées dans plusieurs domaines médicaux [128] tels que dans le diabète et l'obésité en améliorant la sensibilité de

l'insuline et en diminuant les risques cardiovasculaires associés, comme agent anti-allergique, anti-inflammatoire, analgésique, neuroprotecteur dans les maladies neurodégénératives par son action génomique allongeant la durée de vie des cellules nerveuses dont l'effet est aussi retrouvé en cosmétologie comme agent antioxydant cutané, et comme anti-acnéique [129] par son action antibiotique et bactéricide sur *Propionibacterium acnes* etc...

Dans ce travail nous découvrirons de nouvelles propriétés innovantes du Resveratrol qui pourraient potentiellement agir dans toutes les voies pathologiques issues de l'inflammation intestinale afin de prévenir et/ou de ralentir la progression de l'arthrose.

3.2 Origines et histoire

Appartenant à la classe pharmacologique des stilbènes et à la famille des polyphénols, le Resveratrol se nomme en chimie organique le 3,5,4'-trihydroxystilbène ou 5-[2-(4-hydroxyphényl)-éthényl]benzène-1,3-diol dans la nomenclature IUPAC [130]. Sa structure chimique a été identifiée en 1940 par Takaoka qui l'extrait pour la première fois de l'hellébore (*Veratrum album L.var grandiflorum*), puis en 1963 par Namomura dans la racine de renouée du Japon (*Fallopia japonica*) représentant ainsi l'une des sources les plus riches en Resveratrol connue [124]. Sa structure se compose de deux cycles phénoliques liés entre eux par une double liaison styrène, responsable de la configuration cis- et trans- [131]. Suite à une infection, le végétal synthétise préalablement le cis-Resveratrol et la conversion de cis- en trans- est induite par exposition de la forme cis- à des rayonnements ultra-violet [131 ;132]. La forme trans- fait généralement référence au Resveratrol car c'est l'isomère le plus bioactif, le plus abondant, le plus stable du point de vue stérique et le mieux assimilé par l'organisme que l'isomère cis- [132].

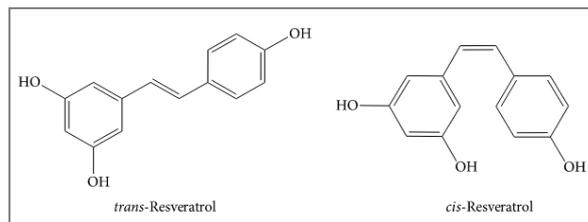


Figure 52 : Représentation chimique des isomères du Resveratrol

C'est en 1992 que le Resveratrol fût identifié pour la première fois dans la pellicule de raisin [124]. Plus généralement, cette molécule se trouve dans les végétaux et essentiellement dans les grains et peau de raisin, dans les mûres et les arachides [124]. Mais sa synthèse n'a lieu que lors d'un stress dû à une attaque parasitaire, en particulier d'un parasite fongique nommé *Botrytis cinerea* [131].

Le Resveratrol est donc une phytoalexine produite en défense à des attaques microbiennes. Les plantes contenant du Resveratrol ont longtemps été utilisées dans la médecine traditionnelle depuis 2000 ans puisque sa structure moléculaire lui confère la capacité de se lier à de nombreuses biomolécules permettant au Resveratrol de présenter plusieurs propriétés avantageuses bénéfiques pour la santé [130].

3.3 Pharmacocinétique

3.3.1 Absorption et biodisponibilité

Les nombreux effets bénéfiques du Resveratrol pour la santé décrits dans la littérature ont majoritairement été révélés *in vitro* tandis que les études cliniques n'ont pas montré autant d'efficacité à cause de sa faible biodisponibilité due à une faible solubilité dans l'eau, et à absorption et un métabolisme rapide [130]. De plus, son efficacité dépend aussi de la quantité d'espèces moléculaires actives présentes dans la circulation sanguine et dans les tissus cibles [133].

En conclusion, compte-tenu de la vascularisation limitée du cartilage articulaire *in vivo*, la consommation de Resveratrol à partir de vin rouge ou de raisin serait donc probablement insuffisante pour le traitement de la dégénérescence du cartilage lors d'arthrose.

Pour remédier à ce problème, une nouvelle formulation du trans-resvératrol dans un véhicule lipophile issu d'huile alimentaire intégré dans une gélule a été élaborée et brevetée par le laboratoire Yvery et étudiée [133] chez 15 volontaires divisés en deux groupes ; l'un utilise le Resvératrol sous forme lipophile (du laboratoire Yvery) et l'autre utilise la poudre originale de Resvératrol.

Après administration orale de deux comprimés de 20mg de t-resvératrol, la C_{max} était environ 10 fois plus élevée avec la forme liposoluble (5,7µM) que la poudre (75 nM), atteignant donc des seuils de concentrations bioactifs à partir de 30 minutes puisque c'est à partir d'une concentration supérieure ou égale à 5µM que l'effet chimiopréventif est observé tandis que les concentrations de la forme poudre restaient inférieures à 75nM. De plus, la demi-vie de la poudre était de 49 minutes tandis que celle de la forme liposoluble était de 78 minutes (Figure 53). Ce qui permet de conclure que la forme liposoluble présente une meilleure bioactivité que la forme originale et a significativement amélioré l'absorption orale du t-resvératrol ainsi que sa biodisponibilité par rapport à la forme sèche, en restant biologiquement actif jusqu'à 5 heures tandis que la forme originale devenait quasiment indétectable. Cette nouvelle formulation a donc aussi permis de diminuer les doses de Resvératrol à celles précédemment rapportées dans la littérature. De plus la formulation liposoluble a provoqué un effet anti-inflammatoire bien prononcé dans divers tissus chez les souris nourries par un régime riche en graisse.

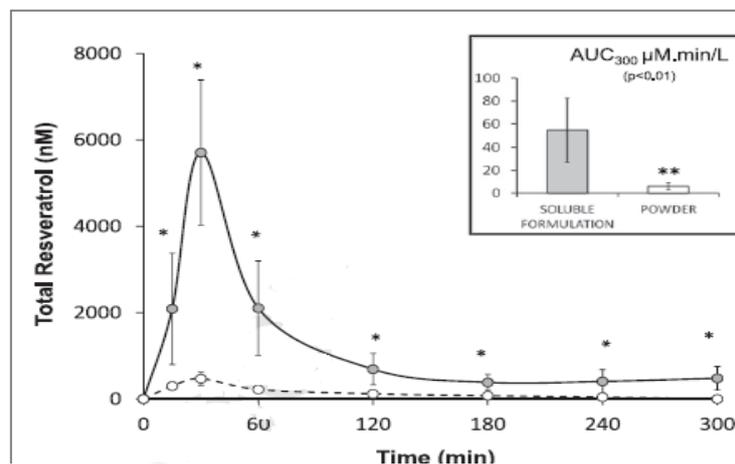


Figure 53 : Biodisponibilité du Resvératrol

De par sa nature lipophile, le Resvératrol se trouve lié à l'albumine dans la circulation sanguine et aux LDL (Lipoprotéine de basse densité). Ces complexes peuvent se dissocier à leur tour au niveau des membranes cellulaires présentant les récepteurs aux LDL et à l'albumine permettant au Resvératrol de pénétrer dans les cellules afin d'exercer son activité biologique. La grande affinité du Resvératrol pour l'albumine suggère que celle-ci constitue un réservoir polyphénolique naturel jouant un rôle important dans la distribution et la biodisponibilité [130].

3.3.2 Métabolisme et élimination

Le Resvératrol est métabolisé par le foie par le CYP 450 et conduit à la formation de 5 métabolites différents qui conservent une certaine activité biologique, et qui ont été identifiés dans l'urine ; le monosulfate resvératrol, les deux formes d'isomère du resvératrol en monoglucuronide, le dihydroresvératrol monosulfate et le monoglucuronide dihydroresvératrol. Cependant, la nature et la quantité de ces métabolites peuvent différer entre les sujets en raison de la variabilité inter-individuelle [130]. Les métabolites du cis-resvératrol ont également été identifiés dans les échantillons d'urine humaine, où l'on trouve principalement le cis-resvératrol-4'-sulfate, le cis-resvératrol-3-O-glucuronide, et le cis-resvératrol-4'-O-glucuronide [134].

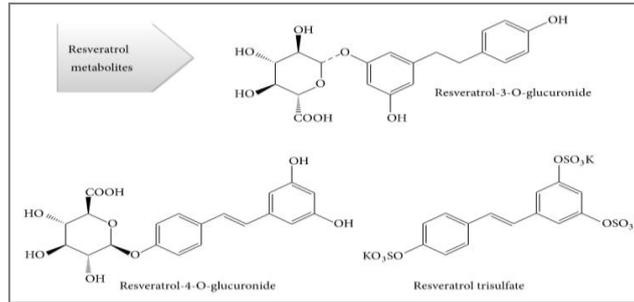


Figure 54 : Métabolites du Resveratrol

3.4 Effets pharmacologiques dans la prévention et le traitement symptomatique de l'arthrose

3.4.1 Améliore l'étanchéité de la barrière épithéliale chez l'animal

3.4.1.1 Restaure une normobiose intestinale *in vivo*

Cette même étude [133] utilisant la forme liposoluble de Resveratrol du laboratoire Yvery administrée chez la souris *in vivo* à la dose de 60mg/kg/jour, a permis d'évaluer l'effet du polyphénol sur le microbiote intestinale étant donné que le Resveratrol possède une activité antibiotique.

Les résultats ont clairement montré qu'après 5 semaines de traitement, le Resveratrol a normalisé la composition bactérienne intestinale qui était fortement modifiée chez les souris nourries à un régime HFD (High Fed-Diet) en révélant par DGGE (Electrophorèse sur Gel en Gradient Dénaturant) la présence de trois bandes supplémentaires [a,b,c] (Figure 55) comparativement au groupe non traité, correspondant à *Parabacteroides*, *Alistipes putredinis* et *Bacteroides*, .On note également la présence du genre *Bifidobacterium*, et *Lactobacillus* ayant un rôle bénéfique pour l'hôte et dont le nombre est diminué lors de dysbiose[135].

Le Resveratrol agirait donc comme un prébiotique [136], restaurant l'équilibre de la flore intestinale en rehaussant le ratio de bactéries bénéfiques déséquilibré lors d'un état inflammatoire post-prandial [137].

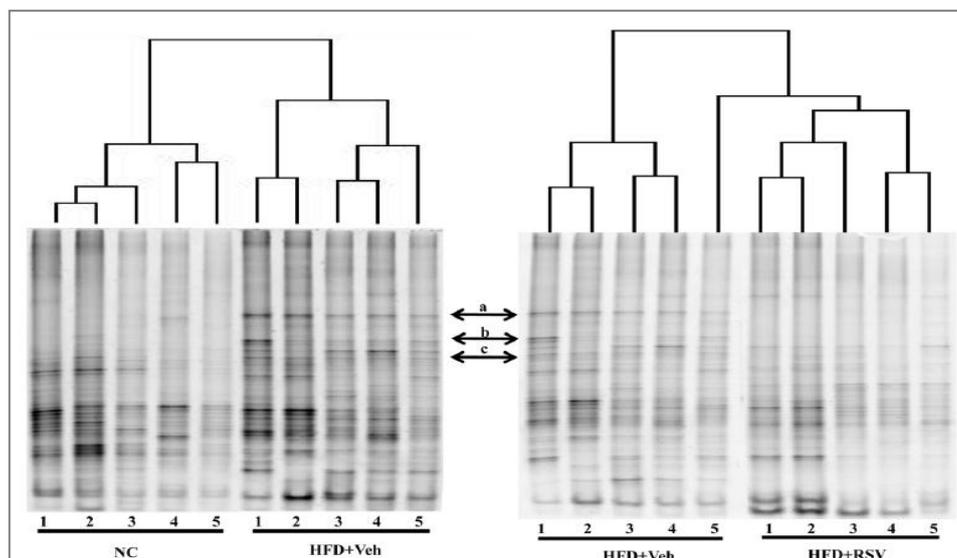


Figure 55 : Restauration de la normobiose intestinale par le Resveratrol en 5 semaines de traitement chez la souris

3.4.1.2 Réduit l'inflammation intestinale *in vivo* et augmente l'expression de protéines jonctionnelles *in vitro*

In vivo [138], l'administration de doses de Resveratrol comprises entre 1 à 100mg/kg/jour dans des modèles animaux atteints de MICI, a permis d'inhiber les voies de signalisation inflammatoires induites par TLR4 ce qui a donc contrecarré l'action biologique de ses ligands qui sont principalement l'Il-1 β et le LPS.

Inhibition de la voie NF κ B :

Le Resveratrol a inhibé l'activation de la protéine kinase IKK β et donc la phosphorylation consécutive de la sous-unité I κ B α , séquestreur cytosolique du facteur de transcription NF κ B p65 dont la translocation nucléaire s'est vu donc empêchée.

Le Resveratrol inhibe à la fois directement le complexe NF κ B par ce mécanisme, mais aussi de façon indirecte, en stimulant l'expression du gène SIRT1 (Sirtuin 1) qui présente à la fois une action inhibitrice cytosolique sur NF κ B mais aussi nucléaire empêchant ainsi l'expression de gènes pro-inflammatoires.

Inhibition des voies MAPK :

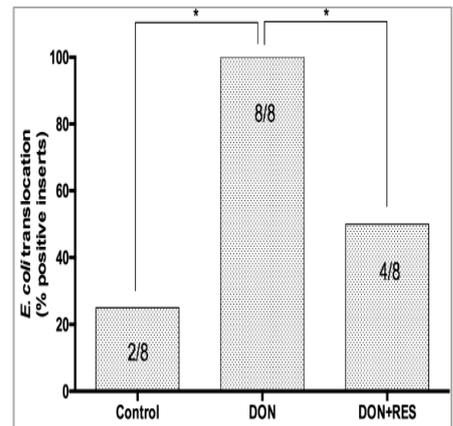
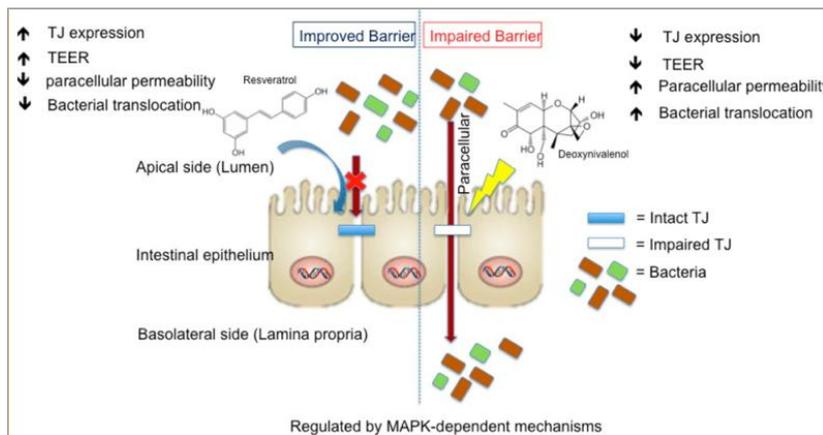
Il s'agit plus particulièrement de la voie p38 MAPK, principalement incriminée dans l'inflammation intestinale notamment observée dans la maladie de Crohn. Le Resveratrol a de ce fait inhibé l'expression et la libération du TNF- α , cytokine majoritairement mise en cause.

Ces effets ont été corrélés non seulement à la diminution des taux sériques en cytokines inflammatoires mais aussi à la diminution des taux sériques en PGE₂, en COX-2 sans changement significatif pour la COX-1 bénéfique pour la synthèse de prostaglandines cytoprotecteurs, ainsi qu'en NO marquant la répression de iNOS, et enfin, en biomarqueurs d'espèces réactives à l'oxygène (ROS). Le Resveratrol a donc un effet anti-inflammatoire et antioxydant sur les cellules de l'épithélium intestinal.

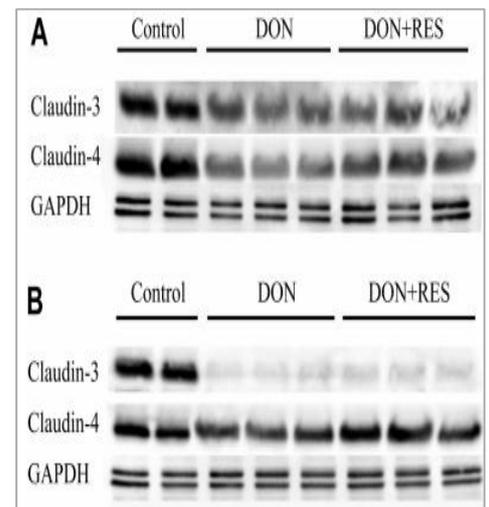
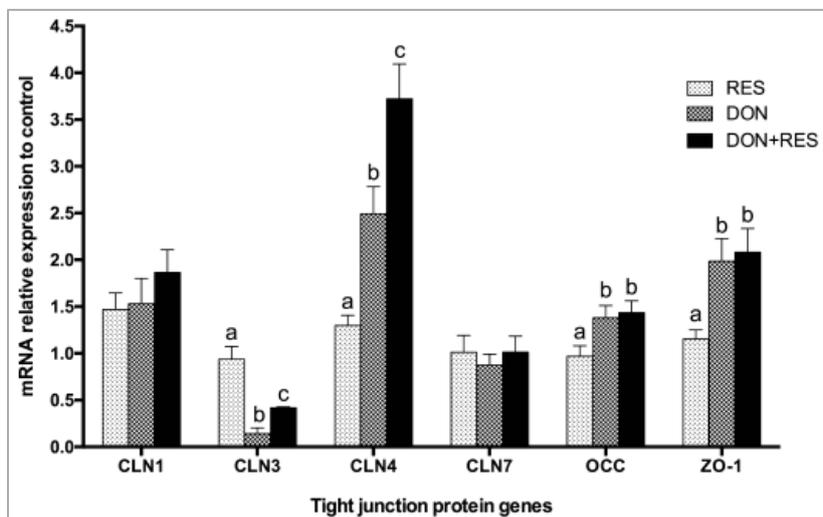
De plus, ces résultats ont aussi été corrélés à la réduction de la réponse immunitaire inflammatoire, marquée par la diminution des marqueurs d'infiltration leucocytaire tels que ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule 1) et VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion 1) au niveau de la lamina propria, puisque le Resveratrol a favorisé la réponse régulatrice Th3 marquée par la diminution des taux sériques en marqueurs CD3 des lymphocytes cytotoxiques et par l'augmentation de l'Il-10 anti-inflammatoire.

Ainsi, le Resveratrol a réduit les symptômes cliniques liés à une inflammation intestinale chronique tels que la fièvre, les douleurs abdominales, la diarrhée, et la perte de poids, où les effets se sont fait ressentir dès le 7^{ème} jour de traitement et se sont généralisés au bout du 14^{ème} jour. A partir du 10^{ème} jour de traitement, il a été observé en outre, une diminution de la translocation bactérienne, et la restauration de la flore intestinale complétée jusqu'au 25^{ème} jour de traitement.

L'importance de ces résultats a encouragé la recherche thérapeutique dans le traitement de la maladie de Crohn chez l'Homme utilisant actuellement des nanovecteurs de Resveratrol [124], puisque d'autres résultats satisfaisants *in vitro* ce sont révélés chez le porcelet [139] : le Resveratrol a réduit par ces mêmes mécanismes, l'inflammation intestinale et la translocation bactérienne induite par le Deoxynivalenol (DON) (Figures 56 et 57), contaminant majeur issu de l'alimentation animale, en améliorant l'étanchéité de la barrière épithéliale en augmentant l'expression des protéines de jonctions paracellulaires particulièrement remarquable pour la claudine-4, puis ZO-1 et les occludines (Figures 58 et 59).



Figures 56 et 57 : Amélioration de l'étanchéité de la barrière épithéliale marquée par la diminution de la translocation bactérienne, par le Resveratrol (groupe traité : DON+RES 50µM)



Figures 58 et 59 : Augmentation de l'expression génique des protéines de jonction paracellulaires par le Resveratrol (groupe traité : DON+RES 50µM)

3.4.2 Effet analgésique et anti-inflammatoire

Comme évoqué dans les précédents paragraphes de la première partie de ce travail, les perturbations de l'équilibre de la microflore intestinale rencontrées lors de dysbiose, sont souvent associées à un syndrome inflammatoire médiée par le SI, dont les macrophages avaient un rôle important.

3.4.2.1 Le Resveratrol inhibe les voies de signalisation NFκB et JAK/STAT activées par le LPS *in vitro* chez la souris

L'effet du Resveratrol sur l'inflammation induite par le LPS a été étudié [140] dans les macrophages murins. Les cellules ont été pré-traitées avec différentes concentrations de Resveratrol (0, 1, 5, 10 et 20 µM) pendant 1 heure, puis ont été stimulées avec 1 µg/ml de LPS pendant 4 heures.

L'inflammation a été évaluée en mesurant le taux de libération extracellulaire de iNOS et d'Il-6, et en mesurant l'expression génique de leur ARN par PCR-TR.

Les résultats ont montré une réduction de la libération extracellulaire (Figure 60, A) et de l'expression génique de l'IL-6 et de iNOS (Figure 60, B) de façon dose-dépendante.

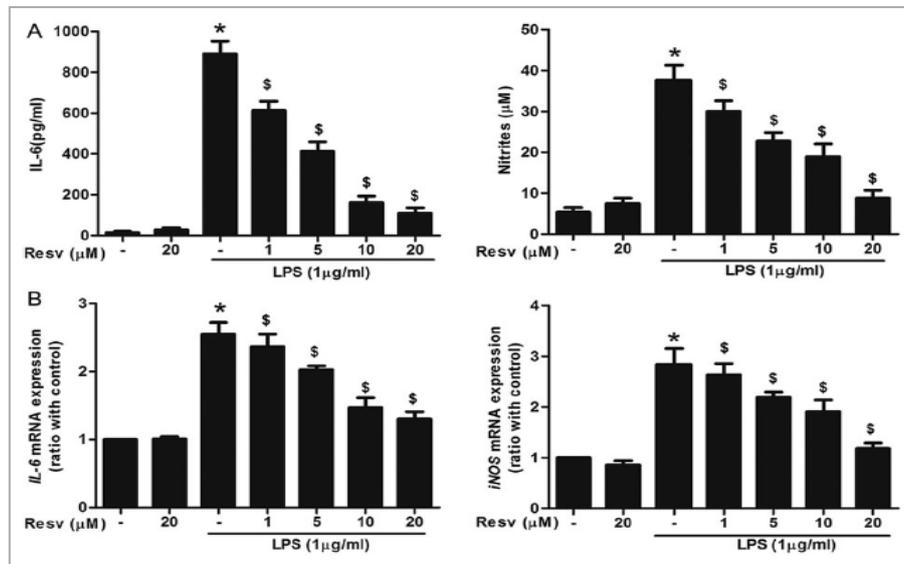


Figure 60 : Inhibition de l'expression et de la libération extracellulaire induite par le LPS de iNOS et de l'IL-6 par le Resveratrol

De plus, le Resveratrol a inhibé et réduit la translocation cytoplasmique de HMGB1 (High-Mobility Group Box 1) inflammatoire dont l'accumulation cytoplasmique était médiée par le LPS (Figure 61,B). Le passage du noyau au cytoplasme de HMGB1 a été évalué en mesurant le ratio C/N pour Concentration cytoplasmique/Concentration nucléaire, qui a été diminué de façon dose-dépendante par le Resveratrol (Figure 61, A).

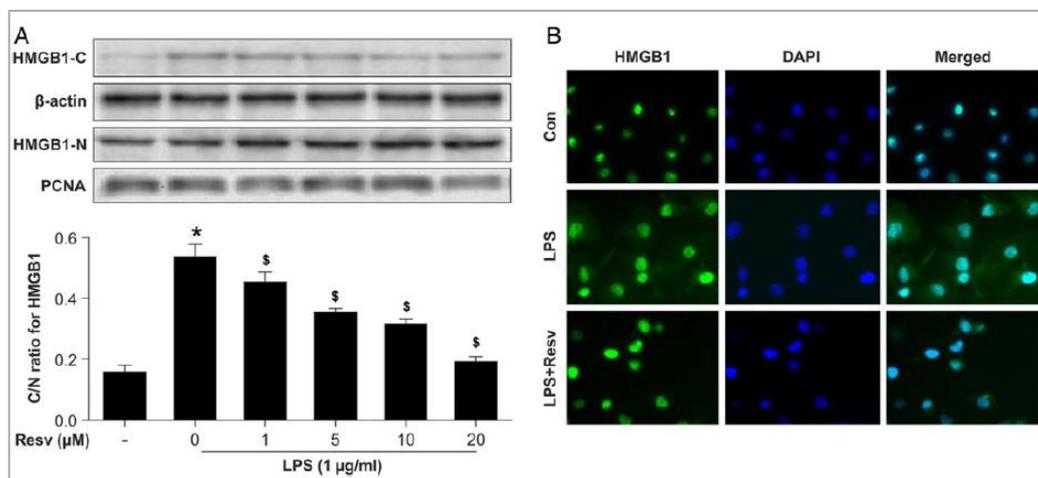


Figure 61 : Inhibition de la translocation cytoplasmique de HMGB1 induite par le LPS, par le Resveratrol

Ces résultats s'expliquent d'une part, par le fait que la translocation cytoplasmique de HMGB1 dépend de l'activation du facteur de transcription nucléaire NFκB. Or, toujours de façon dose-dépendante, le Resveratrol inhibe la phosphorylation de la sous-unité IκBα ce qui empêche la translocation nucléaire de NFκB p65 et donc inhibe la transcription de NFκB et la translocation cytoplasmique de HGMB1 consécutive (Figure 62).

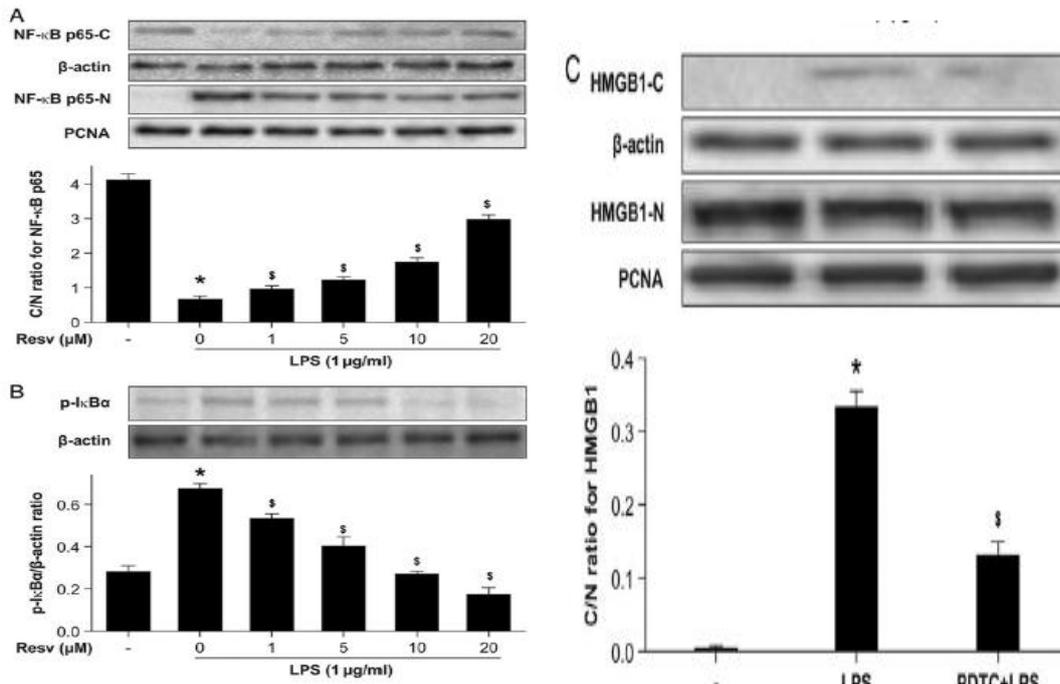


Figure 62 : Inhibition de la translocation cytoplasmique de HMGB1 médiée par l'inhibition de la voie NFκB

D'autre part, la diminution de l'expression de iNOS, de l'IL-6 et de la translocation cytoplasmique de HMGB1 s'explique aussi par l'inhibition de la phosphorylation des facteurs de transcription STAT1 et STAT3 indispensable à l'expression génique de cytokines inflammatoires et d'IFN-γ, en inhibant l'activité de la protéine kinase JAK (Janus Kinase) (Figure 63).

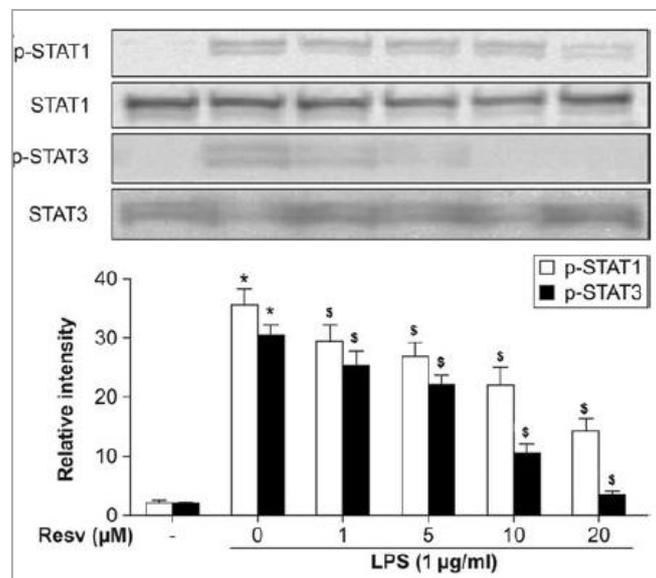


Figure 63 : Inhibition des voies JAK/STAT 1 et 3 par le Resveratrol

Par cette action, le Resveratrol pourrait diminuer l'inflammation de bas grade induite par le SI principalement médiée par les macrophages, ce qui pourrait à la fois prévenir un syndrome inflammatoire intestinale métabolique et l'inflammation rhumatoïde consécutive.

L'inactivation des voies inflammatoires serait donc intéressante à étudier aussi dans l'interaction paracrine des macrophages et des chondrocytes, que nous abordons au paragraphe suivant.

3.4.2.2 Le Resveratrol inhibe l'inflammation induite par $IL-1\beta$ sur les chondrocytes et les macrophages *in vitro* chez l'Homme

La stimulation des chondrocytes primaires par $IL-1\beta$ ou par $TNF-\alpha$ qui sont les deux facteurs majeurs de l'inflammation dans l'arthrose, induit la libération de MMP-13, cyclo-oxygénases 1 et 2, et de cytokines inflammatoires comme $IL-6$, $IL-8$ et $TNF-\alpha$ par activation de facteurs de transcription de la voie inflammatoire $Nf\kappa B$.

En résumé des anciennes publications de la littérature [141] l'ajout de Resveratrol inhibe l'expression de $Nf\kappa B$ et d'autres gènes pro-inflammatoires, ainsi que l'activité de COX-2 qui est à l'origine de la production de prostaglandines et leucotriènes inflammatoires, de plus il inhiberait aussi l'activité de $IL-1\beta$ qui serait à l'origine de l'activation de caspase-3 et du clivage de PARP subséquente aboutissant à l'apoptose cellulaire des chondrocytes.

Une nouvelle étude intéressante [142], a permis d'évaluer l'effet inhibiteur du Resveratrol dans les interactions pro-inflammatoires paracrines entre les chondrocytes primaires humains et les macrophages. Après stimulation des chondrocytes par $IL-1\beta$, l'activation de la voie $Nf\kappa B$ aboutit à la production et à la libération extracellulaire de $IL-6$. Ce dernier, active alors STAT3 cytosolique du macrophage en se fixant sur son récepteur $IL-6R$ présent sur la membrane des macrophages, à l'origine de la libération d'autres médiateurs inflammatoires comme $IL-8$ en plus d' $IL-6$.

Ce phénomène a pour conséquence d'amplifier l'inflammation et la dégradation du cartilage dans l'arthrose.

Les résultats ont ainsi montré que l'ajout de Resveratrol a empêché la phosphorylation des facteurs de transcription cytoplasmiques de la voie $Nf\kappa B$ dans les chondrocytes, ce qui a inhibé la libération d' $IL-6$ et par conséquent, STAT3 n'a pu être activé dans les macrophages (Figure 64).

Ces expériences ont permis de conclure que le Resveratrol a protégé les chondrocytes de l'apoptose en inhibant la réponse inflammatoire induite par l'interaction paracrine des macrophages avec les chondrocytes.

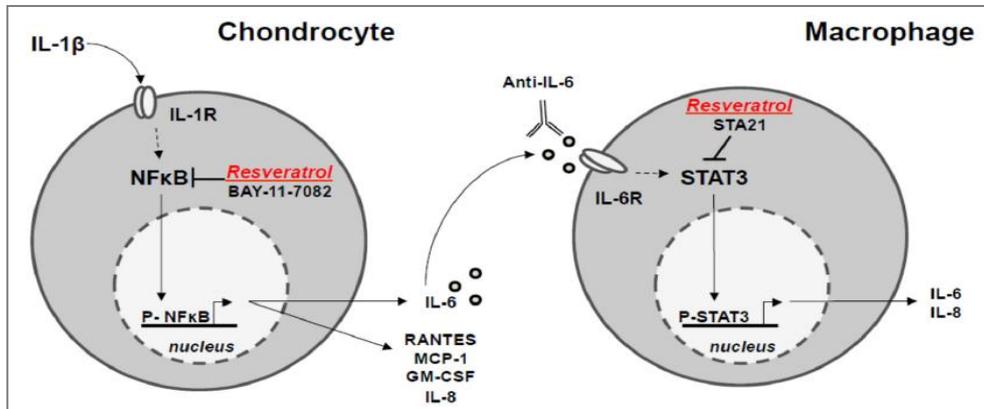


Figure 64 : Mécanisme anti-inflammatoire du Resveratrol dans l'interaction chondrocyte/macrophage

3.4.2.3 Dans l'inflammation induite par un régime HFD chez l'Homme sain et diabétique et chez la souris *in vivo*

Un essai randomisé chez l'Homme [143] en double aveugle chez 20 sujets sains, dans le cadre d'un régime riche en matières grasses dit HFD, ont été divisés en deux groupes, l'un sous placebo et l'autre groupe administrant 40 mg de Resveratrol extrait de *Polygonum cuspidatum* par voie orale. Les résultats ont montré qu'après 6 semaines de traitement, le Resveratrol a significativement supprimé la réponse inflammatoire induite après un régime HFD par les LDL oxydés, marqué par une baisse des concentrations plasmatiques des marqueurs inflammatoires ($IL-6$, $TNF-\alpha$, Protéine-C réactive) et donc par son action anti-oxydante sur les LDL en inhibant la voie $Nf\kappa B$.

Les données cliniques d'une étude [144] en double aveugle chez 19 patients diabétiques de type 2 durant 4 semaines reposant sur l'administration orale de la forme liposoluble de 40mg de Resveratrol des laboratoires Yvery a également montré des effets positifs en diminuant l'expression de cytokines inflammatoires (TNF, Il-1) et en augmentant celle des cytokines anti-inflammatoires (Il-10, TGF), dans le côlon, le foie et le muscle dans le groupe traité au Resveratrol comparativement au groupe non traité (Figure 65).

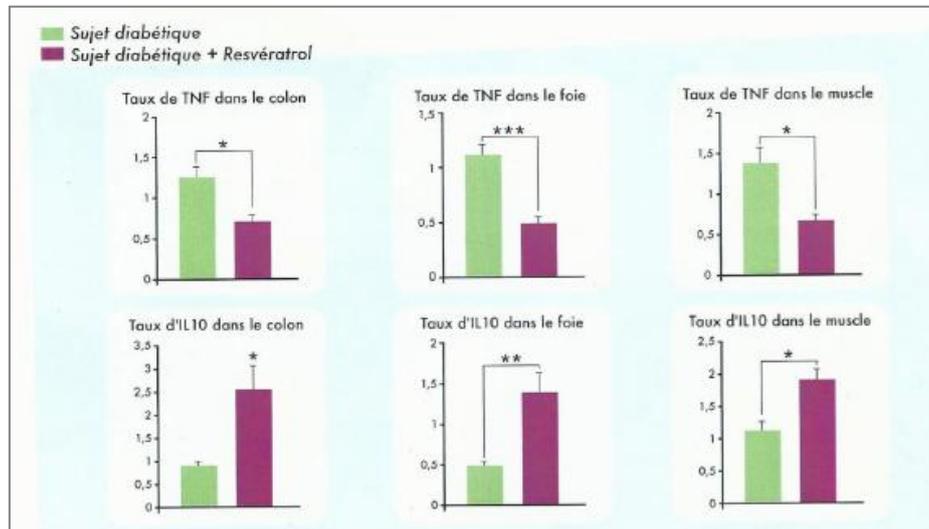


Figure 65 : Effets cliniques du Resveratrol YVERY sur l'inflammation chez le diabétique

Nous rappelons aussi que le Resveratrol [133] a également orienté vers une réponse anti-inflammatoire après un traitement HFD, caractérisée par une augmentation de l'expression de cytokines anti-inflammatoires (Il-10 et TGF- β), et inversement, une diminution de l'expression de cytokine pro-inflammatoires (TNF- α) dans le côlon, le foie et le muscle de souris.

In vivo chez 10 sujets sains soumis à un régime HFD [145], l'action antioxydante du Resveratrol dosé à 100mg, a été marquée par l'augmentation de l'expression du gène Nrf-2 (erythroid-derived 2 nuclear factor) ce qui a augmentée par conséquent l'expression de gènes dépendant de son activation tels que celui de la NADPH déshydrogénase [quinone] 1 qui est NQO-1, et celui du glutathion S-transférase π 1 qui est (GST- π 1) essentielles à la détoxification des ROS. La diminution de l'endotoxémie induite par HFD a été marquée par la diminution des clusters de différenciation CD14 et de l'expression de TLR4 chez les macrophages ainsi qu'à la diminution de l'ARNm de l'Il-1 β .

Dans l'obésité, peu d'études cliniques ont été réalisées et les résultats étaient souvent contradictoires [146;147] ; Les trois essais cliniques réalisés chez 11 hommes obèses traités par 150mg/jour de Resveratrol durant 30 jours, ont révélé une amélioration de la sensibilité de l'insuline, une diminution de la pression artérielle systolique, une baisse du taux de lipides intra-hépatiques parallèlement à une baisse de la glycémie, ainsi qu'une réduction des marqueurs inflammatoires (TNF- α). Les autres études cliniques ont été contradictoires avec ces résultats et par conséquent, l'effet anti-inflammatoire du Resveratrol dans l'obésité suite à un régime HFD n'est pas encore élucidé.

3.4.2.4 L'effet analgésique du Resveratrol dans l'arthrose *in vivo*

i) Chez l'animal

L'administration *in vivo* de Resveratrol chez la souris atteinte d'arthrite induite par du collagène de type 2 par la méthode CIA (Collagen-induced Arthritis), a supprimé sélectivement les réponses

cellulaires et humorales nécessaires au développement de la maladie [148]. Ces résultats ont été associés à la réduction des taux sériques des cytokines pro-inflammatoires et spécifiques du collagène.

En diminuant le taux de cytokines inflammatoires, le Resveratrol a réduit de manière significative le comportement lié à la douleur dorsale au niveau des disques vertébraux et du genou chez les rongeurs [149].

Dans un modèle d'arthrose du genou induite par l'injection de LPS chez le lapin a montré que l'infiltration de Resveratrol à 2mg/kg/jour a réduit l'effet pro-inflammatoire du LPS et par conséquent, a contrecarré la destruction du cartilage subséquente [150].

ii) Chez l'Homme

Chez l'Homme, l'effet analgésique du Resveratrol a été élucidé dans des essais cliniques nutritionnels consistant à consommer de façon régulière des fruits riches en polyphénols dont le Resveratrol.

Une étude [151] menée à Texas Women's University a établi que la consommation régulière de raisin peut aider à soulager les symptômes douloureux de l'arthrose du genou en améliorant la souplesse et la fluidité des articulations. Cette étude divisait 72 hommes et femmes en deux groupes ; l'un recevant la poudre lyophilisée de raisin entier, et l'autre recevant un placebo. Après 16 semaines de traitement, les résultats ont montré une diminution significative des symptômes de la gonarthrose aussi bien chez les hommes que chez les femmes. De plus, les participants âgés de 65 ans et plus ont déclaré une baisse des activités physiques difficiles à 70%.

Une seconde étude nutritionnelle [152] a rapporté le bénéfice d'un apport alimentaire en jus de cerise concentré à des doses équivalentes à 100 cerises contenant entre 80 à 274mg de composés polyphénoliques et entre 1100 à 1200 mg d'anthocyanes, dans le soulagement de la douleur liée à la gonarthrose chez 53 personnes âgées, marqué par une baisse de 15% du score de la douleur WOMAC (Western Ontario McMaster Index Osteoarthritis), contre 6% avec placebo.

Une méta-analyse récente [153] des essais cliniques randomisés chez l'Homme a montré que le dosage de 40mg de Resveratrol a eu des résultats plus significatifs dans l'action anti-inflammatoire que les autres dosages, bien qu'ils soient plus élevés ou plus faibles, ils se révélaient moins efficaces ou souvent contradictoires.

3.4.2.5 Associé à des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Une étude [154] réalisée chez les souris atteintes de colite ulcéreuse induite par du sulfate de dextrum sodium (DSS) a montré qu'après 30 jours d'administration orale quotidienne de Resveratrol à la dose de 20mg/kg une réduction des signes cliniques associés tels que la perte de poids, la diarrhée et les saignements rectaux comparativement au groupe non traité. De plus, cette étude a montré qu'après le retrait de DSS, le groupe traité au Resveratrol a présenté une meilleure espérance de vie tandis que le groupe non traité a présenté une mortalité de 40%. Le Resveratrol a atténué l'inflammation en diminuant le taux de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1 β) et en augmentant l'expression de cytokines anti-inflammatoires (IL-10). Parallèlement à ces résultats, le Resveratrol a réduit l'activité de la prostaglandine synthase 1 et donc de l'expression de COX-2 résultante, ainsi que celle de iNOs par régulation négative de la protéine p38 de la voie MAPK.

3.4.2.6 Dans d'autres types de douleur

Cependant, l'effet analgésique du Resveratrol seul a été démontré dans plusieurs domaines [155] notamment dans les douleurs associées au cancer des os par injection intratéchale chez le rat atteint de cancer des os, en inhibant l'activité des cellules gliales spinales supprimant ainsi l'expression de CX3CR1 impliqué dans la douleur ; ainsi que dans les douleurs liées à l'endométriose [156] chez des femmes dont le traitement contraceptif combiné contenant du Drosperinone et de l'Ethinylestradiol n'a pas permis d'obtenir un soulagement de la douleur. Une étude [157] chez 42 patientes dont 16 étaient sous contraceptifs oraux seuls et les 26 autres associant 30 mg de Resveratrol au régime

contraceptif, a montré une réduction significative des scores de la douleur et 82% des patientes ont déclaré une résolution complète des douleurs pelviennes et des dysménorrhées après 2 mois d'utilisation chez les patientes traitées au Resveratrol marqué par une diminution de l'aromatase et de COX-2 dans l'endomètre, tandis qu'aucun changement n'a été ressentie chez les patientes sous contraceptif seul.

3.4.3 Le Resveratrol prévient l'obésité et l'arthrose consécutive *in vivo*

3.4.3.1 Chez la souris

i) Effet du Resveratrol sur le poids corporel et la lipémie

Des souris soumises à un régime HFD durant 12 semaines ont présenté un poids supérieur aux souris témoins, ayant reçu un régime standard (CON) [158].

Parallèlement, des souris HFD ont été traitées par 3 concentrations différentes de Resveratrol pendant la même durée:

- Faibles concentrations représentées par le groupe RES-L (Low concentration) : 5 mg/kg/jour
- Concentration intermédiaire représentée par le groupe RES-I (Intermediate concentration) : 22,5 mg/kg/jour
- Haute concentration représentée par le groupe RES-H (High concentration) : 45 mg/kg/jour

Le poids corporel a significativement diminué de façon dose-dépendante, plus marquée pour le groupe RES-H (Figure 66, A).

Les concentrations en triglycérides et en cholestérol ont aussi diminué de 17% pour RES-L, de 25% pour RES-I et de 15% pour RES-H, comparativement aux souris HFD non traitées par le Resveratrol (Figure 66, B et C).

Ainsi, le Resveratrol pourrait prévenir le risque d'arthrose chez le sujet obèse induite par la surcharge mécanique sur les articulations portantes en diminuant le poids corporel, en augmentant le métabolisme de base de repos de 29% chez les lémuriens [159], pouvant être corrélé aux résultats observés chez la souris HFD et marqué par la diminution de la triglycéridémie.

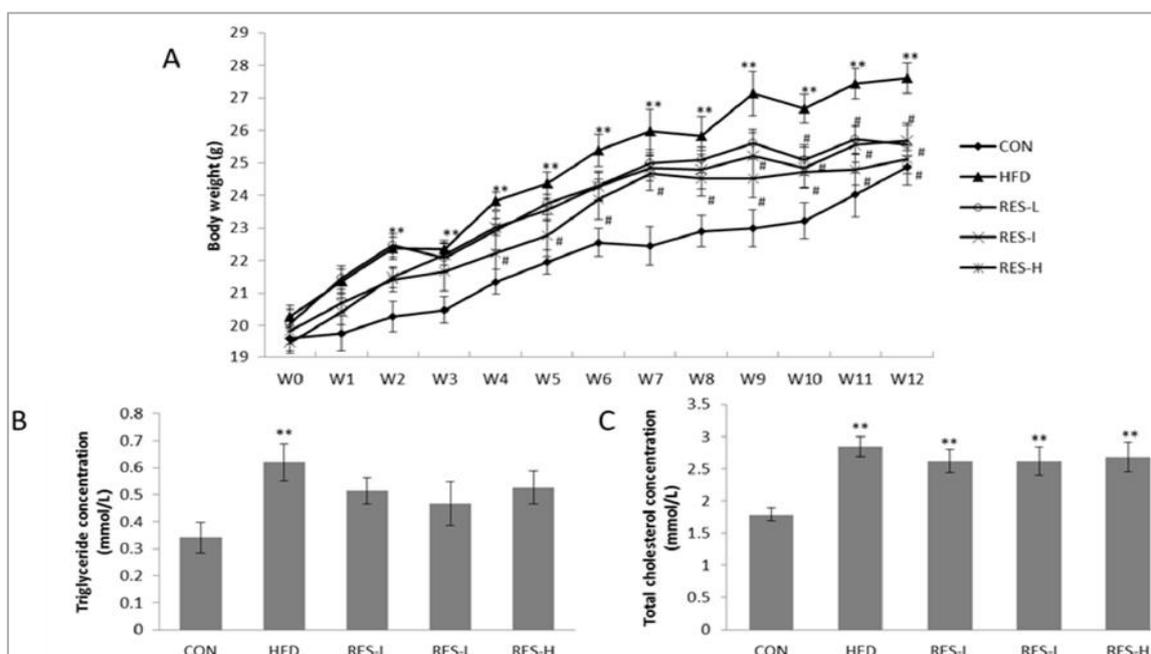


Figure 66 : Diminution du poids corporel et de la lipémie par le Resveratrol

ii) Effet du Resveratrol dans la gonarthrose

Les coupes histologiques du genou articulaire chez les souris HFD (Figure 67, A, B et C) ont montré une réduction de l'épaisseur du cartilage et la présence de lésions au niveau du cartilage tibial médian.

La sévérité de l'arthrose a été évaluée pour les 5 groupes de souris (témoins, HFD, RES-L, RES-I et RES-H) en utilisant le Mankin scoring system.

Les résultats ont montré non seulement une réduction de la perte du cartilage mais aussi sa réparation de façon dose-dépendante ; de 4% pour RES-L, 25% pour RES-I et 37% pour RES-H (Figure 67, D).

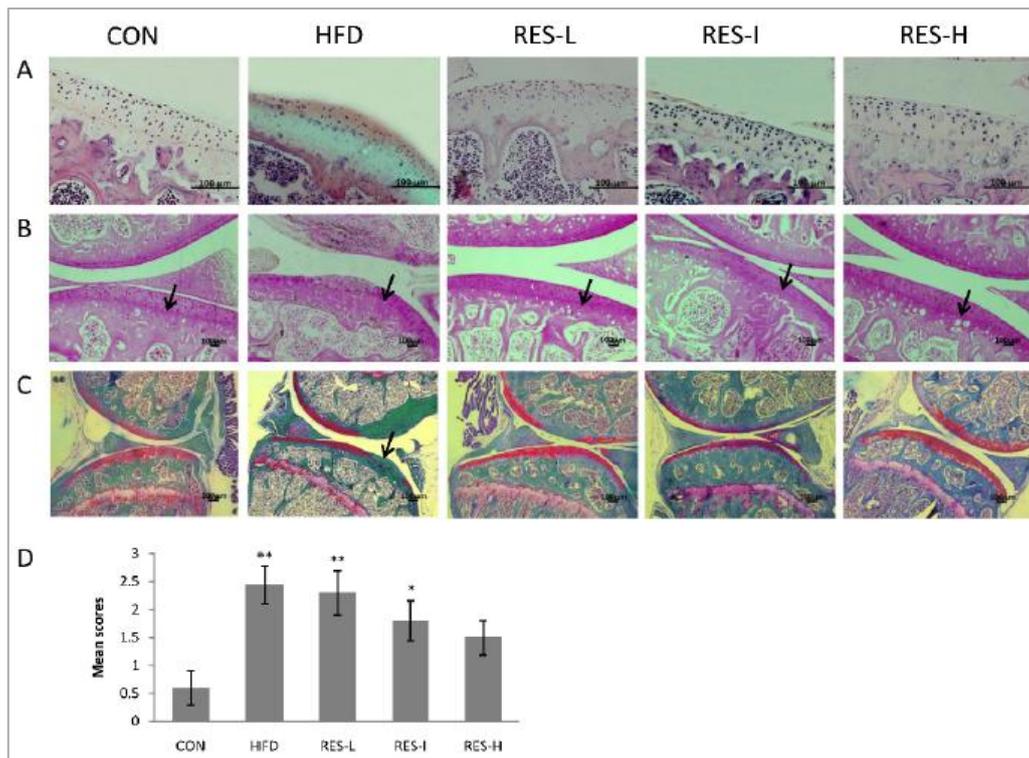


Figure 67 : Le Resveratrol régénère le cartilage lésé

La dégradation du collagène II a été évaluée en mesurant son fragment de dégradation CTX-II. Le sérum des souris HFD avait un taux de CTX-II bien supérieur aux souris CON marqué par un cartilage lésé (Figure 68, A et B). Après le traitement par le Resveratrol, les souris HFD ont présenté un taux réduit de CTX-II et une augmentation de l'expression du collagène II de façon dose-dépendante, modestement plus marquée pour RES-H de 21%, de 11% pour RES-I et de 4% pour RES-L restaurant le volume cartilagineux quasiment semblable aux souris CON (Figure 68, B et C).

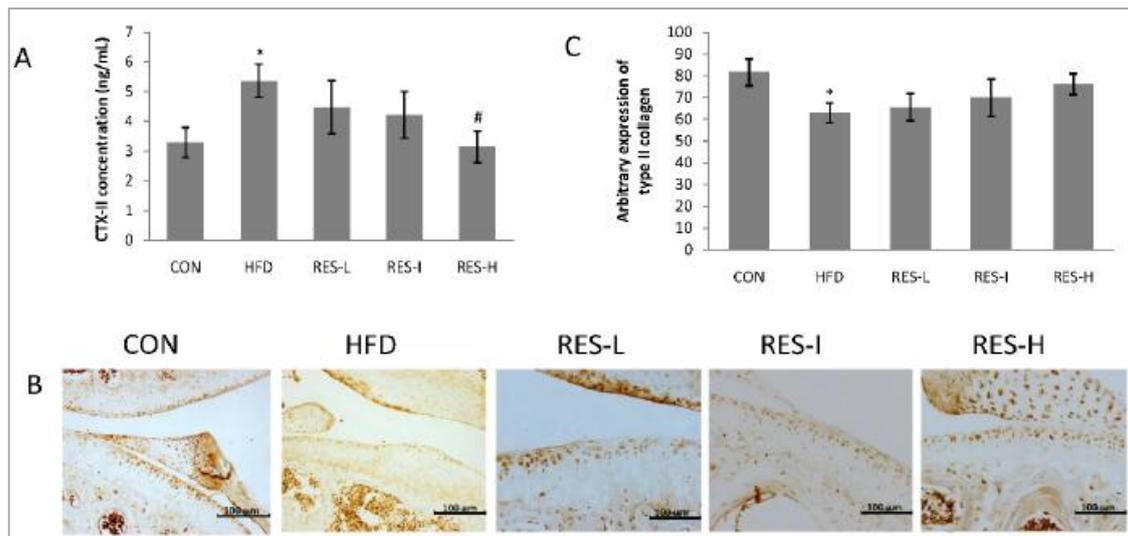


Figure 68 : Le Resveratrol augmente la production de collagène II

L'effet du Resveratrol a ensuite été étudié dans la survie des chondrocytes, par l'analyse TUNEL qui permet de compter le nombre d'ADN fragmentés marquant l'apoptose des chondrocytes. Le taux d'apoptose a été significativement réduit pour RES-H et RES-I rejoignant quasiment le même taux que les souris saines (CON), et de façon plus modeste pour RES-L (Figure 69).

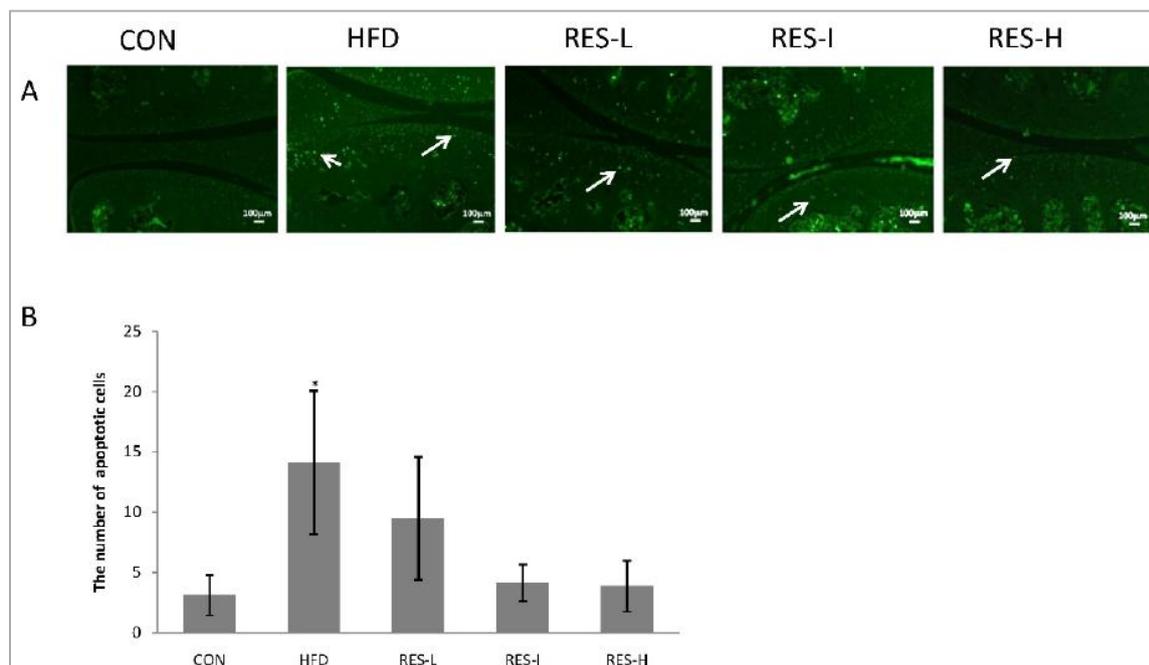


Figure 69 : Le Resveratrol augmente la viabilité des chondrocytes

En conclusion, les doses efficaces de Resveratrol étaient de 22,5 mg/kg et de 45 mg/kg dans la prévention de l'arthrose et sa progression, en diminuant le poids corporel et donc les contraintes biomécaniques, qui se sont révélées potentiellement délétères chez les souris HFD en augmentant la perte du volume cartilagineux en plus du risque d'inflammation de bas grade conséquente, que le Resveratrol a pu rattraper en augmentant la synthèse de collagène II, en augmentant la viabilité des chondrocytes, et en diminuant la lipémie.

3.4.3.2 Chez l'Homme

Comme évoqué précédemment, il n'y a pour l'instant pas d'étude significative sur l'inflammation induite par un régime HFD lors d'obésité chez l'Homme. Cependant, nous avons évoqué cet effet chez la souris obèse et chez le sujet diabétique *in vivo*.

Un essai clinique [160] randomisé en double aveugle contrôlé par placebo a été réalisé chez 74 obèses âgés de 49,3+/- 6,3 ans et d'Indice de Masse Corporel (IMC) de 33,7+/- 3,6 kg/m².

Les participants de cette étude ont été divisés en trois groupes ; le premier étant traité par 1000mg de Resveratrol; le second par 150mg de Resveratrol ; et le troisième recevant un placebo. L'administration des différents produits se fait par voie orale quotidiennement durant 16 semaines. Les résultats ont montré une augmentation de la phosphatase alcaline soulignée par l'augmentation de la minéralisation osseuse également prouvée par une augmentation volumétrique de la région lombaire de la colonne vertébrale, de façon dose-dépendante, significativement marquée chez les individus traités par une concentration élevée en Resveratrol (1000mg), et non détectée dans le groupe ayant reçu le placebo (Figure 70).

En conclusion, ces effets ont encore prouvé que le Resveratrol pourrait prévenir l'arthrose induite par l'obésité chez l'Homme.

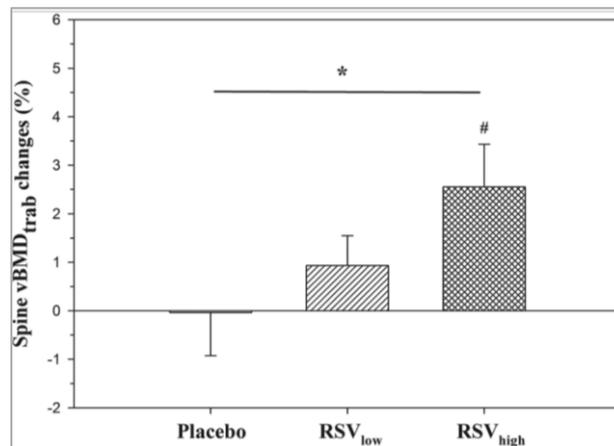


Figure 70 : Volume de la colonne vertébrale évoluant avec des doses de Resveratrol croissante
RSV low : 150mg ; RSV high : 1000mg

3.4.4 Action génomique et chondroprotectrice du Resveratrol

3.4.4.1 Stimule l'ostéof ormation, la chondrogénèse et la longévité cellulaire par SIRT1

i) Etudes *in vitro* chez l'animal

Une étude *in vitro* [161] utilisant un dispositif acellulaire incorporant du Resveratrol dans de l'acide polyacrylique puis dans un hydrogel d'atélocollagène qui désigne la protéine de collagène débarrassée de ses télopeptides antigéniques permettant une meilleure tolérance dans l'organisme, implanté dans des lésions ostéochondrales chez le lapin, a réduit après 6 semaines de traitement, l'expression de gènes inflammatoires et augmenté l'expression de gènes favorables à la synthèse du cartilage.

Ces résultats ont été confirmés après 12 semaines, où la régénération du cartilage faisant disparaître les lésions ostéochondrales a été révélée par la coloration immunohistochimique des glycosaminoglycanes et de collagène de type II.

Dans un autre modèle de culture de chondrocytes de lapin [162], le Resveratrol a augmenté la synthèse de collagène II et de protéoglycane à un dosage de 20µM comparativement aux chondrocytes non traités (Figure 71, C et D).

Ces résultats permettent de conclure que le Resveratrol stimule la chondrogénèse (formation du cartilage) et restaure le cartilage lésé.

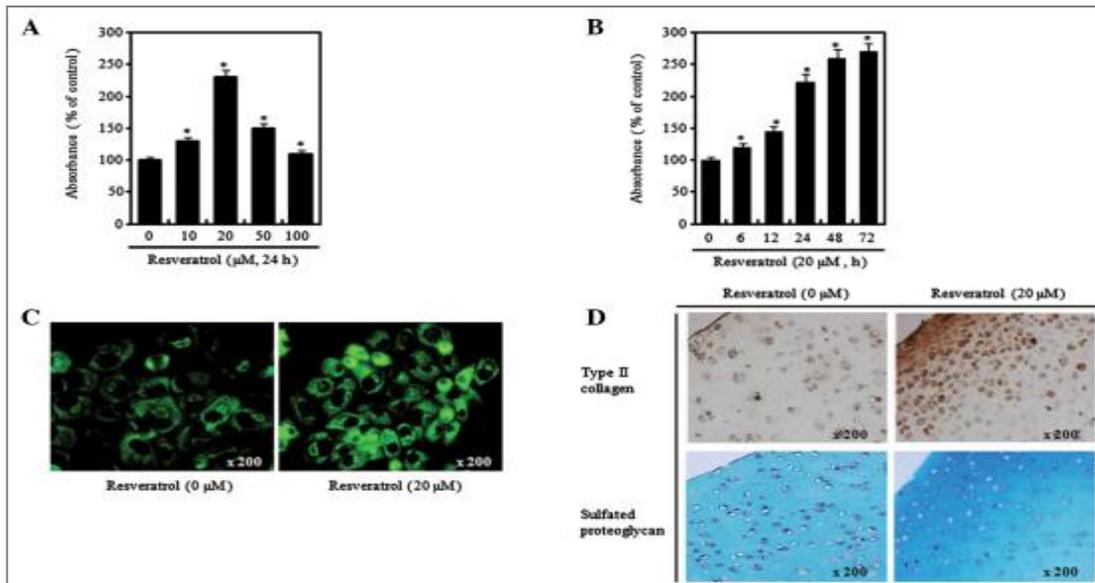


Figure 71 : Le Resveratrol augmente la synthèse des composants matriciels du cartilage

ii) Etudes *in vitro* chez l'Homme

Les études cliniques et *in vitro* [163] ont suggéré que la sclérose de l'os sous-chondral due à un dysfonctionnement des ostéoblastes, était impliquée dans la progression et/ou dans l'apparition de l'arthrose. Ce phénotype anormal présenté par les ostéoblastes est dû à l'altération de la voie Wnt/ β -caténine activatrice de l'ostéogenèse et inhibitrice de la résorption osseuse.

Une étude *in vitro* [164] utilisant des plateaux tibiaux de 30 patients souffrant de gonarthrose, mis en culture à des doses croissantes de Resveratrol allant de 10nM à 50nM, a montré une augmentation de l'expression de la phosphatase alcaline (PAL) et de l'ostéocalcine, qui sont des protéines non collagéniques synthétisées par les ostéoblastes activatrices de l'ostéogenèse, proportionnellement aux doses de Resveratrol. La restauration de l'activité de la voie Wnt/ β -caténine et la minéralisation osseuse par le Resveratrol a été marquée par l'expression de BMP-2.

L'analyse immunohistochimique de cette étude a également montré une importante expression de la sclérostine, protéine ostéocytaire inhibitrice de la formation osseuse exprimée dans les cellules ostéoblastiques arthrosiques comparativement aux ostéoblastes normaux. Ce résultat est dédié à la forte expression du gène nucléaire SOST codant pour la sclérostine. Cette protéine agirait en se fixant sur le récepteur LRP5/6 présent sur la membrane des ostéoblastes bloquant ainsi la liaison Wnt-LRP5/6 ce qui inhibe la voie Wnt/ β -caténine indispensable à l'ostéogenèse et à l'inhibition de la résorption osseuse, et par conséquent, responsable de la sclérose sous-chondral constatée lors d'arthrose (Figure 72).

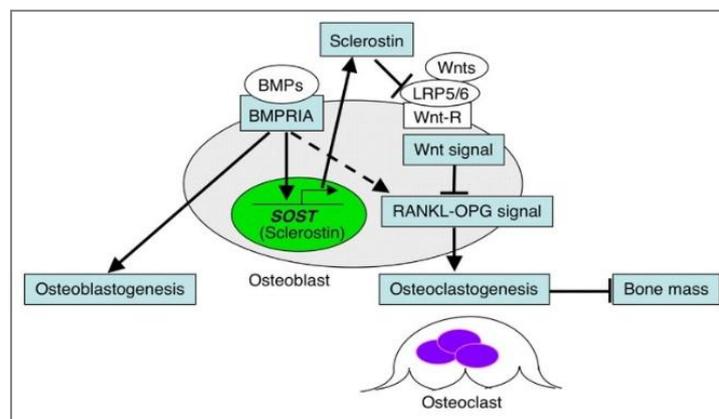


Figure 72 : Action et régulation du gène SOST dans les ostéoblastes

Sachant que l'expression de SOST est élevée lors d'arthrose marquée par l'inhibition de la voie Wnt/ β -caténine et l'augmentation de TGF- β 1, et que l'expression génique de SIRT1 est réduite comparativement aux ostéoblastes normaux, cette étude a fait le lien entre ces deux gènes antagonistes et a mis en évidence qu'un agent stimulant SIRT1 comme le Resveratrol lors d'arthrose, inhibe l'expression de TGF- β 1 suivi de l'inhibition de SOST dont l'expression devient indétectable dans les ostéoblastes arthrosiques.

SIRT1 est un gène de longévité cellulaire qui confère une résistance contre divers stress et état inflammatoire, protégeant ainsi les cellules contre l'apoptose en diminuant la transcription de la protéine p53 [165].

Le vieillissement des chondrocytes à l'origine de l'arthrose révèle donc bien le rôle important de SIRT1 dont l'expression est diminuée dans les chondrocytes arthrosiques [166].

Dans une étude *in vitro* [167], des chondrocytes humains provenant de sujets sains et arthrosiques traités par différentes concentrations en Resveratrol : 1 μ M, 10 μ M, 25 μ M et 50 μ M où la prolifération cellulaire et l'expression de SIRT1 ont été évalués à 24 heures, 72 heures puis à 6 semaines de traitement.

Les résultats ont montré une action favorable du Resveratrol dans l'expression du gène SIRT1 régulé à la hausse aux concentrations de 25 μ M et 50 μ M pour les chondrocytes sains aussi bien en culture 2D qu'en 3D et dont l'expression a été augmentée dès 10 μ M de Resveratrol dans les chondrocytes arthrosiques. Par conséquent, le Resveratrol a conduit à une hypertrophie des chondrocytes par surexpression de collagène 1, collagène 10 et RUNX2 qui est un facteur de transcription essentiel pour la différenciation des ostéoblastes et la morphogenèse du squelette.

iii) Etudes *in vivo* chez l'animal

Une étude *in vivo* [168] réalisée chez le rat a montré que l'administration orale de 25 et 45mg/kg/j de Resveratrol a réduit l'ostéoporose induite par ovariectomie (Figure 73), marquée par l'augmentation de la Densité Minérale Osseuse (DMO) et donc par la restauration d'une minéralisation osseuse optimale. Le trait le plus important de cette étude pour l'arthrose est que le Resveratrol a stimulé la différenciation des ostéoblastes et l'activation de SIRT1 qui a inhibé la phosphorylation de Nf κ B nécessaire à son activation, ce qui a inhibé la synthèse de médiateurs inflammatoires.

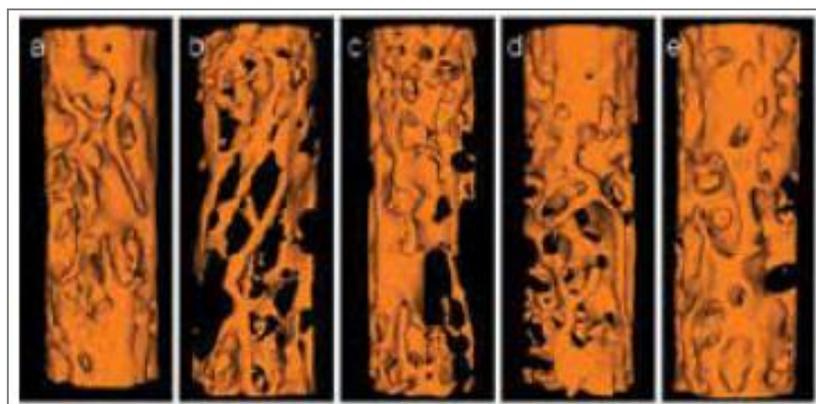


Figure 73 : Reconstruction en 3D de la restauration de l'architecture osseuse dans les différents groupes traités : (a) control ; (b) souris ovariectomisées non traitées ; (c) souris recevant un faible dosage de Resveratrol ; (d) Moyen dosage ; (e) Fort dosage

Ces résultats permettent de conclure que le Resveratrol stimule l'ostéogénèse *in vivo* et apporte un effet protecteur post-ménopausique aux tissus articulaires puisqu'une carence en estrogène augmenterait l'incidence d'arthrose chez la femme.

L'injection hebdomadaire *in vivo* [169] de Resveratrol chez la souris souffrant de gonarthrose pendant 8 semaines a empêché la progression de la dégénérescence du cartilage en stimulant la synthèse de collagène II et en inhibant l'expression de iNOs, MMP-13, Il-1 β et HIF-2a qui est un facteur catabolique induit par hypoxie. L'inhibition de l'expression de ces deux derniers a été médiée par la stimulation de l'expression du gène SIRT1 par le Resveratrol.

Deux autres études similaires ont également montré une réduction de la perte en protéoglycannes et en cartilage après deux semaines d'injection de Resveratrol chez le lapin arthrosique.

iv) Etude *in vivo* chez l'Homme

Une étude clinique de phase 3 [170] randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo est en cours de réalisation dans l'Unité de Recherche Clinique des hôpitaux de Paris à partir de janvier 2017 pendant 6 mois visant à évaluer l'effet du Resveratrol dans la gonarthrose administré par voie orale utilisant un dosage d'attaque de 80mg puis 40mg.

3.4.4.2 Action chondroprotective contre les AGE et les médiateurs inflammatoires

Une étude *in vitro* [171] a étayé l'effet protecteur des chondrocytes par le Resveratrol vis-à-vis de l'inflammation constatée lors d'arthrose. Cette étude a été réalisée à partir de chondrocytes humains de patients arthrosiques, et a montré que le Resveratrol aussi bien utilisé à des doses faibles ou élevées comprises entre 6,25 à 200 μ M a significativement inhibé la voie de signalisation TLR4/MyD88/NF κ B intra-cytoplasmique. De plus, à des doses comprises entre 12,5 et 100 μ M, le Resveratrol a inhibé l'expression nucléaire de NF κ B et sa translocation marquée par la diminution de son ARNm, ce qui a permis d'inhiber la synthèse subséquente d'Il-1 β inflammatoire (Figure 74).

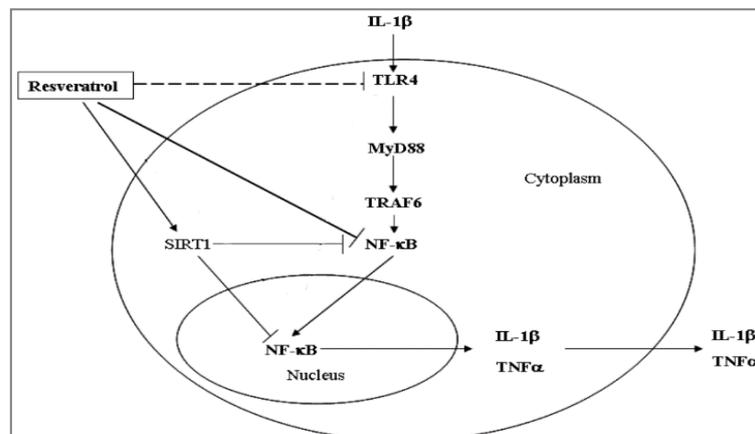


Figure 74 : Effet chondroprotecteur du Resveratrol contre les médiateurs inflammatoires internes et systémiques sur les chondrocytes

Cette action chondroprotectrice participe donc au maintien de la viabilité des chondrocytes en plus de son action génomique sur SIRT1.

Une action chondroprotective *in vitro* [172] également démontré par le Resveratrol dans le diabète, où l'accumulation de produits avancés de glycation (AGE) est un facteur de senescence cellulaire, qui contribuerait par conséquent, au vieillissement des chondrocytes et à leur apoptose aboutissant au développement de lésions cartilagineuses.

En effet, le phénomène de glycation est le troisième mécanisme fondamental du vieillissement cellulaire après l'oxydation et le déclin hormonal [173].

Cette étude a évalué l'effet du Resveratrol en présence ou non d'AGE à partir de chondrocytes porcins. L'activation de la protéine-1 (AP-1) permettant la phosphorylation de IKK α activant la voie

NFκB et celle des voies JKN et ERK a été mesurée par EMSA (Electrophoretic Mobility Shift Assay) et Western blot. L'expression de iNOs, COX-2 et PGE2 ont aussi été mesurée par Western blot et par ELISA. Enfin, l'activité enzymatique de MMP-13 a été déterminée par PCR/TR et par zymographie. Les résultats (Figure 75) ont montré que le Resveratrol a inhibé l'expression de iNOs, COX-2, et de PGE2 induite par les AGE dans les chondrocytes, et cette action a été médiée par l'inhibition des voies de signalisation NFκB, JNK et ERK, marquée par la suppression de l'activité de la protéine AP-1 par le Resveratrol.

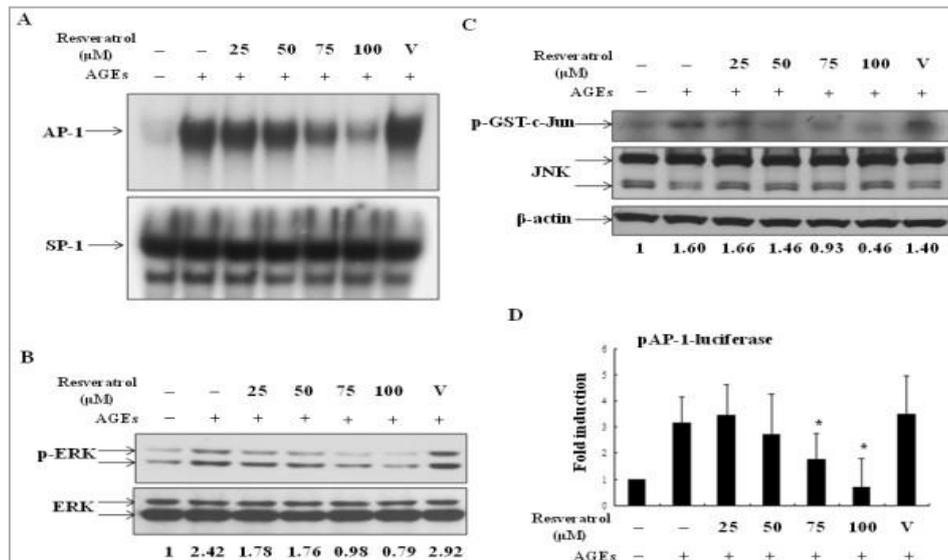


Figure 75 : Inhibition des voies de signalisation activées par AP-1, par le Resveratrol

Cette inhibition a eu pour conséquence, l'absence de l'expression de MMP-13 ce qui a empêché la destruction du collagène II (Figure 76).

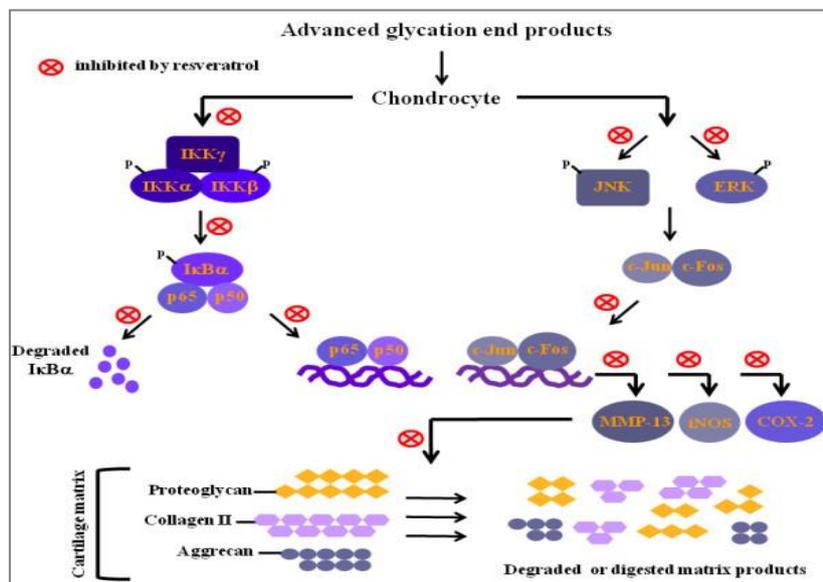


Figure 76 : Représentation du mécanisme d'action de Resveratrol sur les AGE

En effet, les résultats (Figure 77) montrent bien que le Resveratrol a pu conserver un taux de protéoglycane et d'aggrecane élevé, qui accroît proportionnellement aux doses de Resveratrol dans les explants de cartilage traité avec 100μg/ml d'AGE, et qui devient assez proche du cartilage témoin à la dose de 100μM de Resveratrol.

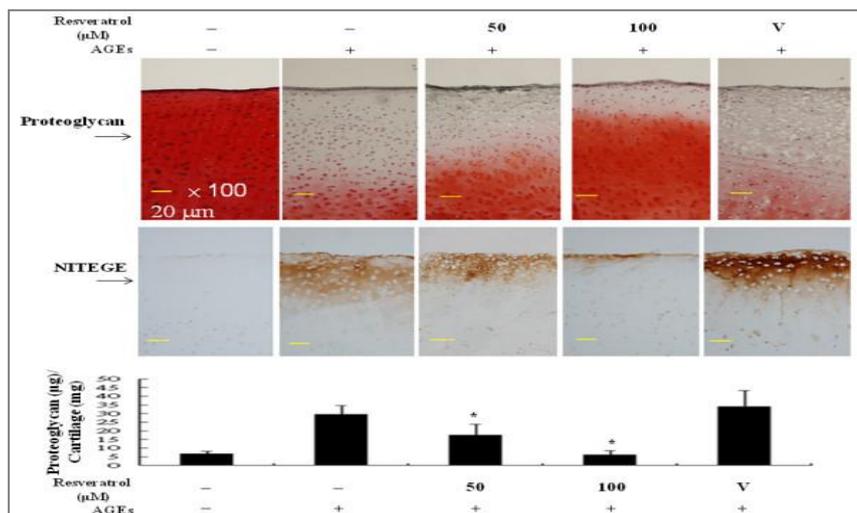


Figure 77 : Régulation dose-dépendante du taux de PG et d'aggrécans par le Resveratrol en présence d'AGE

Tableau 9 : Résumé des effets pharmacologiques du Resveratrol *in vivo* chez l'Homme dans l'arthrose

Dosage	Durée n= effectif	Effets
Resveratrol 40mg	6 semaines n=20 sains	Diminue l'inflammation induite par un régime HFD ↓IL-6, ↓TNF-α ↓PCR
Resveratrol 40 mg	4 semaines n= 19 diabétiques	Diminue syndrome inflammatoire et résistance à l'insuline (Foie, muscle, côlon) ↓TNF ↓IL-1
2 Essais nutritionnels contenant des polyphénols dont le Resveratrol	16 semaines, n= 72 n=53	↓ score de la douleur et amélioration de la fluidité des mouvements
150mg et 1000mg	16 semaines, n=74 obèses	↑ minéralisation osseuse et volume de la colonne vertébrale

Tableau 10 : Résumé des effets pharmacologiques du Resveratrol *in vivo* chez l'animal

Dosage	Durée	Effets
60mg/kg/jour	5 semaines	Restauration de la flore intestinale
2mg/kg/jour	2 semaines	↓inflammation du cartilage induite par le LPS ↓iNOS ↓MMP13 ↓IL-1β ↓HIF-2a ↑SIRT1 ↑ collagène II
22,5mg/kg/jour et 45mg/kg/jour	12 semaines	↓ poids corporel et lipémie Traite et prévient la gonarthrose ↑collagène II ↓apoptose des chondrocytes
25mg/kg/jour et 45mg/kg/jour	3 semaines Souris ovariectomisées	↑ DMO et ostéoformation Active SIRT1

3.5 Interactions médicamenteuses et contre-indications

D'autres flavonoïdes diététiques tels que la quercétine, peuvent inhiber la réaction de sulfatation et de glucuronidation de la phase II du métabolisme hépatique, ce qui augmente la biodisponibilité du Resveratrol [130].

Le Resveratrol étant un inhibiteur irréversible du cytochrome P 450 3A4 [134] est contre-indiqué chez les personnes atteintes de pathologie cardiaque car il pourrait perturber le métabolisme et la dégradation des médicaments agissant sur le système cardiovasculaire métabolisés par cette enzyme, incluant les statines, les anti-diabétiques oraux, le sildénafil, ce qui a pour conséquence un surdosage pouvant augmenter le risque d'incidence de leurs effets indésirables. [174].

Par son action anti-aggrégante plaquettaire, le Resveratrol est contre-indiqué avec la prise d'autres médicaments anti-aggrégants plaquettaires incluant aussi l'aspirine, et les anticoagulants oraux comme les AVK, car il pourrait augmenter les risques de saignement [130 ; 174].

En raison de sa structure chimique similaire à celle de l'estrogène [174] lui conférant ainsi des propriétés phyto-estrogéniques, le Resveratrol pourrait augmenter de façon sélective la progression de tumeur. Son utilisation est donc déconseillée lors de cancers hormono-dépendants affectant particulièrement l'utérus et les seins. De plus, cette activité pourrait perturber les cycles menstruels et le bon déroulement de la grossesse chez la femme enceinte, en ayant provoqué des anomalies du développement du pancréas fœtal chez les singes [175].

Enfin, par son action antibiotique, le Resveratrol réduit l'activité de la Ciprofloxacine et de la Kanamycine en augmentant le nombre de mutants résistants à ces antibiotiques [176].

3.6 Limites

La production de Resveratrol dans les plantes dépend de plusieurs facteurs [130], par exemple, dans les vignes qui représentent la source majeure en Resveratrol dans notre alimentation, les deux facteurs les plus importants sont le temps et la présence du champignon.

Le Resveratrol étant une phytoalexine, il y'a donc plus de Resveratrol dans les aliments issus de l'agriculture biologiques que ceux issus de l'agriculture conventionnelle puisque les traitements protecteurs antifongiques et les pesticides empêchent la synthèse du Resveratrol, donc le Resveratrol est utilisé sous forme biologique [123 ;177].

De plus, la synthèse du Resveratrol diminue au cours du processus de maturation du raisin et l'isomère trans- n'existe pas à l'état naturel dans la plante et s'obtient uniquement lorsque l'isomère cis- est exposé à de l'énergie solaire, à de la lumière artificielle ou à un rayonnement ultra-violet à une longueur d'onde de 254nm ou 366nm [130 ;131].

4. Le conseil en officine

Ce travail nous a permis de comprendre que l'arthrose n'est pas seulement une conséquence de l'usure du cartilage lié à la senescence cellulaire, mais pourrait avoir une origine polyfactorielle en lien avec une inflammation intestinale. Ainsi, nous savons à présent suspecter un terrain prédisposant à une hyperperméabilité intestinale, qui se manifesterait en l'occurrence, par des troubles digestifs fonctionnels chroniques, dont la constipation liée à l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse épithéliale au niveau du côlon, et qui est très souvent abordée en officine chez la personne âgée atteinte d'arthrose, particulièrement digitale.

Ainsi, cette démarche permettra à la fois de prévenir et de traiter l'étiologie exacte de l'arthrose, au lieu de prendre des traitements récurrents visant à traiter uniquement les symptômes cliniques masquant une pathologie évoluant à bas bruit.

Les effets biologiques et pharmacologiques du Resveratrol lui permettent de constituer un très bon candidat pour la prévention et le traitement de l'arthrose d'origine intestinale. Cependant, il pourrait aussi être associé à un diurétique tel que le frêne qui permettra de drainer et d'éliminer les toxines inflammatoires systémiques grâce à l'action du mannitol et aux sels de potassium. Le frêne contient également des polyphénols tels que le rutoside et des flavonoïdes à action anti-inflammatoire et anti-oxydante.

Le Resveratrol peut être conseillé aussi dans la prévention de l'arthrose induite par un traumatisme souvent observé chez les sportifs et les seniors aux articulations sensibles du fait de l'augmentation du ratio ALK1/ALK5 et de l'accumulation d'AGE au cours de l'âge, ou post-opératoire.

Le Resveratrol n'est surtout pas à conseiller avec la Curcumine lors d'un syndrome inflammatoire intestinale associé, bien que celle-ci présente de nombreux effets biologiques favorables [178] similaires au Resveratrol en particulier dans les affections articulaires notamment, l'arthrose [179], la polyarthrite rhumatoïde, et divers arthrites inflammatoires, dont les études ont fait l'objet de plus de 5000 publications [180] et puisqu' *in vivo* [181], l'association du Resveratrol et de la Curcumine encapsulés dans des nanocapsules lipidiques, a montré d'excellents résultats dans l'arthrose symptomatique et clinique en réduisant les pertes de cartilage tout en procurant un effet anti-inflammatoire pouvant substituer l'utilisation des AINS classiques, cependant, la Curcumine empêcherait le Resveratrol de restaurer une normobiose intestinale, et par conséquent cette association n'est pas à conseiller lors d'arthrose d'origine intestinale (Communication personnelle du Docteur E. SEREE).

CONCLUSION

Ce travail nous a permis de découvrir une nouvelle approche holistique du diagnostic étiologique de l'arthrose, qui auparavant l'associait à la résultante de phénomènes biomécaniques conséquents de traumatismes, de fractures et de microfractures notamment retrouvés dans un contexte d'ordre métabolique, génétique, dont la chronicité des atteintes articulaires aboutissant à la pathogénèse de l'arthrose est en fait secondaire à une inflammation de bas grade impliquant le système immunitaire, ayant plusieurs origines :

- Une **origine interne** résultante d'une dysrégulation du système immunitaire inné dans le processus physiologique destiné à l'élimination des composants sénescents du cartilage DAMP pouvant notamment concerner les dommages occasionnés par un traumatisme aigu, dont l'interaction prolongée avec les TLRs des macrophages soutenue par CD14s va maintenir l'activation des voies MAPK et NFκB, et dont l'inflammation conséquente sera renforcée par les molécules du complément C3a et C5a formant ainsi des complexes membranaires pouvant se déposer à la surface des structures articulaires telles que le cartilage et la membrane synoviale, à l'origine de leur dégradation.

Puis d'un point de vu épidémiologique et biologique nous avons élucidé les **mécanismes externes** ayant comme point de départ, l'inflammation intestinale particulièrement induite lors de dysbiose puisque le principal agent pathogène étiologique est le LPS, issu d'un régime HFD ;

- Dans l'obésité, les auteurs ont souvent favorisé l'implication des adipokines particulièrement dans le développement de l'arthrose digitale puisqu'elle ne pourrait pas s'expliquer par des causes biomécaniques étant donné qu'elle ne concerne pas les articulations portantes. Or cette théorie demeurant controversée, il s'agirait en fait d'une inflammation endotoxinique dont les LPS provenant de la translocation bactérienne intestinale, rejoignent la circulation systémique sous forme libres via les chylomicrons, par la circulation lymphatique puis par le canal thoracique, ou sous forme de complexes liés aux macrophages par l'interaction TLR4-CD14s, où ils seront ensuite distribués dans divers tissus de l'organisme, dont l'inflammation induite au niveau des muscles, des tissus adipeux et du foie sera à l'origine d'une résistance à l'insuline et à l'expansion des tissus adipeux optimisée par les acides gras à chaîne courte dont l'acétate est le plus incriminé dans l'obésité comparativement au butyrate et au propionate. Ces effets seront à l'origine du développement de l'obésité et/ou du diabète de type 2 dont l'inflammation métabolique systémique pourrait participer à la pathogénèse de l'arthrose. Les LPS peuvent aussi participer directement à sa pathogénèse en atterrissant directement à la surface des tissus articulaires et péri-articulaires sous forme libres où ils activeront les macrophages de la membrane synoviale et la réponse immune conséquente.
- A l'endotoxiose, s'ajoute l'impact de l'hyperglycémie induite par des bactéries intestinales pro-diabétiques dont l'inflammation est médiée par NOD2 des cellules épithéliales, constituant actuellement une cible pour la recherche thérapeutique dans le traitement du diabète et de l'obésité. L'hyperglycémie conséquente sera à l'origine de la formation d'espèces réactives à l'oxygène et d'AGE dont la production augmente parallèlement l'expression de GLUT1 des chondrocytes aboutissant à leur apoptose par stress oxydatif, qui se traduit macroscopiquement, par une augmentation de la porosité et une diminution de la rigidité du cartilage articulaire des personnes diabétiques, ce qui explique en partie la forte corrélation épidémiologique du diabète 2 et de l'arthrose et du retard de consolidation des fractures osseuses lors d'hyperglycémie.

Les AGE masquent en plus les douleurs d'arthrose par neuropathie périphérique diabétique en compromettant la perception de la douleur par les récepteurs proprioceptifs et nociceptifs, ce qui pourrait aggraver silencieusement les lésions cartilagineuses lors d'effort physique.

- L'arthrose aurait aussi une origine auto-immune par diffusion et amorçage de complexe immuns circulants sur les articulations. Dans la maladie cœliaque, l'inflammation intestinale induite par la gliadine favoriserait le passage systémique d'anticorps anti-tTG2 ; et dans la polyarthrite rhumatoïde, l'inflammation intestinale induite par *Prevotella copri* se caractériserait par une réponse Th17 et la production d'IgA anti-Pc-p27 et d'ACPA qui seront retrouvés dans le liquide synoviale des patients malades, ce qui explique la propagation de la réponse Th17 vers les tissus synoviaux, suivie d'une réaction inflammatoire Th1 synoviale dont la chronicité pourrait atteindre le cartilage et se compliquer en arthrose.

Ainsi, le caractère inflammatoire des LPS lors de dysbiose a plutôt été attribué au sous-groupe des *Prevotellaceae* qu'à celui du phylum *Bacteroidetes* puisque le LPS des *Bacteroidetes* orienterait plutôt vers une réponse régulatrice Th3 et anti-inflammatoire par la sécrétion d'IL-10.

Ce travail nous a donc permis d'acquérir une vision holistique des symptômes cliniques polyfactoriels secondaires à une inflammation intestinale nécessitant alors la réalisation d'autres examens médicaux dans le diagnostic et le traitement étiologique de l'arthrose, tels que la réalisation d'examens endoscopiques et sérologiques puisque les complexes immuns circulants constitueraient de futurs biomarqueurs de cette pathologie.

Les effets pharmacologiques et biologiques du Resveratrol ont bien répondu à cette vision holistique puisqu'ils ont permis de réagir dans toutes les voies du carrefour pathologique de l'intestin grêle, en améliorant l'étanchéité de la barrière intestinale par son action prébiotique associée à un régime alimentaire toléré par l'organisme, et par son action anti-inflammatoire et régulatrice sur la réponse immunitaire tout en diminuant l'expression de TLR4 réduisant ainsi la translocation bactérienne et l'endotoxémie, qui pourrait être corrélée à l'augmentation de l'expression de certaines protéines jonctionnelles telles que la claudine-4, ZO-1 et les occludines.

Le Resveratrol pourrait également prévenir l'arthrose induite par l'obésité et le diabète en diminuant le poids corporel afin de réduire les contraintes mécaniques sur les articulations portantes, en prévenant l'inflammation métabolique induite par un régime HFD en supprimant les réponses inflammatoires paracrines LPS-macrophages(CD14). Ainsi, le Resveratrol pourrait prévenir l'inflammation rhumatoïde consécutive d'un syndrome métabolique.

En tenant compte que le cartilage est un tissu avasculaire avec un potentiel de réparation limité, le Resveratrol a permis de maintenir en survie les chondrocytes qui représentent le seul type cellulaire indispensable à l'élaboration de son architecture. Par son effet chondroprotecteur et inhibiteur de l'inflammation paracrine macrophage/chondrocyte, le Resveratrol pourrait prévenir l'arthrose consécutive d'un dysfonctionnement du SII lors de microfracture post-traumatique ou post-chirurgicale dans l'élimination des DAMP.

Le Resveratrol améliore la symptomatologie clinique et radiographique de l'articulation arthrosique quasiment à un état physiologique normal, marquée par une amélioration de la souplesse et de la fluidité des mouvements dont les effets se sont fait ressentir dès la 4^{ème} semaine à la 16^{ème} semaine de traitement, encore mieux que la plupart des médicaments anti-arthrosiques dont l'effet se fait ressentir beaucoup plus tardivement (après 6 semaines, 45 semaines voire plusieurs années), tandis que les AINS oraux sont contre-indiqués dans ce cas puisqu'ils aggraveraient la perméabilité intestinale et que leurs effets locaux *per cutané* s'estompent au bout de 4 semaines.

Ainsi, le Resveratrol constituerait un excellent candidat dans la prévention et le traitement global de l'arthrose en association à la médecine allopathique [182]. Mais dans le cas d'un syndrome inflammatoire intestinal associé, le Resveratrol est déconseillé en association avec la Curcumine puisque celle-ci empêcherait le Resveratrol de rétablir une normobiose intestinale.

Bibliographie

- [1]. Site Histologie morphologique des épithéliums, l'exemple de l'appareil digestif Chapitre X Intestin grêle sur www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/epidig.html, consulté le 19/11/2016.
- [2]. LAURALEE SHERWOOD –Physiologie humaine, traduction de la 3^e édition américaine par ALAIN LOKHART, révision scientifique de STEPHANE MOLOTCHNIKOFF, Editions de Boeck, 2006, Paris, 768 pages.
- [3]. BELLAICHE, LEBORGNE LECUIT, Site du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), De la mécanique dans la division des cellules épithéliales www.cnrs.fr/insb/recherche/parutions/articles1013/bellaiche_leborgne_lecuit.html
- [4]. LIENERS CAMILLE –Pas d'intolérance alimentaire sans hyperperméabilité intestinale, dans la Phytothérapie Européenne, Editions Flammarion, juil/août 2015, p5-9.
- [5]. Les Fondamentaux de la pathologie digestive, Chapitre 13 : Microbiote et immunité intestinale, Editions ELSEVIER, p1-13, octobre 2014.
- [6]. Site Collection Mémoires et thèses électroniques de l'Université LAVAL, Chapitre 1 Revue de littérature theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22769/ch02.html, consulté le 12/11/2016.
- [7]. LECUYER EMELYNE –Impact du microbiote sur la maturation du système immunitaire de l'hôte : analyse des fortes propriétés immunostimulantes de la bactérie segmentée filamenteuse en souris gnotobiotiques, Thèse Doctorale de l'Université Pierre et Marie Curie, 2012.
- [8]. ASSIM : Collège des Enseignants d'immunologie dans Immunologie fondamentale et immunopathologie, coordonné par BENE MARIE-CHRISTINE, LEBRANCHU YVON, LEMOINE FRANCOIS et SEILLES ESTELLE, Editions ELSEVIER MASSON, Collection : Les cours L2-L3 Médecine, mars 2013, p106.
- [9]. ASSIM : Collège des Enseignants d'immunologie –Immunologie fondamentale et immunopathologie, coordonné par BENE MARIE-CHRISTINE, LEBRANCHU YVON, LEMOINE FRANCOIS et SEILLES ESTELLE, Editions ELSEVIER MASSON, Collection : Les cours L2-L3 Médecine, mars 2013, p89.
- [10]. FASANO ALESSIO, TARASIO NOT, WARY WENGLER, SERGIO UUAN, IRENE BERTI, ALBERTO TOMMASINI, SIMEONE E. GOLDBLUM –The lancet, Volume 355, Issue 9214, 2000 avril, p1518-1519.
- [11]. FASANO ALESSIO –Intestinal permeability and its regulation by Zonulin : diagnostic and therapeutic implications, Clin Gastroenterol Hepatol, 2012 Oct ; 10(10) :1096-1100, doi :10.1016/j.cgh.2012.08.012.

- [12]. Site La maladie coeliaque, Intolérance ou allergie ?
<http://lamaladiecoeliaque.wordpress.com/intolerance-ou-allergie/>, consulté le 15/11/2016.
- [13]. Site Living Fully nourished, La reaction immunitaire au gluten, un processus commun à tous les individus
livingfullynourished.com/news/fr/2015/01/15/0003/la-reaction-immunitaire-au-gluten-un-processus-commun-a-tous-sles-individus, consulté le 15/11/2016.
- [14]. Site La maladie cœliaque, La réaction immunitaire
<http://lamaladiecoeliaque.wordpress.com/la-reaction-immunitaire/>, consulté le 15/11/2016.
- [15]. M.LAMMERS KAREN, LU RULIANG, BROWNLEY JULIE, LU BAO, CRAIG GERARD, THOMAS KAREN, PRASAO ROLLA BHANDI, SHEA-DONOHUIE TEREZ, TAMIZAMIR, ALKAN SEFIK, NETZEL-ARNETT SARAH, ANTALIS TONI, N.VOGEL STEFANIE, FASANO ALESSIO –Gliadin induces an increase in intestinal permeability and Zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3, *Gastroenterology*, Volume 135, Issue 1, 2008 july, p194-204.
- [16]. Docteur JEAN SEIGNALET –L'alimentation ou la troisième médecine, Collection Ecologie Humaine, versions 2004 et 2015, 658 pages.
- [17]. Site du Docteur JEAN-PIERRE WILLEM, Traitement des intolérances alimentaires
<http://www.docteurwillem.fr/cros/article>, consulté le 18/11/2016.
- [18]. Site de L'Inserm, Physiopathologie, métabolisme, nutrition, Microbiote intestinal et santé
www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/microbiote-intestinal-et-sante, consulté le 18/01/2017.
- [19]. Site hindawi, www.hindawi.com/journals/iji/2010/671258
- [20]. Site Wikipedia, Récepteur de type NOD2, fr.wikipedia.org/wiki/recepteur-de-type-NOD, consulté le 16/01/2017.
- [21]. Site Microbe Wiki, Gut microbiota and obesity, <http://microwiki-kenyon.edu/index.php/gut-microbiota-and-obesity>, consulté le 13/01/2017.
- [22]. GUO S, NIGHOT M, AL-SADI R, ALHMOUD T, NIGHOT P, MAT Y – Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by TLR4 signaling transduction pathway activation of FAK and MyD88, *J Immunol*, 2015 nov; 195(10): 4999-5010 doi :10.4049/jimmunol.1402598.
- [23]. Mc CLURE RYAN and MASSARI PAOLA – TLR-dependant human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens, *Front Immunol*, 2014 Aug ;5 :386, doi : 10.3389/Fimmu.2014.00386.
- [24]. RISHU DHEER, REBECA SANTAOLALLA, JULIE M.DAVIES, JESSICA K.LANG, MATTHEW C.PHILLIPS, CHRISTINE PASTORINI, MARIA T.VAZQUEZ-PERTEJO and MARIA T.ABREU – Intestinal epithelial Toll-Like receptor 4 signaling affects epithelial function and colonic microbiota and promotes a risk for transmissible colitis, *Infect. Immun.*, 2016 march, Vol 84, n°3, p798-810, doi : 10.1128/IAI.01374-15.

- [25]. Conférence du Pr. BERCHE PATRICK, le 21 nov 2012, amphithéâtre Rouvillois Val de Grâce, Impact des perturbations du microbiote sur l'incidence de certaines pathologies www.acadpharm.org/dos-public/BERCHE_patrick_2012_11_21.
- [26]. Support de cours, Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens, COFER Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, p7 campus.cermies.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato25/site/html/cours.pdf
- [27]. Dr. SEIGNALET JEAN, L'alimentation ou la troisième médecine, Causes de l'hyperperméabilité intestinale, 5^{ème} Edition, 2005, p79.
- [28]. Site Infos-diabète, l'hyperperméabilité intestinale, carrefour des pathologies, infos-diabetes.com/lhyperpermeabilite-intestinale-carrefour-des-pathologies, le 19/01/2017.
- [29]. Site Médecine des Arts, Arthrose, www.medecinde-des-arts.com, consulté le 08/11/2016
- [30]. GRANGE LAURENT –Physiopathologie de l'arthrose : rôle de la NADPH oxydase NOX4 dans l'expression de la collagénase MMP-1, Thèse Doctorale de l'Université Joseph Fourier Grenoble 1, 2007.
- [31]. Le site de la Société Française de Rhumatologie, Qu'est-ce-que l'arthrose ? www.rhumatologie.asso.fr, consulté le 19/09/2015.
- [32]. Le site Stop arthrose, Arthrose, vieillissement et consultations, les chiffres officiels <http://www.stop-arthrose.org/l-arthrose-en-chiffre>, consulté le 19/09/2015.
- [33]. Le site de l'Arthrose, Tous savoir sur l'arthrose, chiffres clés <http://www.lesitedelarthrose.com/tout-savoir-sur-l-arthrose/chiffres-cles.html>, consulté le 19/09/2015.
- [34]. D. BARON –L'arthrose : de sa clinique au traitement, Paris, Editions Med'com, 2011, p4-10 9782354030629
- [35]. B. MAZIERES – Epidémiologie de l'arthrose en 2011 <http://www.labazur.com/news/epidemiologie-de-l-arthrose-en-2011/35>, consulté le 19/09/2015.
- [36]. C. LE PEN, C. REYGROBELLET, GERENTES –Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France, Etude « COART France », Revue du Rhumatisme, Volume 73, Issue 3, mars 2006, page 322.
- [37]. Le site arthrolink.com, Editorial, Le coût socio-économique de l'arthrose progresse parallèlement à la prévalence de la maladie <http://www.pro.arthrolink.com/actualités/editos/cout-socio-economique-arthrose>, consulté le 21/09/2015.
- [38]. Site de l'UROC (Universite de Recherche sur l'Os et le Cartilage) de l'Université de Liège, L'arthrose, Introduction www.brcu.ulg.ac.be/arthrose.html, consulté le 11/11/2016.

- [39]. Site de Labrha (Laboratoire de Rhumatologie Appliquée), Anatomie et physiopathologie de l'arthrose www.labrha.com/arthrose-anatomie-et-physiopathologie.aspx, consulté le 12/11/2016.
- [40]. CHEVALIER X, RICHETTE P –Cartilage articulaire normal : anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement, *Encycl. Med. Chir.* , ELSEVIER, Paris, Appareil locomoteur, 2005, 14-003-A-10.
- [41]. KHALDOUN NAOUAL, ABDESSAMAD AMINA, DALILA AICHA, LADJOUZE-REZIG AICHA – Physiopathologie de l'arthrose, *Rev. Mar. Rhum.* 2012 ;22 :4-9.
- [42]. VIGNON E, MAZIERES B –Le chondrocyte, dans L.SIMON, G.LOYAU, l'arthrose : perspectives et réalité, Paris, Editions MASSON, 1986, Collection : Acquisitions Rhumatologiques, p19-29.
- [43]. ROUX CHRISTIAN –Arthrose des membres inférieurs : aspects épidémiologiques, cliniques et fondamentaux, Thèse doctorale des Sciences de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, 2013.
- [44]. MAROUDAS A –Les protéoglycanes du cartilage articulaire humain, dans L.SIMON, G.LOYAU, l'arthrose : perspectives et réalité, Paris, Editions MASSON, 1986, Collection : Acquisitions Rhumatologiques, p64-66.
- [45]. WILLIAM H.ROBINSON, CHRISTIN M.LEPUS, QIAN WANG, HARINI RAGHU, RONG MAO, TAMSIN M.LINDSTROM and JEREMY SOKOLOVE – Low-grade inflammation as a key mediator of pathogenesis of osteoarthritis, *Nature Reviews Rheumatology*, aug 19 2016, doi :10.1038/nrrheum.2016.136.
- [46]. Site de l'UROC, Angiogenèse dans l'articulation arthrosique, www.brcu.ac.be/angiogenese.html, consulté le 22/01/2017.
- [47]. BAUGE CATHERINE, GIRARD NICOLAS, LHUISSIER EVA, BAZILLE CELINE, BOUMEDIENE KARIM – Regulation and role of TGF β signaling pathway in aging and osteoarthritis joints, *Aging and disease*, Vol 5, n°6 ; 394-405, dec 2014.
- [48]. PUJOL JP, BOUMEDIENE K, FELISAZ N –Rôle du TGF- β dans l'arthrose, *Pharmacologie, La lettre du pharmacologue*, Vol 14, N°3, mars 2000, p56-63.
- [49]. WEIGUANG Wang, DIANA RIGUEUR and KAREN M.LYONS - TGF β Signaling in Cartilage Development and Maintenance *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014 Mar; 102(1): 37–51. doi: 10.1002/bdrc.21058
- [50]. WEIGUANG WANG, RIGUEUR DIANA, LYONS KAREN M –TGF β signaling in cartilage development maintenance, *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2014 march, 102(1) :37-51 doi :10.1002/bdrc.21058
- [51]. HIGGINS TF, JOHNSON BD –Effect of exogenous IGF-1 on chondrocyte apoptosis in a rabbit intraarticular osteotomy model, *J Orthop Res*, 2010 jan ; 28(1) : 125-33 doi : 10.1008/jor.20942
- [52]. BARON D –L'arthrose : de sa clinique à son traitement, Paris, Editions Med'com, 2011, p17-26.

- [53]. DAVIDSON RK, WATERS J.G, KEVORKIAN I, DARRAH C, COOPER A, DONEIL S.T, CLARK IM – Expression prolifing of metalloproteinases and their inhibitors in synovium and cartilage, *Arthritis Res Ther*, 2006 jul ; 8 : R 124.
- [54]. PELLETIER J.P, MARTEL-PELLETIER J –Les enzymes de dégradation : leur rôle au cours de l’arthrose, dans L.SIMON G.LOYAU, l’arthrose : perspectives et réalité, Paris, Editions MASSON, 1986, Collection : Acquisitions Rhumatologiques, p64-66.
- [55]. YING SONG LIU, HAO PENG, ZHAO MENG, MINGZHU WEI –orrelation of Il-17 level and qynovia and severity of knee ostoarthritis, *Med. Sci Monit*, 2015, 21 : 1732-1736
- [56]. J.SELLAM, E.MAHEU –L’arthrose, une maladie métabolique ? Osteoarthritis : a metabolic disease ? *Cah. Année Gérontol.* 2015 7 :58-61 doi : 10.1007/S.12612-015-0454-6.
- [57]. F.BERENBAUM, J.SELLAM –Obésité et arthrose, quels liens ? Obesity and osteoarthritis, what are the links ? *Revue du Rhumatisme*, Novembre 2008, Volume 75, Numéro 10-11, pages 937-938.
- [58]. RAT ANNE-CHRISTINE – Obésité et arthrose : données épidémiologiques, *Revue du rhumatisme monographies*, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.monrhu.2015.10.001>.
- [59]. Site John Libbey Eurotext, Hepato-gastro et oncologie digestive, Le microbiote intestinal, équilibre et dysbiose, Vol 17, n°6, nov-dec 2010 www.jle.com/Fr/revues/hpg/e-docs/le-microbiote-intestinal-equilibre-et-dysbiose.289920/article.phtml, consulté le 16/02/2017.
- [60]. Site de l’Inserm, Physiopathologie, métabolisme, nutrition, dossiers d’information, Microbiote intestinale et santé, www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/microbiote-intestinal-et-sante, consulté le 10/02/2017.
- [61]. RAJCA SYLVIE – Conséquences physiopathologiques de la dysbiose associée aux maladies inflammatoires chroniques de l’intestin, Thèse doctorale Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne, 29 mai 2015.
- [62]. Site du Dr. FLEVET PHILIPPE, L’intestin, carrefour de mon destin, Le microbiote qui ne voulait pas mourir, www.intestin-carrefour-de-mon-destin.fr/microbiote/mourir_html, consulté le 10/02/2017.
- [63]. CHANDRA KANTI CHAKRABORI – New-found link between microbiota and obesity, *World J Gastrointest, Pathophysiol*, 2015 nov ; 6(4) :110-119, doi :10.4291/wjqp.6.i4.110.
- [64]. ZEYU HUANG, VIRGIANA B KRAUS – Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA ? *Nature Reviews Rheumatology*, 2015, doi :10.1038/nrrheum.2015.158.
- [65]. JOSE U SCHER, ANDREW SCZESNAK, RANDY S LONGMAN, NICOLA SEGATA, CARLES UBEDA, CRAIG DIELSKI, TIM ROSTRON, VINCENZO CERUNDOLO, ERIC G PAMER, STEVEN B ABRAMSON, CURTIS HUTTENHOWER, DAN R LITTMAN – Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis, nov 2013, doi : <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.01202>.

- [66]. N.M DELZENNE, A.M NEYRINCK, P.D CANI – Implication du microbiote intestinal dans l’obésité et les pathologies associées ; quelles perspectives thérapeutiques et nutritionnelles ? *Obésité*, 2012, 7 :234-239, doi :10.1007/s11690-012-0346-5.
- [67]. POTTIE GEGOUT PASCAL, FRANCIN PIERRE-JEAN, MAINARD DIDIER, PRESLE NATHALIE –Les adipokines dans l’arthrose : amies ou ennemies pour l’homéostasie du cartilage ? *Revue du Rhumatisme*, 75, 2008, p939-941.
- [68]. THITIYA POONPET, SITTISAK HONSAWEK –Adipokines : biomarkers of osteoarthrotos ? *World J Orthop*, 2014 juil, 18 ;5(3) : 319-327 doi : 10.5312/wjo.v5.i3.319.
- [69]. Site Arthrose du genou, Actualités, Arthrose sévère : un rôle du diabète de type 2 ? <http://www.arthrosegenoux.com/Arthrose-severe-un-role-du-diabete>, consulté le 15/01/2017
- [70]. MARKS R – Diabetes and osteoarthritis disability: an important underrepresentes topic in the related literature, *Austin journal of Endocrinology and Diabetes*, ap 2016 ; 3(1) :1039.
- [71]. Le site Santé24.ma, Le portail de l’actualité médicale, Le diabète 2, un facteur de risque d’arthrose sévère <http://www.sante24.ma/medecine/actualite-medicale-rhumatologie/item/788-le-diabete-de-type-2-un-facteur-de-risque-d-arthrose-severe.html>, consulté le 20/09/2015.
- [72]. Site Journal International de Médecine, Quel lien épidémiologique entre arthrose et diabète ? http://www.jim.fr/medecin/pratique/recherche/edocs/quel_lien_epidemiologique_entre_arthrose_et_diabete_154121/document_actu_med.phtml consulté le 20/09/2015.
- [73]. Site de l’Inserm, Actualités recherche, Entre les bactéries intestinales et le diabète il y’a NOD2, www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/entre-les-bacteries-intestinales-et-le-diabete-il-y-a-nod2, consulté le 19/01/2017.
- [74]. SARA R.PIVA, ALLYN M.SUSKO, SAMAN NAAZ S.KHOJA, DEBORAH A.JOSBENO, G.KELLEY FITZGERALD and FREDERICO G.S TOLEDO – Links between osteoarthritis and diabetes : implications for management from a physical activity perspective, *Clin Geriat Med*, 2015 feb ;31(1) :67-87 doi :10.1016/j.cger.2014.08.019.
- [75]. Site RTFlash, Recherche et Technologie, Santé, Médecine et Sciences du vivant, Biologie et Biochimie, Le diabète, facteur de risque d’arthrose www.rtflash.fr/diabete-facteur-risque-d-arthrose , article du 11/05/2011, consulté le 17/01/2016.
- [76]. FAURE PATRICK –Manifestations rhumatologiques et MICI, *Hegel Vol 3 N°1*, 2013, p5-8 Doi : 10.4267/2042/49201.
- [77]. L.CHICHE, T.PHAM, N.SHLEINITZ –Les manifestations articulaires associées aux maladies inflammatoires chroniques de l’intestin, *Hépatogastro*, 2011 ; 18 :36-42 doi : 10.1684/hpg.2010.0542

- [78]. Site de l'Inserm, Physiopathologie, métabolisme, nutrition, Dossiers d'information, Arthrose www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/arthrose, consulté le 10/11/2016.
- [79]. Site de l'Inserm, physiopathologie, métabolisme, nutrition, dossiers d'information, arthrose www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/arthrose, consulté le 09/02/2017.
- [80]. Site de l'Inserm, physiopathologie, métabolisme, nutrition, dossiers d'information, polyarthrite rhumatoïde, www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoïde, consulté le 09/02/2017.
- [81]. Site Medscape, Et si la polyarthrite rhumatoïde était d'origine infectieuse ? www.medscape.com/3340645, consulté le 09/02/2017.
- [82]. DONGHYUN KIN, WAN-UK KIM – Editorial : Can Prevotella copri be a causative pathobiont in rheumatoid arthritis, *Arthritis rheumatol*, 2016 nov, 68(11) :2565-2567, doi :10.1002/art.39807.
- [83]. ANNALISA PIANTA, SHEILA ARVIKAR, KLEMEN STRLE, ELISE E.DROUIN, QI WANG, CATHERINE E, COSTELLO and ALLEN C.STEERE – Evidence for Prevotella copri as a immune-relevant bacterium in rheumatoid arthritis, 2016 sept ; 68(suppl10), <http://acrabstracts.org/abstract/evidence-for-prevotella-copri-as-an-immune-relevant-bacterium-in-rheumatoid-arthritis/>
- [84]. YEKATERINA SHERMAN, BA, ROSE KARANICOLAS, MD, BRITTANY DiMARCO, BA, NANCY PAN, MD, ALEXA B.ADAMS, MD, LAURA V.BARINSTEIN, MD, L.NANDINI MOORTHY, MD, THOMAS J.A LEHMAN – Unrecognized celiac disease in children presenting for rheumatology evaluation, 2015 july, *Pediatrics* Vol 136, n°1, doi : 10.1542/peds.2014-2379.
- [85]. IQBAL T, ZAIDI MA, WELLS GA, KARSH J – Celiac disease arthropathy and autoimmunity study, *J Gastroenterol Hepatol*, 2013 jan ; 28(1) : p99-105, doi :10.1111/j.1440-1746.2012.07272.X.
- [86]. Y. SAVITSKAYA, C DUARTE, R TELLEZ, N MARIN, E. VILALLOBOS, A. ALMAZAN, C. LBARRA – Analysis of circulating immune complexes containing pain-associated molecules in knee osteoarthritis, *Ann rheum dis*, 2013 ; 71 :641, doi :10.1136/annrheumdis-2012-eular.72
- [87]. YUQING ZANG, JOANNE M.JORDAN –Epidemiology of osteoarthritis, *Clin'GeriatMed*, 2010 Aug ; 26(3) : 355-369 doi :10.1016/j.cger.2010.03.001
- [88]. VIGNON ERIC, MANSAT CHRISTIAN –L'arthrose, Editions Privat, 2001, 125 pages, 9675539.
- [89]. RICHETTE PASCAL –Estrogènes et arthrose, Congrès du 22/11/2007, Journée de l'AFEM n°28, France, 2008, Volume 21, numéro 7, 40p [Document :3p (15ref)] p477-479.
- [90]. Le site de l'arthrose, Actualités, Arthrose et hormones, quel lien ? www.lesitedelarthrose.com/actualites/arthrose-et-hormone-quel-lien.html, consulté le 08/10/2015.

- [91]. Le site arthrolink.com, L'arthrose, une affection chronique, qu'est-ce qu'une articulation arthrosique ? www.arthrolink.com/maladie/comprendre-l-arthrose/les-mecanismes-de-l-arthrose, consulté le 06/10/2015.
- [92]. PEYRON J.G –Facteurs étiologiques, dans L.SIMON G.LOYAU, l'arthrose : perspectives et réalité, Paris, Editions MASSON, 1986, Collection : Acquisitions Rhumatologiques, p32-35.
- [93]. MARTHA C. CASTANO-BETANCOURT, DAN S.EVANS, YOLANDE F.M RAMOS, CINDY G.BOER – Novel genetic variants for cartilage thickness and hip osteoarthritis, 2016, PLoS Genet 12 10): e1006260. doi:10.1371/journal.pgen.1006260
- [94]. Site LaNutrition.fr, Les News, Un déficit en vitamine D aggraverait l'arthrose, www.lanutrition.fr/les-news/un-deficit-en-vitamine-d-aggraverait-l-arthrose.html, consulté le 26/01/2017.
- [95]. Site Bio Synergie, Arthrose Arthrite Sélénium, www.bio-synergie.eu/arthrose-arthrite-selenium.html, consulté le 26/01/2017.
- [96]. IM GI, KIM MK –The relationship between osteoarthritis and osteoporosis, J Bone Miner Metab, 2014 march ; 32(2) : 101-9 doi :10.1007/s00774-013-0531-0.
- [97]. Site arthrolink.com, Traitements de l'arthrose, moyens non pharmacologiques pro.arthrolink.com/les-traitements/moyens-non-pharmacologiques, consulté le 19/11/2016.
- [98]. ZILTENER J.L, LEAL S, BORLOZ S –Activités physiques- Sport et arthrose, Revue Médicale Suisse, 2012 ; 8 : 564-570.
- [99]. Site du Docteur Beury, Médecine du sport, l'arthrose n'est pas causé pas l'usure des cartilages, www.docteur-beury.fr/spip.php?article7, consulté le 15/02/2017.
- [100]. Site LaNutrition.fr, Arthrose : les bons réflexes alimentaires, www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-maladies/l-arthrose/arthrose-les-bons-reflexes-alimentaires.html, consulté le 15/02/2017.
- [101]. Site Anti-âge intégral, La médecine intégral anti-âge, Contrer la glycation dans le vieillissement, www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/glycation-vieillessement-anti-age.asp, consulté le 15/02/2017.
- [102]. Site Guide arthrose, La physiothérapie, solution naturelle contre l'arthrose www.guide-arthrose.com/la-physiotherapie-solution-naturelle-contre-larthrose/ consulté le 19/11/2016.
- [103]. ING K.R, DAYER P, DESMEULES J –Existe-t-il un rationnel justifiant la combinaison du paracétamol aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ? Douleur et Analg, 2006, numéro 3 : 50-62 Doi :10.1007/s11724-006-0010-7.
- [104]. BERTIN PHILIPPE, KEDDAD KARIM, JOLIVET-LANDREAN ISABELLE –Le Paracétamol dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose, Revue du Rhumatisme, Volume 71, Supplément 3, 2004, p557-566.

- [105]. CONROZIER T, FLIPO R.M –La prise en charge thérapeutique de l’arthrose en ce début de 3^e millénaire, La Revue de Médecine interne, Volume 24, 2003, Issue 3, p183-187.
- [106]. TANVEER TOWHEED, LARA MAXWELL, MARIA JUDD, MICHELLE CATTON, MARC C HOCHBERG, GEORGE A WELLS – Acetaminophen for osteoarthritis, Cochrane Musculoskeletal Group, 25 January 2006, doi : 10.1002/14651858.CD004257.pub2.
- [107]. Site de l’arthrose arthrolink.com, Soulager la douleur de l’arthrose avec des anti-inflammatoires, www.arthrolink.com/traitement/les-medicaments/les-anti-inflammatoires-ains, consulté le 20/01/2017.
- [108]. WIM B, VAN DER BERG –Les mécanismes d’action de la diacérhéine, premier inhibiteur de l’interleukine 1 dans l’arthrose, La Presse Médicale, Volume 33, Issue 9, Part 2, 2004, p10-12.
- [109]. LOSFELT GABRIELLE –Prise en charge de l’arthrose chez l’Homme et chez le cheval, ThD Pharmacie, dec 2013, Faculté de Pharmacie de Nantes.
- [110]. Site John Libbey Eurotext, Diacérhéine : rapport bénéfice/risque défavorable, Volume 8, Numéro 10, dec 2012 www.jle.com/fr/revues/med/e-docs/diacerheine-rapport-benefice-risque-defavorable-294838/article.phtml, consulté le 05/11/2015.
- [111]. REGINSTER J.Y, HENROTIN Y –Comment je traite : l’arthrose 2^e partie : nouvelles perspectives thérapeutiques, Revue Médicale Liege, 2001 ; 56 : 3 : p135-139.
- [112]. Site de Cochrane, Traitement oraux à base de plantes pour le traitement de l’arthrose, mai 2014, sur fr.summaries.cochrane.org, consulté le 08/11/2015.
- [113]. REGINSTER J.Y, RICHY F, BRUYERE O –Activité antalgique de la glucosamine dans l’arthrose, quoi de neuf en 2006 ? Revue Médicale Liège, 2006 ; G1 : 3, p169-172.
- [114]. RICHETTE PASCAL, BARDIN THOMAS –La structomodulation : mise au point, Revue du Rhumatisme, Volume 71, Issue 1, 2004, p21-27.
- [115]. RENEE-LILIANE DREISER –Ains topiques et arthrose, Volume 4, Numéro 9, nov 2008
Doi : 10.1684/med.2008.0338, p399-403, Paris.
- [116]. GARCIA BASTIEN –Infiltrations en médecine générale : étude de la pratiques des infiltrations par les maitres de stages universitaires de midi-pyrénées, ThD Médecine, Université Toulouse III Paul Sabatier, 2015.
- [117]. EL MAGHRAOUI A –Les acides hyaluroniques en question, 2009, www.rhumato.info/docs/AH.pdf
- [118]. AVOUAC J, BARDIN T, RICHETTE R –Efficacité du lavage articulaire dans la gonarthrose : méta-analyse des essais randomisés, congrés 2008.
- [119]. XAVIER CHEVALIER –Evolution de la prise en charge pharmacologique de l’arthrose : les biothérapies, Presse Médicale, 2010 ; 39 : p1164-1171, ELSEVIER MASSON SAS.

- [120]. PAUL ORNETTI, GEOFFROY NOURISSAT, FRANCIS BERENBAUM, JEREMIE SELLAM, PASCAL RICHETTE, XAVIER CHEVALIER –Quelle place pour les PRP (Plasma Riche en Plaquettes) dans l'arthrose ? *Revue du Rhumatisme* 81, 2014, p466-471, ELSEVIER MASSON.
- [121]. ZHANG DAWEI, CAO XAOTUI, JUN LI, GUANGYUE ZHAO –MiR-210 inhibits NFκB signaling pathway by targeting DR6 in osteoarthritis, *Scientific Reports* 5, Article number 12775, 2015 Aug Doi : 10.1038/srep12775
- [122]. JOAO TOME-CARNERO, MAR LAROSSA, ANTONIO GONZALEZ, SARRIAS FRANCISCO A, TOMAS-BARBERAN, MARIA TERESA GARCIA-CONESA and JUAN CARLOS ESPIN –Resveratrol and clinical trial : The crossroad from in vitro studies to human evidence, *Curr Pharm Der*, 2013 Sept, 3 ;19(34) : 6064-6093 doi :10.2174/13816128113199990407.
- [123]. Site de Diététique.com.fr, L'atout du Resveratrol dans le raisin www.dietetique.com/fr/component/content/article/345-latout-du-resveratrol-dans-le-raisin, consulté le 03/11/2016.
- [124]. Site La nutrition.fr, les News, Maladie de Crohn : vers un traitement innovant avec les antioxydants naturels www.lanutrition.fr/les-news/maladie-de-crohn-vers-un-traitement-innovant-avec-les-antioxydants-naturels.html, consulté le 05/10/2016.
- [125]. Site BIOMOSE Institute, Les Resveratrol : un actif anti-âge exceptionnel ! biomose.com/le-resveratrol-un-actif-anti-age-exceptionnel/ consulté le 14/11/2016.
- [126]. Site Anti-âge intégral, La médecine intégrale anti-âge, Le curcuma est plus qu'un antioxydant www.antiageintegral.com/anti-age-revitalisation/curcuma-proprietes-anti-age.asp, consulté le 14/11/2016.
- [127]. WALLE T, HSIEF F, DELEGGE MH, OATIS JEJR, WALLE UK –High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans, *Drug Metab Disp*, PubMed, 2004 Dec ; 32(12) : 1377-82.
- [128]. Site Examine.com, Supplements, Resveratrol <http://examine.com/supplements/resveratrol/> consulté le 10/10/2016
- [129]. FABBROCINI G, STAIBANO S, DEROSA G, BATTIMIELLO V, FARDELLA N, IIARGIG, LA ROTONDA MI, LONGORBARDI A, MAZZELLA M, SIANO M, PASTORE F, DE VITA V, VECCHIONE ML, AYALA F –Resveratrol-containing gel for the treatment of acne vulgarie : a single-blind, vehicle-controlled pilot study, *Am J Clin Dermatol*, 2011, 12(2) : 133-41 doi :10.2165/115300630.
- [130]. GAMBINI J, INGLES M, OLASO G, LOPEZ-GRUESO R, BONET-COSTA V, GIMENO-MALLENCH L, MAS-BARGUES C, ABDELAZIZ KM, GOMEZ-CABRERA M.C, VINA J and BORRAS C –Properties of Resveratrol : In vitro and In vivo studies about metabolism, bioavailability and biological effects in animals models and humans, *Oxidative medicine and cellular longevity*, Volume 2015, 2015, Article ID 837042, 13 pages, <https://dx.doi.org/10.1155/2015/837042>.

- [131]. MAZUE FREDERIC –Effets des polyphenols de vin rouge sur la prolifération cellulaire et sur le métabolisme du Resveratrol, Thèse Doctorale de l'Université de Bourgogne, Ecole doctorale Environnement-Santé-STIC, Dec 2011.
- [132]. THI MAI ANH DAO –Inflammation intestinale et diabète de type 2 : effet du Resveratrol, Thèse Doctorale Université Aix-Marseille II, 2011.
- [133]. AMIOT MARIE-JOSEPHE, ROMIER BEATRICE, THI-MAI ANH DAO, FANCIULLINO RAPHAELLE, CICCOLINI JOSEPH, BURCELIN REMY, PECHERE LAURENT, EMOND CLAUDE, SAVOURET JEAN-FRANCOIS, SEREE ERIC –Optimization of t'ans-resveratrol bioavailability for human therapy, *Biochimie*, 2013, ELSEVIER MASSON, p1-6.
- [134]. LOAI BASHEER, KEREN SCHULZ, ZOHAR KEREM –Inhibition of cytochrome 450 3A4 by acetylated analogues of resveratrol in in vitro and in silico models, *Scientific Reports* 6, Article number 31557, 2016 Aug, doi :10.1038/srep31557.
- [135]. QIAO Y, SUN J, XIA S, TANG X, SHI Y, LE G –Effects of Resveratrol on gut microbiote and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity, *Volume 5, Issue 6*, 2014 jun, p1241-9, doi :10.1039/c3FFo60630a.
- [136]. TRIGALOU ANTOINE –Le Resveratrol : une thérapeutique d'avenir pour la maladie parodontale chez le patient diabétique, ThD Chirurgie dentaire, Université de Toulouse II, 2012.
- [137]. Site e-sante.fr, Prébiotiques et probiotiques, les amis de notre flore intestinale <http://www.e-sante.fr/prebiotiques-probiotiques-amis-notre-flore-intestinale/actualites/1298>, consulté le 05/11/2016.
- [138]. ABOUAF-TABET ER, KOLKHORST FW, HONG MY – Effects of Resveratrol on inflammatory bowel disease : A Review *J Nutrition Health Food Sci*, 2014, 2(3) : 1-6, <http://dx.doi.org/10.15226/jnhfs.2014.00125>.
- [139]. KA-HO LING, MURPHY LAM YIM WAN, HANI EL-NEZAMI, and HINGFU WANG – Protective capacity of Resveratrol, a natural polyphenol compound, against Deoxynivalenol-induced intestinal barrier dysfunction and bacterial translocation, *Chemical Research in Toxicology*, april 2016, doi :10.1021/acs.chemrestox.6b00001.
- [140]. CHUNFANG MA, YIN WANG, LEI DONG, MINJING LI and WANRU CAI – Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NFκB and JAK/STAT signaling pathways, *Acta biochim Biophys Sin*, 2015, 47(3), 207-213. Doi : 10.1093/abbs/gmu135.
- [141]. SHEN CHWAN-LI, SMITH J.BRENDA, LO DI-FAN, CHYU LING-CHIEN, DUNN DALE M, CHEN CHUNG-HWAN, KWUN IN-SOOK –Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis, *SciVerse Science Direct, Journal of nutritional biochemistry*, 23(2012), 1367-1377.
- [142]. LIMAGNE EMERIC, LANCON ALLAN, DELMAS DOMINIQUE, CHERKAOUI-MALKI MUSTAPHA and LATRUFFE NORBERT –Resveratrol interferes with Il-1β-induced pro-inflammatory paracrine interaction between primary chondrocytes and macrophages, *Nutrients*, 2016, 8 :280 doi :10.3390/nu8050280.

- [143]. EUN-JUNG PARK, PEZZUTO M. JOHN –The pharmacology of Resveratrol in animals and humans, *Biochimica et Biophysica Acta* 1852, 2015, p1077-1113, ELSEVIER.
- [144]. Conférence sur le Resveratrol du laboratoire YVERY par JOELLE BOSCHI, Docteur en Pharmacie et consultante chez YVERY, mai 2015.
- [145]. JAMES M. SMOLIGA, JOSEPH A. BAUR – Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials, *Molecular Nutrition & Food Research*, volume 55, Issue 8, pages 1129-1141, August 2011, doi : 10.1002/mnfr.201100143.
- [146]. BITTERMAN L. JACOB, CHUNG H.JAY –Metabolic effects of Resveratrol: addressing the controversies, *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72 :1473-1488, doi :10.1007/s00018-014-1808-8.
- [147]. POULSEN M. MORTEN, VESTERGAARD F. PAUL, CLASEN F.BERTHIL, RADKO YULIA, CHRISTENSEN P.LARS, STODKIDE-JORGENSEN HANS, MOLLER NIELS, PERDERSEN B.STEEN and ORGENSEN L.J JENS OTTO –High-dose Resveratrol supplementation in obese man, *Diabetes*, 2013, 62(4) : p1186-1195.
- [148]. XUZHU GAO, KOMAI-KOMA MOUSA, PLEUNG BERNARD, SIEW HWEE HOWE, McSHARRY CHARLES, McINNES LAIN B, XU DAMO –Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-cell function, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012 ; 71 : 129-135 doi :10.1136/ard.2011.149831.
- [149]. Site Relief Factor, The Science <http://www.relieffactor.com/the-science-research>, consulté le 21/11/2016.
- [150]. ELMALI N, ESEN KAYA I, HARMA A, ERTEM K, TURKOZ Y, MIZRAK B –Effect of Resveratrol in experimental osteoarthritis in rabbits, *Inflamm Res*, 2005, p158-162.
- [151]. Site National Pain Report, Can grapes reduce pain and improve health ? article of 2014 may in *Alternative Pain Therapy* nationalpainreport.com/can-grapes-reduce-pain-and-improve-health-8823840.html, consulté le 15/10/2016.
- [152]. TIERNAN CASEY, IMRHAN VICTORINE, PRASAD CHANDAN, VIJAYAGOPAL PARAKAT, JUMA SHANIL –Tart cherry in amelioration of pain in the elderly, *Nutrition and Aging*, Volume 3, n°2-4, p203-217, 2015, doi :10.3233/NUA-150060.
- [153]. POULSEN MORTEN MOLLER, FJELDBORG KAREN, JUUL ORNSTRUP STEEN –Resveratrol and inflammation : challenge in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes, *Biochimica et Biophysica Acta* 1852, 2015, p1124-1136.
- [154]. SANCHEZ-FIDALGO S, CARDENO A, VILLEGAS I, TALERO E, DE LA LASTRA CA –Dietary supplementation of Resveratrol attenuates chronic colonis inflammation in mice, *Eur J Pharmacol*, 2010 may, 10 ;633 (1-3) :78-84 doi :10.1016/j.ejphar.
- [155]. CHENG W, ZHAO Y, LIU H, FAN Q, LU FF, LI J, YIN Q, YAN CD –Resveratrol attenuates bone cancer pain through the inhibition of spinal glial activation and CX3CR1 upregulation, *Fundam Clin Pharmacol*, 2014 dec ; 28(6) : 661-70 doi :10.1111/Fcp.12084.

- [156]. Site Relief Factor, Resveratrol <http://www.relieffactor/resveratrol>, consulté le 28/10/2016.
- [157]. MAIAH JR, HADDAD C, PINHEIRO N, CASOY J –Advantages of the association of Resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis related pain, *Int J Womens Health*, 2012 ; 4 : 543-9 doi :10.2147/IJWH.536825.
- [158]. HAILUN GU, KEYU LI, XINGYAO LI, XIAOLU YU, WEI WANG, LIFENG DING and LI LIU – Oral resveratrol prevents osteoarthritis progression in C57BL/65 mice fed a High-Fat Diet, *Nutrition*, april 2016, 8, 233.
- [159]. Site Futura Santé, Le Resveratrol lutte contre l'obésité, actualités, médecine www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-resveratrol-lutte-obesite-24236/
- [160]. ORNSTRUP MJ, HARSLOF T, KJAER TN, LANGDAHL BL, PEDERSEN SB –Resveratrol increases bone mineral density and bone alkaline phosphatase in obese man : a randomized placebo-controlled trail, *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 dec ; 99(12) : 4720-9, doi :10.1210/jc.2014-2799.
- [161]. WEI WANG, LIANG SUN, PENGFEI ZHANG, JUNFEI SONG, WENGUANG LIU –An anti-inflammatory cell-free collagen/resveratrol scaffold for repairing osteochondral defects in rabbits, *Acta Biomaterialia*, Volume 10, Issue 12, 2014 Dec, p4983-4995, ELSEVIER.
- [162]. SEONG-HUI EO, HONG-SIK CHO, SONG-JA KIM –Resveratrol regulates type II collagen and COX2 expression via the ERK 1/2 AND Akt signaling pathways in rabbit articular chondrocytes, *Exp Ther Med*, 2014 march, 7(3) : p640-648.
- [163]. LAJEUNESSE D, REBOUL P –Subchondral bone in osteoarthritis : a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling, *Cure Opin Rheumatol*, 2003 ; 15 :628-33.
- [164]. ABED ELIE, COUCHOUREL DENIS, DELALARDE ALINE, DUVAL NICHOLAS, PELLETIER JEAN-PIERRE, MARTEL-PELLETIER JOHANNE, LAJEUNESSE DANIEL –Low sirtuin-1 levels in human osteoarthritis subchondral osteoblasts lead to abnormal sclerostin expression which decreases Wnt/ β -catenin activity, *Bone*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.10.020>
- [165]. Site Wikipedia, Sirtuine 1 http://fr.wikipedia.org/wiki/sirtuin_1, consulté le 28/10/2016.
- [166]. TOKIO MATSUZAKI, TAKEHIKO MATSUSHITA, KOJI TAKAYAMA, TOMOYUKU MATSUMOTO, KOTARO NISHIDA, RYOSUKE KURODA, MASAHIRO KUROSAKA –Disruption of SIRT-1 in chondrocytes causes accelerated progression of osteoarthritis under mechanical stress and during ageing in mice, *Ann Rheum Dis*, 2013, 0 :1-8 doi :10.1136.
- [167]. KIM MJ, BRAUN HJ, DRAGOO JL –The effect of Resveratrol on normal and osteoarthritic chondrocyte metabolism, *Bone Joint Research*, 2014, 3(3) : 51-59 doi :10.1302/2046-3758.33.2000226.
- [168]. JING FENG, SHUAI LIU, SAI MA, JIAN ZHAO, WEI ZHANG, WEI QI, PENGHONG CAO, ZHENG WANG, WEI LEI –Protective effects of Resveratrol on post menopausal osteoporosis : regulation of Sirt1, NF κ B signaling pathway, *ABBS*, Volume 46, Issue 12, p1024-1033, 2014.

- [169]. WUYIN LI, LITAO CAI, YUN ZHANG, LEI CUI, GAN SHEN –Intra-articular Resveratrol injection prevents osteoarthritis progression in a mouse model by activating SIRT-1 and thereby silencing HIF-2 α , Orthopaedic Research Society, Published by Wiley Periodicals, Inc. *J Orthop Res*, 2015, 33 :1061-1070, doi :10.1002/jor.22859.
- [170]. Site Clinicaltrials.gov, Resveratrol in knee osteoarthritis sur <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005799>, consulté le 11/11/2016.
- [171]. LI LIU, HAILUN GU, HUIMIN LIU, YONGLIANG JIAO, KEYU LI, YUE ZHAO, LI AN and JUN YANG – Protective effect of Resveratrol against IL-1 β -induced inflammatory response on human osteoarthritic chondrocytes partly via the TLR4/MyD88/NF κ B signaling pathway : an in vitro study, *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4), 6925-6940 doi :10.3390/ijms15046925.
- [172]. FENG-CHEN G LIU, LI-FENG HUNG, WAN-LIN WU, DEH-MING CHANG, CHUAN-YUEH HUANG, JENN-HAWNG LAI, LING-JUN HO –Chondroprotective effects and mechanisms of Resveratrol in advanced glycation end products-stimulated chondrocytes, *Arthritis Research Therapy*, 2010, 12 :R167, doi :10.1186/ar3127.
- [173]. Site NutraNews, La glycation, un phénomène méconnu du vieillissement, www.nutranews.org/sujet, consulté le 18/11/2016.
- [174]. Site Oemglass, www.oemglass.net/XPWYW26Q3, consulté le 20/11/2016.
- [175]. Site Fédération des Sociétés Américaines pour la Biologie expérimentale, Les suppléments de Resveratrol pendant la grossesse ont été liés aux anomalies du développement du pancréas fœtal, article de 2014, www.news-medical.net/news/20140603/1536/French.aspx, consulté le 20/11/2016.
- [176]. YUANLI LIU, JINAN ZHOU, YILIN QU, XINGUANG YANG, GUOJING SHI, XIU HONG WANG, YUZHONG HONG, KARL DRILICA, XILIN ZHAO – Resveratrol antagonizes antimicrobial lethality and stimulates recovery of bacterial mutants, *PLOS one*, avril 2016, doi : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.01533023>.
- [177]. Site Bio Lineaires, Le Resveratrol : tous les bienfaits du vin sans l'alcool www.biolineaires.com/articles/complements-alimentaires/771-le-resveratrol.html, consulté le 09/11/2016.
- [178]. Site Curcuma et curcumine Santé, La curcumine anti-inflammatoire systémique, www.curcumine-sante.net/curcumine-anti-inflammatoire-naturel, consulté le 15/11/2016.
- [179]. YASUAKI NAKAGAWA, SHOGO MUKAI, SHIGERU YAMADA, MASAYUKI MATSUOKA, ERI TARUMI, TADASHI HASHIMOTO, CHIEKO TAMURA, ATSUSHI IMAI ZUMI, JUN NISHI HIRA, TAKASHI NAKAMURA –Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis : a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study, *Journal of Orthopaedic Science*, 2014, Volume 19, Issue 6, p933-939.
- [180]. Site Santé naturelle Bio, Alimentation, Compléments alimentaires, Comment préparer son propre complément alimentaire à la maison,

www.santenaturellemag.com/alimentation/complements-alimentaires/comment-preparer-son-propre-complement-alimentaire-a-la-maison.html, consulté le 15/11/2016.

- [181]. CORADINI K, FRIEDRICH RB, FONSECA FN, VENCATO MS, ANDRADE DF, OLIVEIRA CM, BATTISTEL AP, GUTERRES SS, DAROCHA MI, POHLMANN AR, BECK RC –A novel approach to arthritis treatment based on Resveratrol and curcumin co-encapsulated in lipid-core nanocapsules : in vivo studies, *Eur J Pharm Sci*, 2015, 12 ;78 : 163-70 doi :10.1016/j.ejps.
- [182]. Site de l'Inserm Est, Actualités, Prix fondation APICIL pour le Pr Norbert Latruffe-Bourgogne, <http://www.grand-est.inserm.fr/actualites/prix-fondation-apicil-pour-le-pr-norbert-latruffe-bourgogne>, consulté le 25/11/2016.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.