

Histoire naturelle de la gonarthrose

Gilbert VERSIER - Fabrice BAZILE
HIA Bégin - PARIS

RABAT JECOT 16-17 septembre 2011

Sommaire

- **CARTILAGE NORMAL**
- **EVOLUTION SENILE**
- **GONARTHROSE**
 - définition
 - facteurs à risque et facteurs favorisants
 - étiologies

LE CARTILAGE NORMAL

Généralités

■ Tissu sans innervation

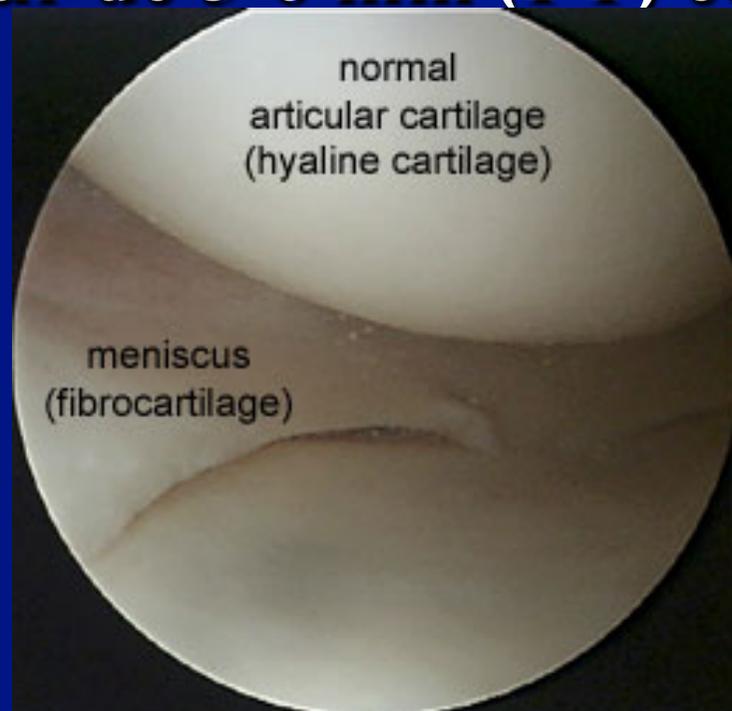
- Non douloureux en charge
- Pas de perception des lésions

■ et sans vascularisation

- Non réparable
- Viable après décès (intérêt allogreffe?)
- Nutrition par imbibition à partir de
 - l'os sous-chondral
 - du liquide synovial (uniquement les nutriments de faible taille)
 - favorisée par le mouvement

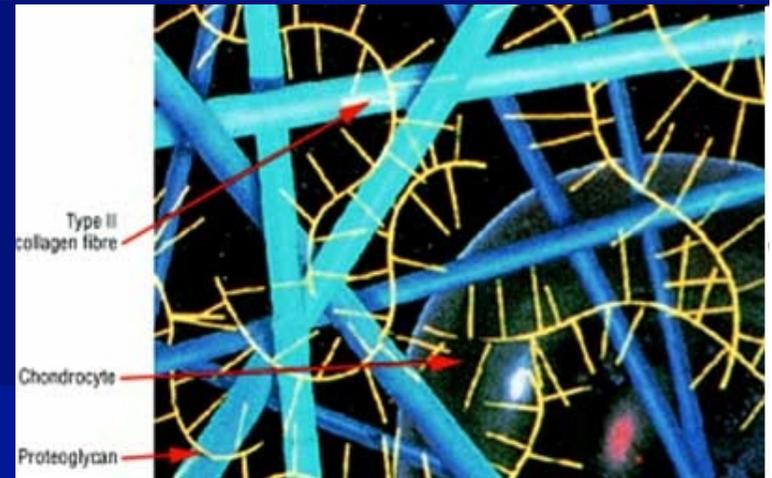
Aspect macroscopique

- Surface blanche, lisse et brillante
- Déformabilité à une pression modérée
- Epaisseur de 5-6 mm (FT) et de 6-7 mm (FP)

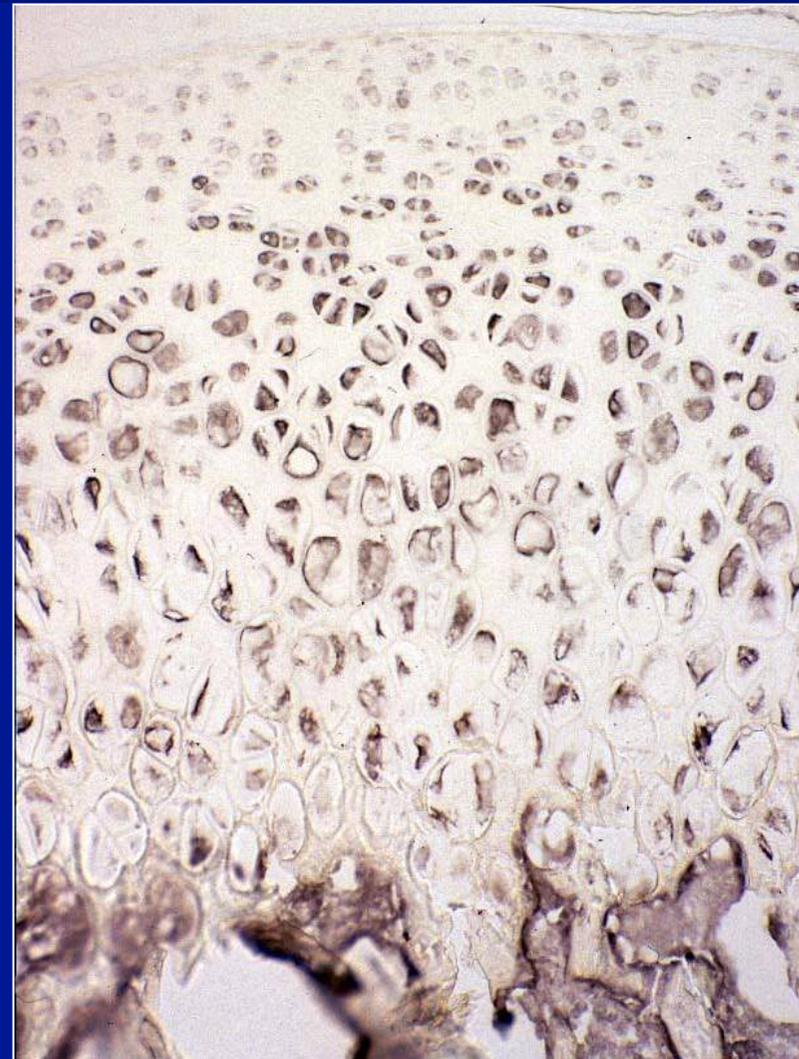
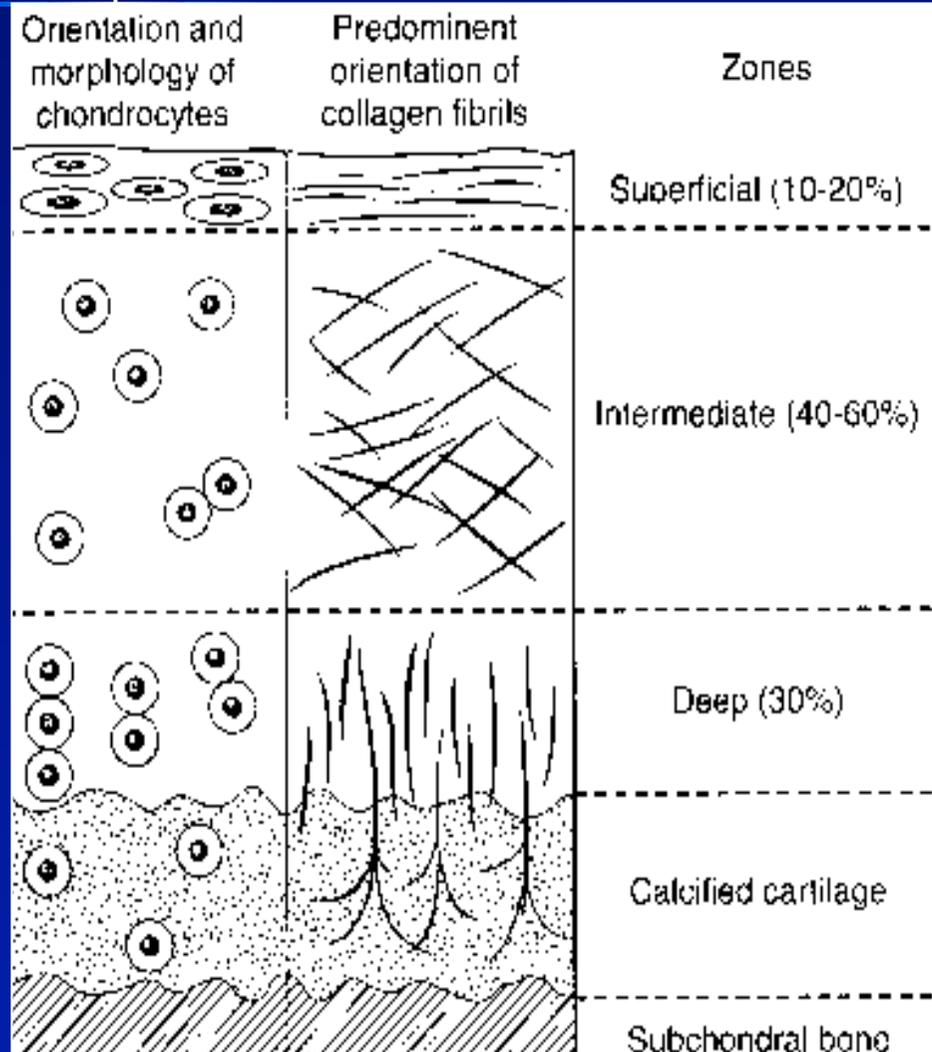


Composition

- Chondrocytes 5%
- Matrice extracellulaire 95%
 - Eau 70%
 - Minéraux (trace)
 - Macromolécules 30%
 - Collagène II 60%
 - Protéoglycanes 25%
 - Glycoprotéines de structure 15%
 - Riche en cations

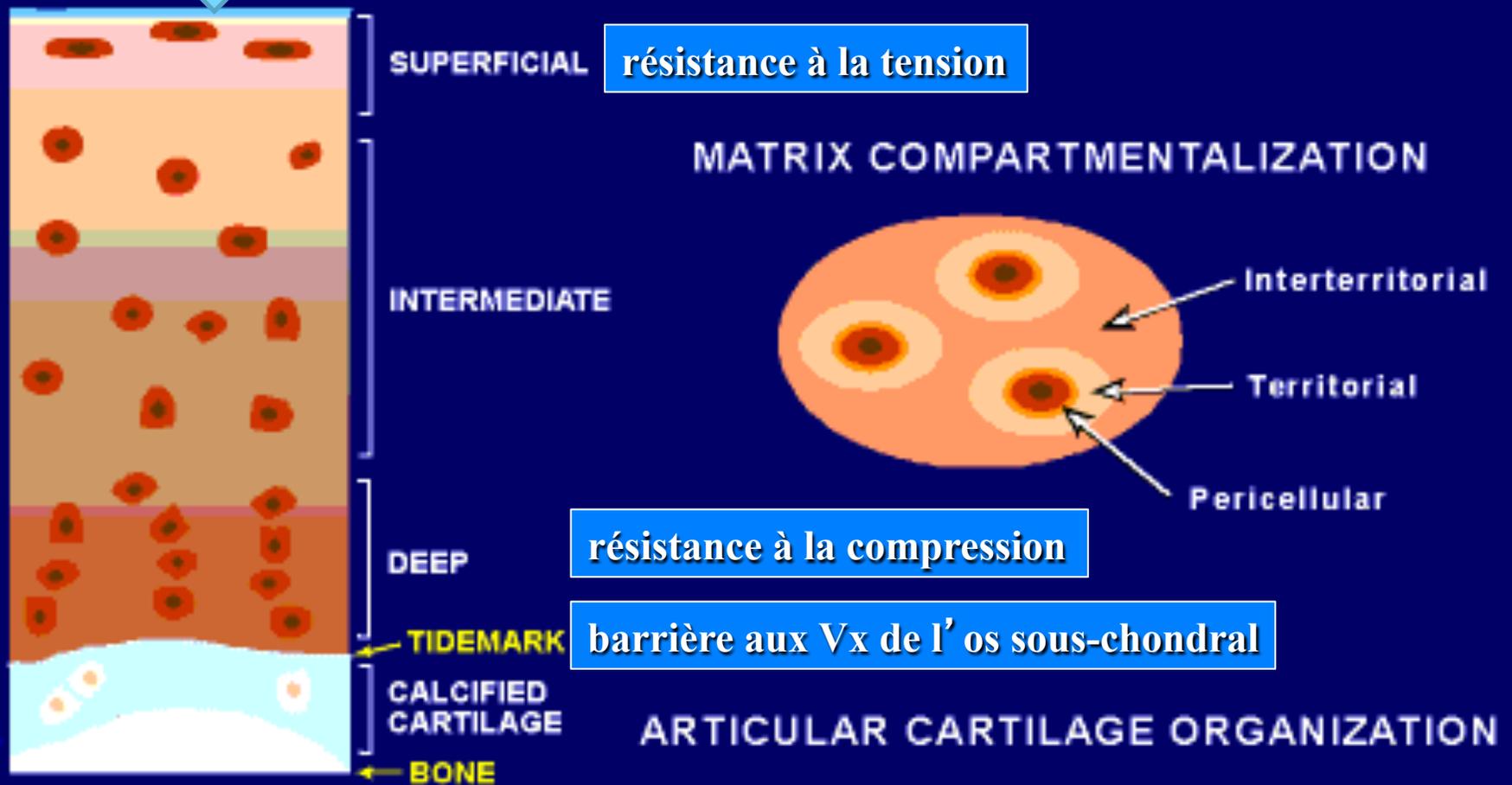


Histologie



lamina splendata : zone acellulaire (couche protectrice)

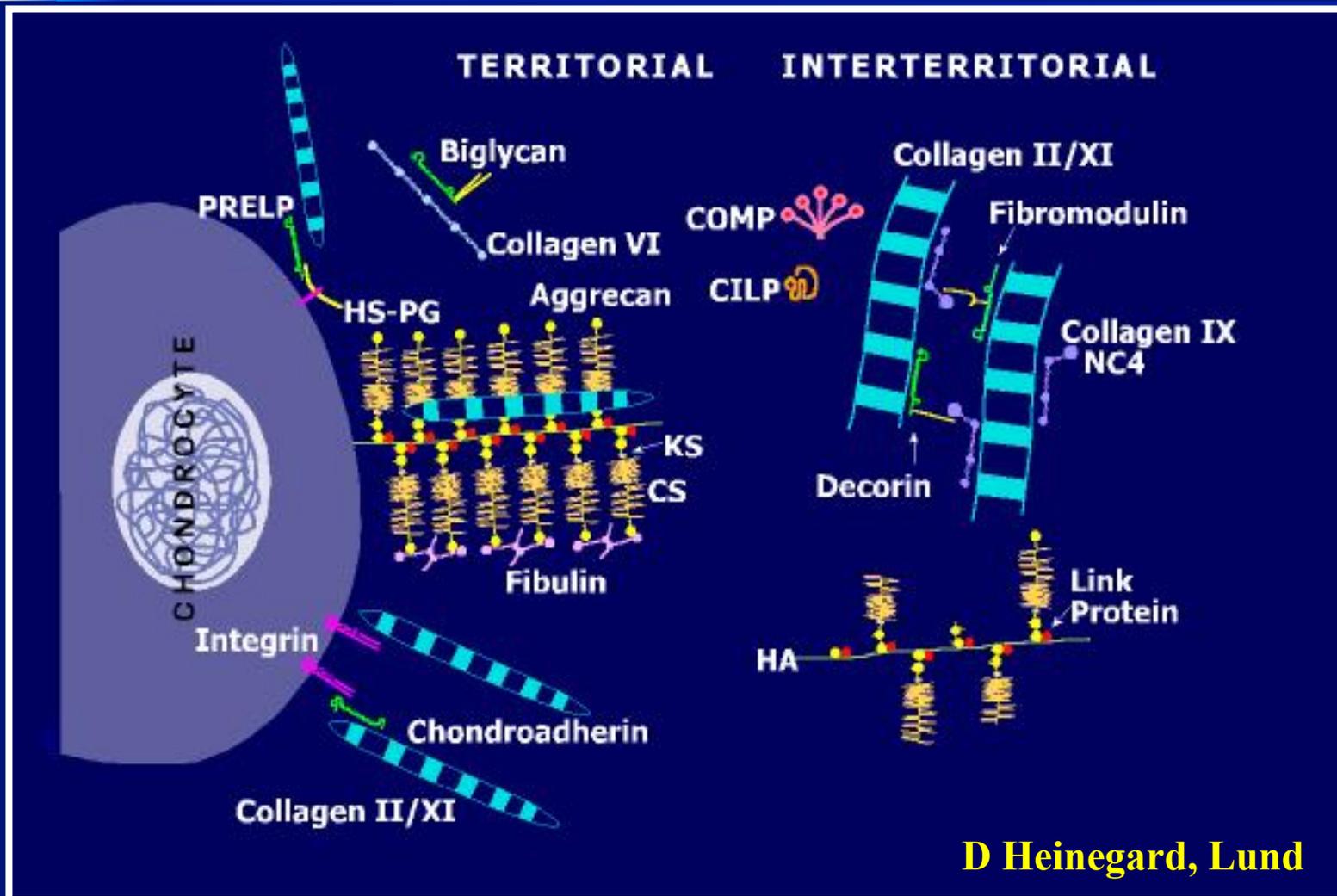
D Heinegard, Lund



Les chondrocytes

- Cellule mésenchymateuse très différenciée
- $\emptyset = 30-40 \mu\text{m}$, sphérique ou ovoïde
- 5% du volume
- Densité variable en fonction âge
- Fonctionnement en anaérobie
- Synthèse et régulation de la Matrice Extra-Cellulaire

La matrice extra-cellulaire



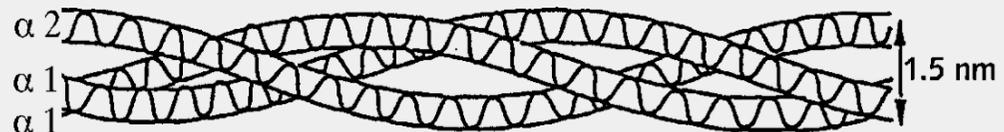
La matrice extra-cellulaire

■ Collagène

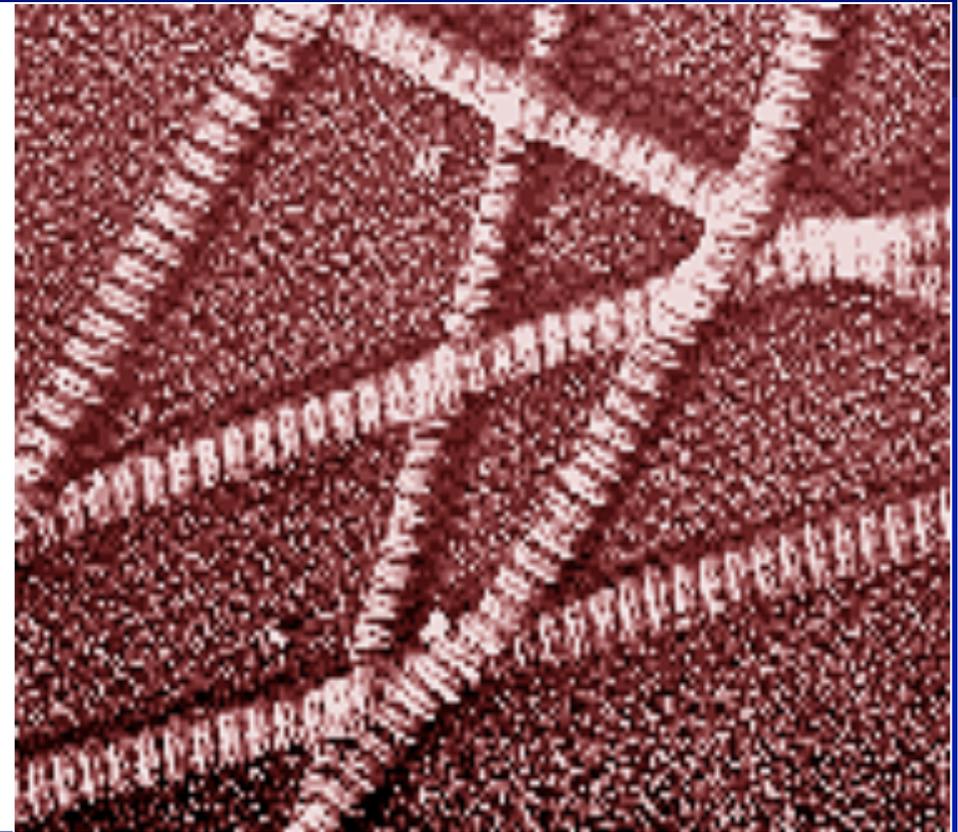
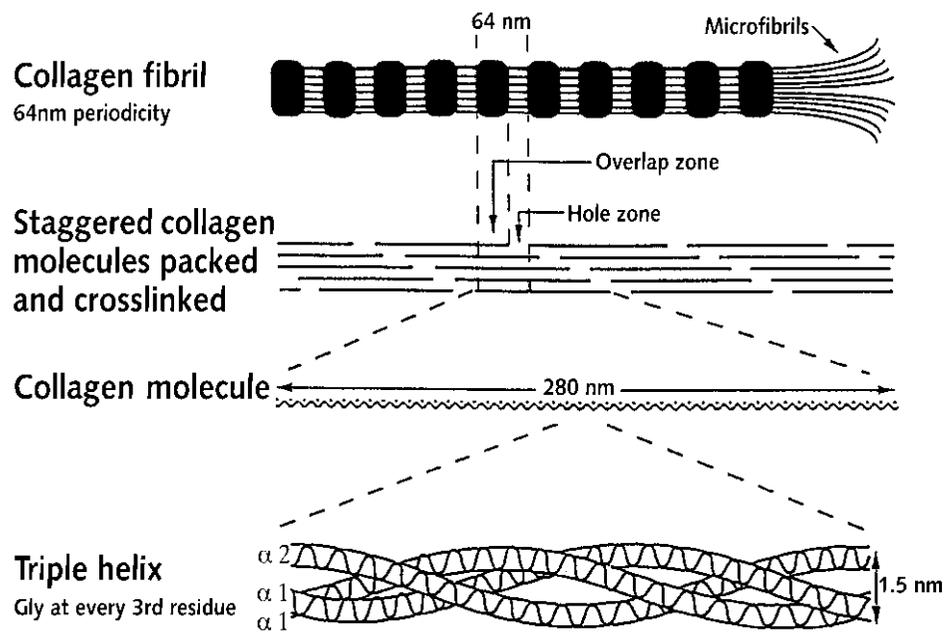
- Microfibrilles qui vont s'associer par centaines
 - triple hélice de trois chaînes identique α d'environ 300 nm
 - Séquence : (Gly-X-Y)_n [Glycine tous les 3 acides aminés]
 - X : Proline
 - Y : 4-hydroxyproline
- **Type II (95%)** : confère la résistance à la compression
- X (spécifique du cartilage articulaire) : minéralisation
- **IX (FACIT)** : connecteur entre les fibrilles
- VI : intervient dans l'adhésion du chondrocyte à la matrice
- XI : organisation tridimensionnelle des fibrilles

Triple helix

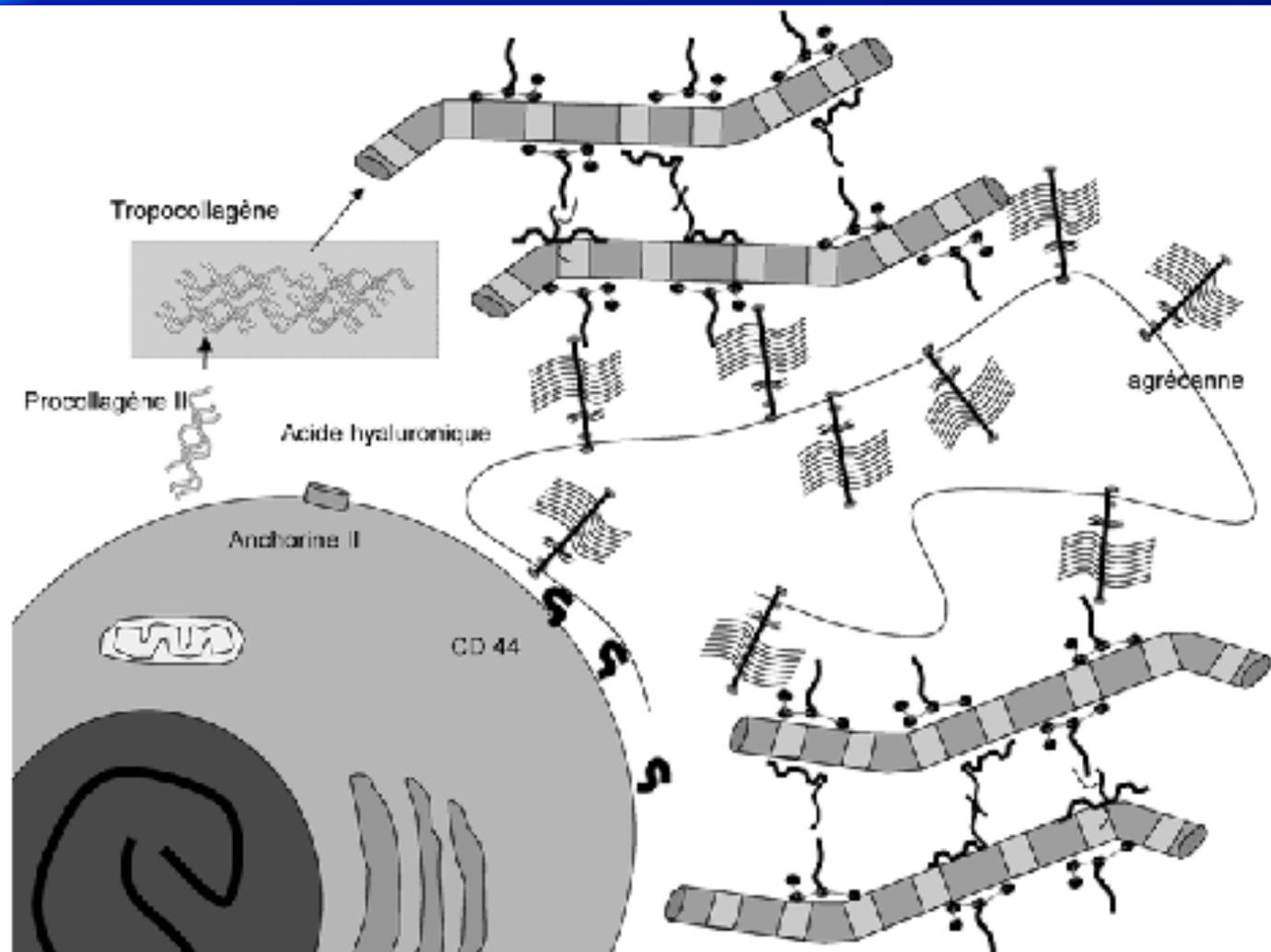
Gly at every 3rd residue

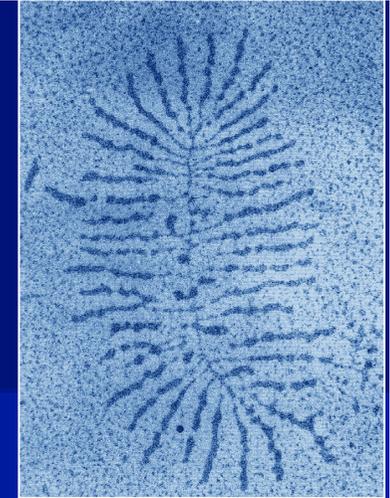


Structure and organisation of collagen



Collagène de type II





■ Protéoglycanes

- Protéine axiale (Core Protein) liée à plusieurs chaînes de glycosaminoglycane (chaînes polysaccharidiques formée par répétition de disaccharides) porteurs de **charges négatives**
- Fixée à l'acide hyaluronique
- Formation de Macroprotéoglycanes qui sont compressées à 20%

Compression et caractère anionique (attire le Na⁺)

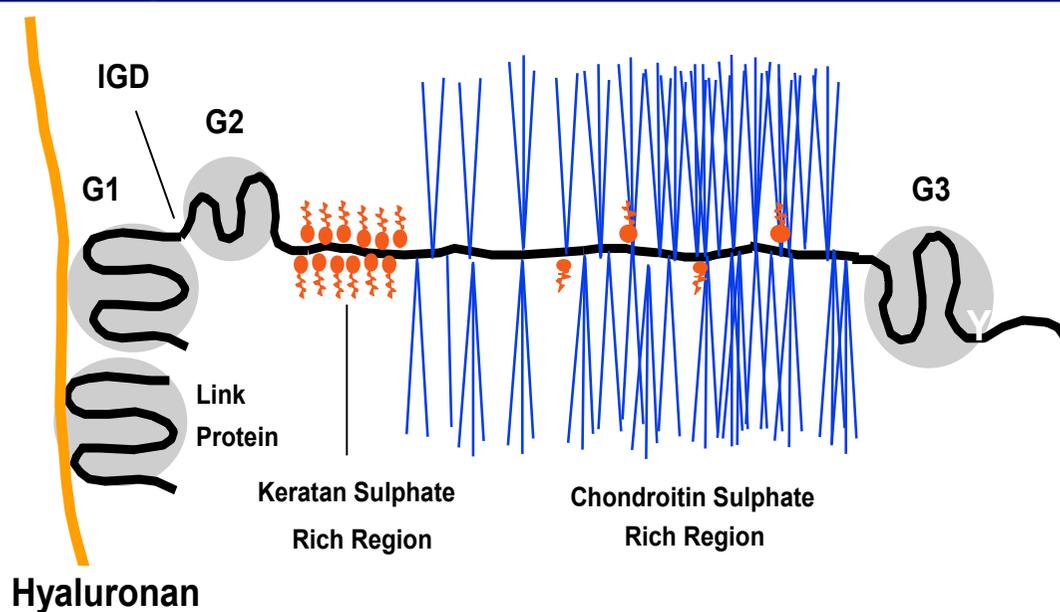
=

Macromolécules à très fort pouvoir osmotique

=

FONCTION d' AMORTISSEMENT

Agrecane



Agrecane (90%)

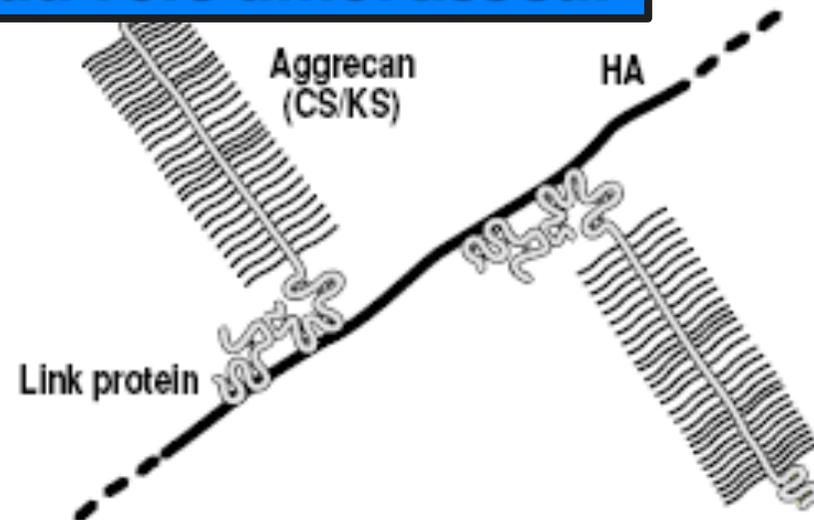
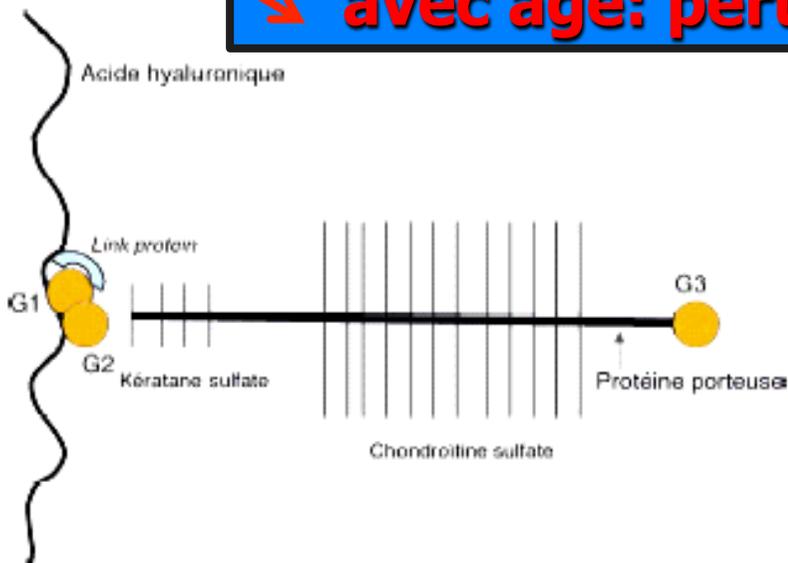
Core Protein de 237-248 kDa

Captent cations Na^+ et Ca^{2+} et H_2O

Liaison à acide hyaluronique

Créent une pression osmotique importante : bonne hydratation

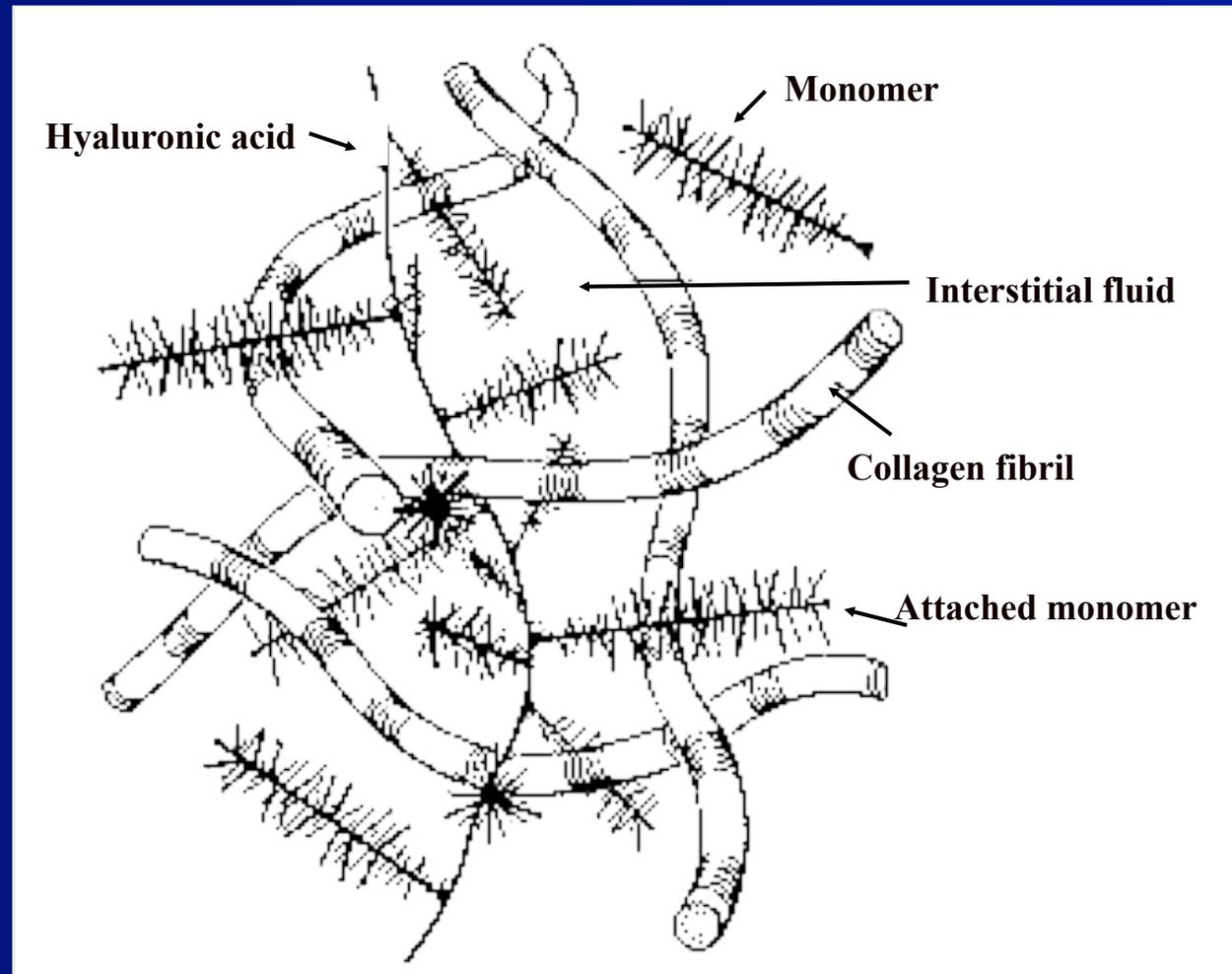
➔ avec âge: perte du rôle amortisseur



Diverses protéines de la MEC

- Protéoglycane de petit poids moléculaire (3%)
 - Core protein < 100 kDa
 - Décorine, biglycane, fibromoduline
 - **Liaison des fibres de collagène entre elles** (II, VI, fibronectine, FDC)
- Glycoprotéines de structure et protéine non collagénique
 - **« Glu collagénique »**
 - Chondroadhérine : interaction avec intégrine $\alpha 2\beta 1$
 - Fibromoduline : unit les fibres de collagène entre elles
 - Fibronectine : liaison aux intégrines, interaction collagène et AH

Fixation des protéoglycanes à l'acide hyaluronique



Propriétés du cartilage

- **Glissement des surfaces articulaires grâce à un coefficient de friction très bas (< à celui de glace/glace)**
- **Amortisseur (absorption des pressions)**
- **Tissu élastique et résistant**
 - **Elasticité grâce à l'hydrophilie des protéoglycanes**
 - **Résistance assurée par réseau collagène II**

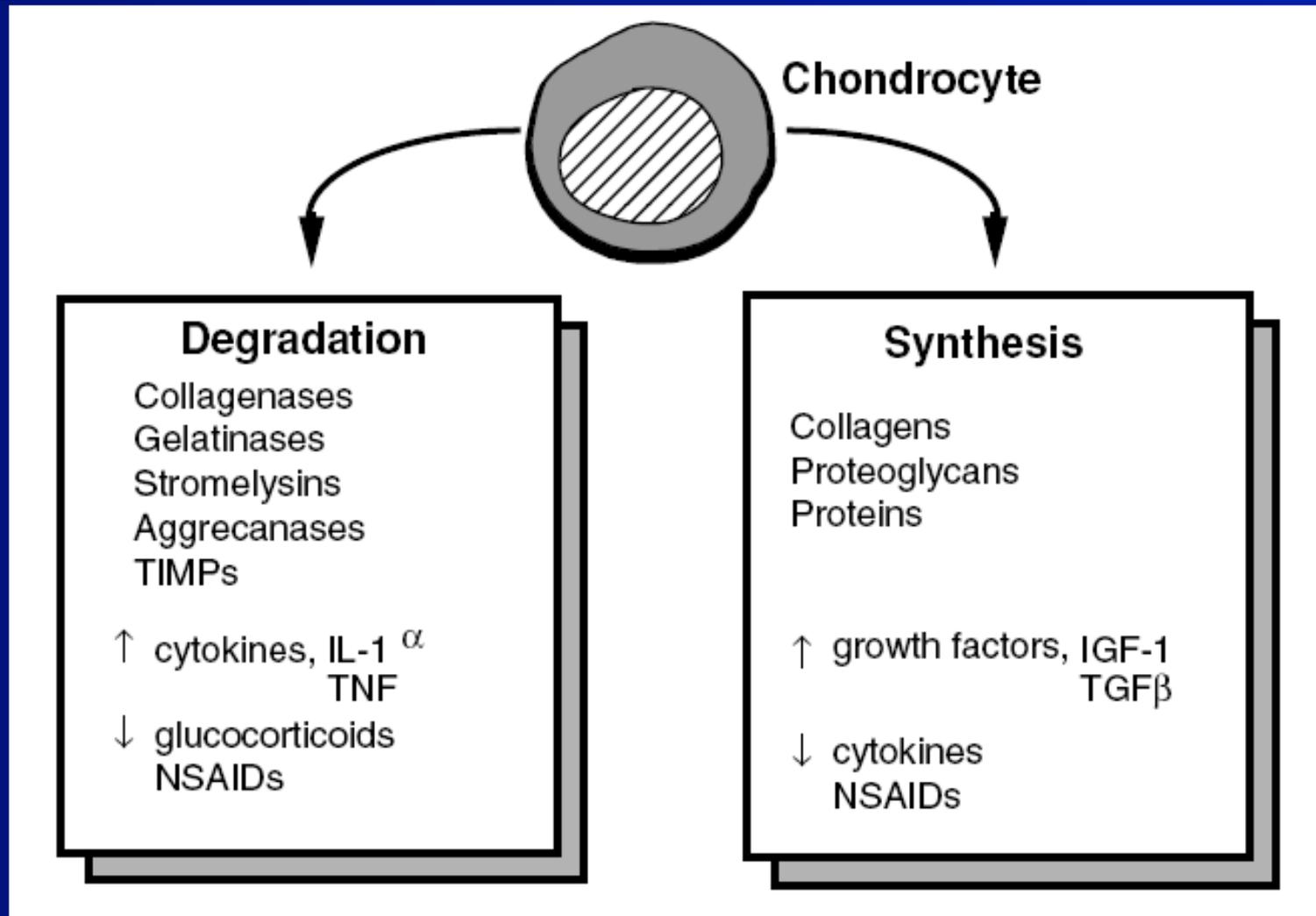
Renouvellement du cartilage

- Tissu figé
- Chondrocytes : pas de maturation, ni d'apoptose
- Pratiquement nul pour le collagène
- 100j pour les protéoglycanes = demi-vie longue qui augmente avec l'âge

→ protection contre vieillissement

Homéostasie grâce au chondrocyte:

- dégradation
 - renouvellement
- de la MEC sous influence de FdC



LE CARTILAGE SÉNILE

**VIEILLISSEMENT DU
CARTILAGE**

- **Vieillessement physiologique du cartilage**
- **Peut évoluer ou pas vers l'arthrose
(30% de gonarthrose après 75 ans)**
- **S'accompagne de modifications physico-chimiques**

Modifications macroscopiques

- Avec l'âge :
 - Epaisseur varie peu (< 10%)
 - Diminution de l'élasticité
(= augmentation de la rigidité)
 - Aspect jaunâtre
 - Apparition fréquentes de lésions macroscopiques en superficie (le plus souvent asymptomatiques)

Modifications histologiques

- **Cartilage sénescant à surface normale :**
 - Aspect irrégulier de l'organisation des fibres de collagène
 - Amincissement de la couche calcifiée
 - Irrégularité de la tide-mark
 - Diminution des chondrocytes surtout dans la couche superficielle
- **Lésions focales du cartilage :**
 - **Indiscernable des lésions débutantes de l'arthrose**

Modifications biochimiques

- ↘ synthèse du collagène II
- ↗ concentration acide hyaluronique mais chaîne non fonctionnelle (car accrochée à un radical libre)
- Défaut de fixation des agrécanes à l'acide hyaluronique
 - ↗ protéolyse
 - ↘ hydrophilie
 - ↘ résistance

Ralentissement du turnover de la MEC

■ Si surface anormale :

- ∽ des protéoglycanes et du collagène de type II**
- ∽ synthèse**

- sauf dans les zones périphériques : accélération du turnover favorisant l'élargissement des lésions**

→ le vieillissement du cartilage fait le lit de l'arthrose

Défaut de réparation

- Défaut réparation du cartilage vieillissant (> 50 ans)
 - 3 à 4 fois plus d'arthrose si fracture articulaire
 - Chondrolyse rapide possible (obésité et surmenage)
- Défaut de réponse au stress mécanique
 - ↘ capacité de synthèse des glycosaminoglycanes
 - Réorganisation du collagène (↘ nb de fibres collagène)
 - Anomalie de la matrice :
 - glycation du collagène diminuant le turnover (↘ résistance à la lyse)
 - Minéralisation (dépôt cristaux de pyrophosphate et hydroxyapatite
→ favorise la synovite)
 - Sensibilité accrue aux cytokines pro-inflammatoires
 - Résistance aux FDC (TGFβ et IGF-I)

Défaut de réparation

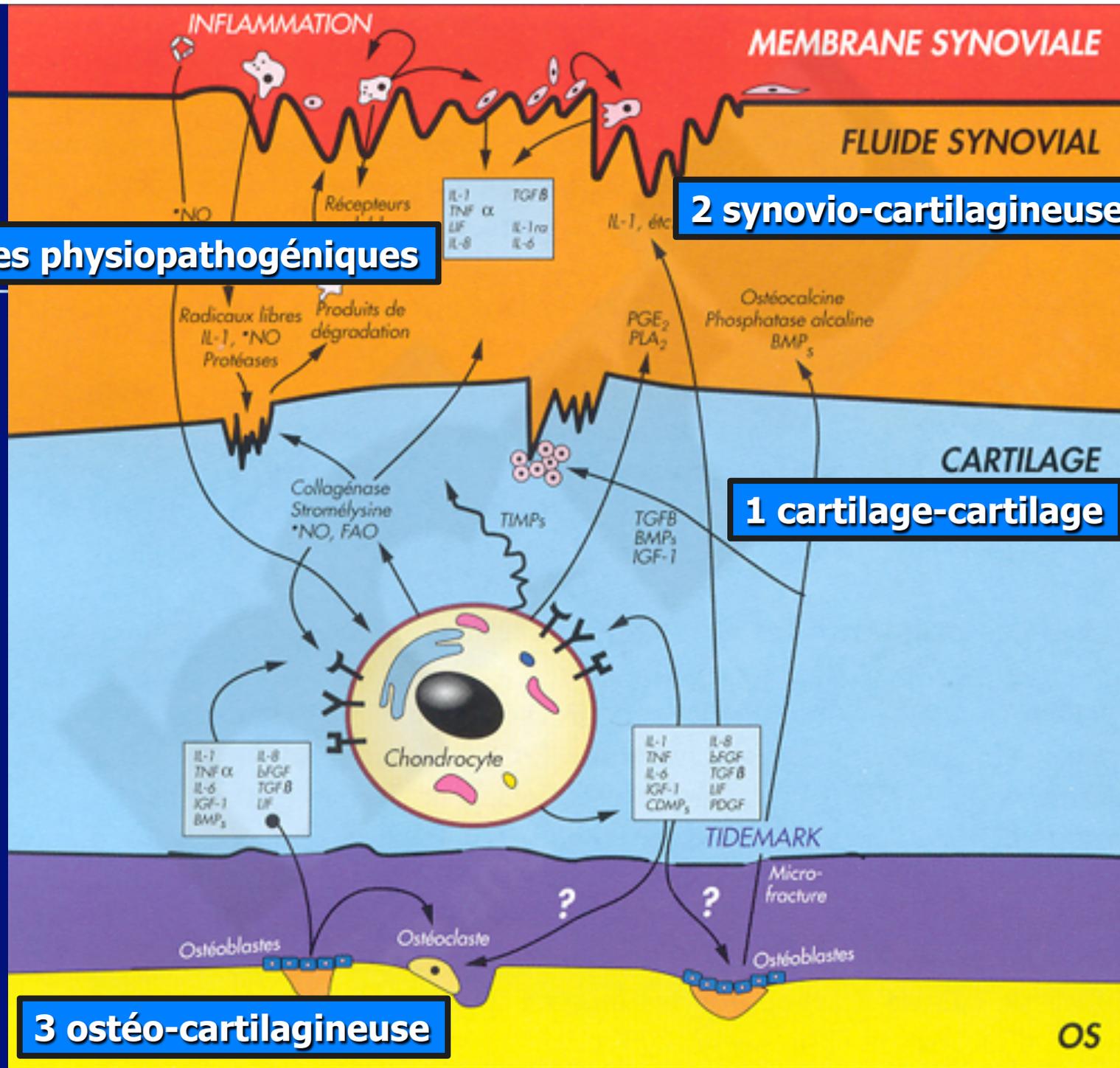
- **Vieillissement des tissus annexes**
 - **Modification biochimique des ligaments croisés**
 - **Calcification des ménisques**
 - **Modification de la densité de l'os sous-chondral**
 - **Perte de trophicité musculaire**

Apoptose chondrocytaire

- Apoptose (mort cellulaire) liée à l'activation du chondrocyte qui sort de sa quiescence
- Réponse par une tentative de mitose aboutissant à des cellules moins différenciées, donc inefficace
- favorisée par
 - Micro-lésion intra-cartilagineuse
 - Actions des protéines de l'inflammation
 - Modification des FDC inhibant la réplication
 - Augmentation des contraintes (défaillante de la matrice)

Au total:

- MEC se renouvelle sans cesse
- Les chondrocytes sont quiescents mais régulateurs
- À la sénescence:
 - Apoptose des chondrocytes
 - Remplacement par des chondrocytes moins différenciés
 - Pertes des propriétés de la MEC (amortissement, glissement, résistance)
 - Pertes du potentiel de réparation
 - Apparition de lésion macroscopiques



3 boucles physiopathogéniques

2 synovio-cartilagineuse

1 cartilage-cartilage

3 ostéo-cartilagineuse

OS

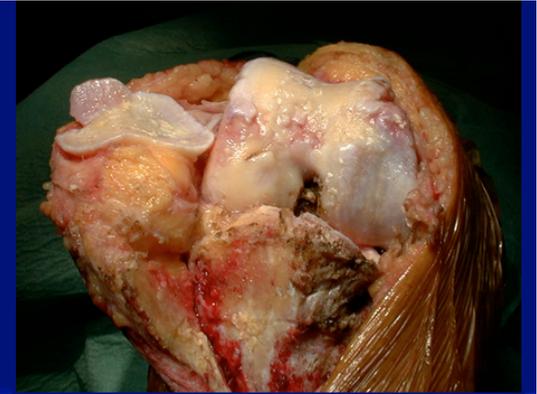
Evolution:

- **Inéluctable**
- **Localement en « tâche d'huile »**
- **Généralisation à tout le genou par cercle vicieux:**
 - **Fissure et débris**
 - **Synovite**
 - **Cytokines pro-inflammatoire (TNF alpha et IL-1)**
 - **Production de métallo-protéase**
 - **Dégradation**



LA GONARTHROSE

Définition



- Arthrose du genou (1 à 3 compartiments)
- Dégénérescence par usure prématurée ou vieillissement du cartilage (lésions macro et histo) avec lésion en miroir avec os à nu
- Primitive/secondaire (facteur causal identifié)

Epidémiologie

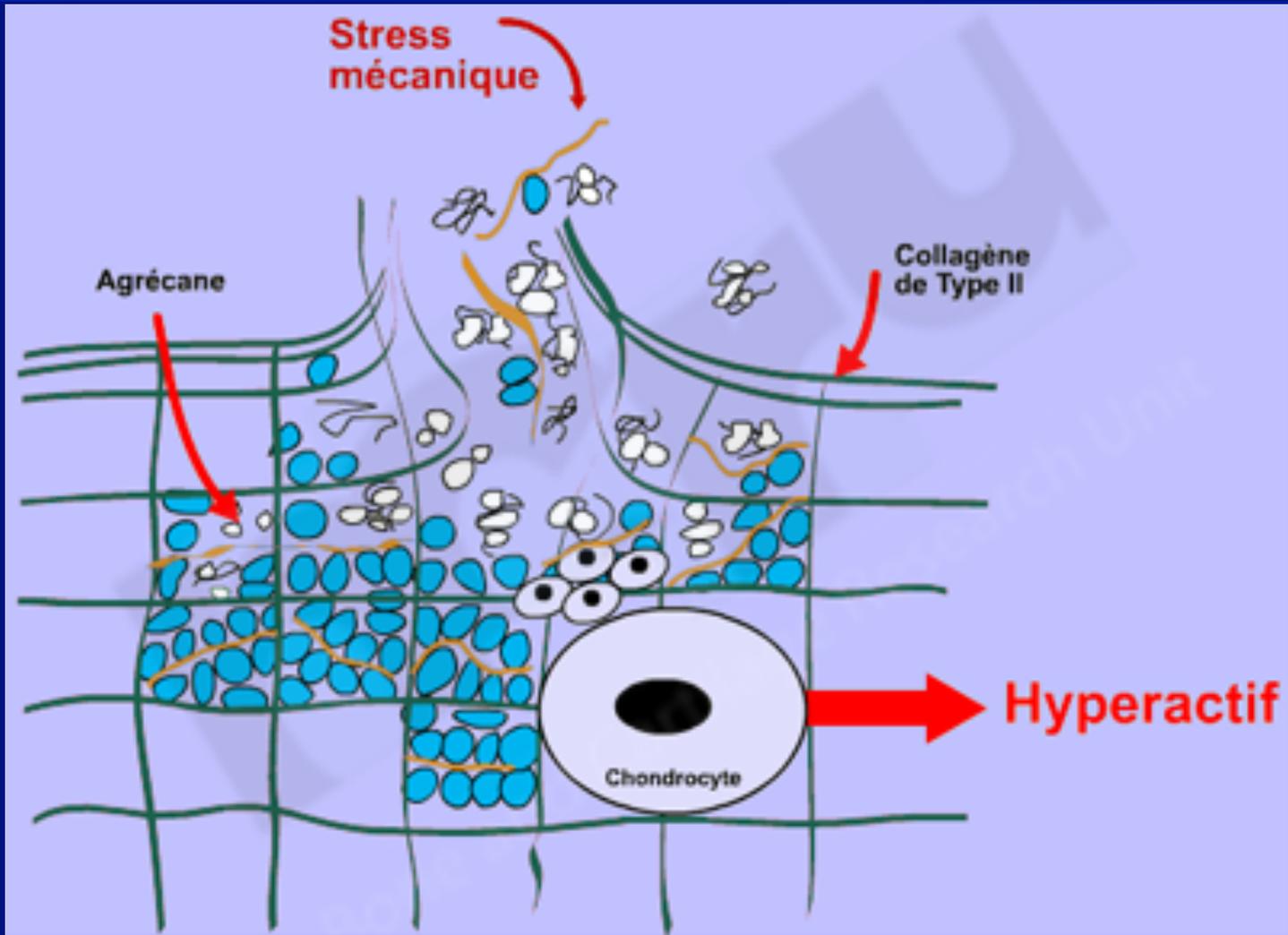
- 3^{ème} arthrose (après doigts et rachis)
- Incidence (étude US: arthrose radio et symptomatique)
 - 240 / 100000 pour gonarthrose
 - 88 / 100000 coxarthrose
- Prédominance chez la femme à partir de 50 ans
- Pathologie fréquente (Incidence augmente jusqu' à 80 ans)
 - < 1 % entre 25 et 34 ans
 - > 30 % au-delà de 75 ans

Facteurs de risque

- **Age/sexe**
- **Génétique**
- **Obésité (IMC > 30)**
- **Facteur métabolique**
 - **Carence en vit C : risque 3 fois plus élevé d'apparition de la gonarthrose**
 - **Diminution du risque d'aggravation radiologique chez les patients supplémentés en vit C et D (apport suffisant)**
- **Surmenage articulaire**

Réactions aux stimuli extérieurs

- Charge physiologique permanente < 15 MPa ou cyclique augmente l'anabolisme protecteur des chondrocytes
- Charge trop importante, charge intermittente répétée à vitesse trop élevée
 - diminution de synthèse des protéoglycanes
 - fissuration du réseau collagène
- Absence de déplacement de l'articulation
 - atrophie du cartilage
 - acidification du liquide synovial

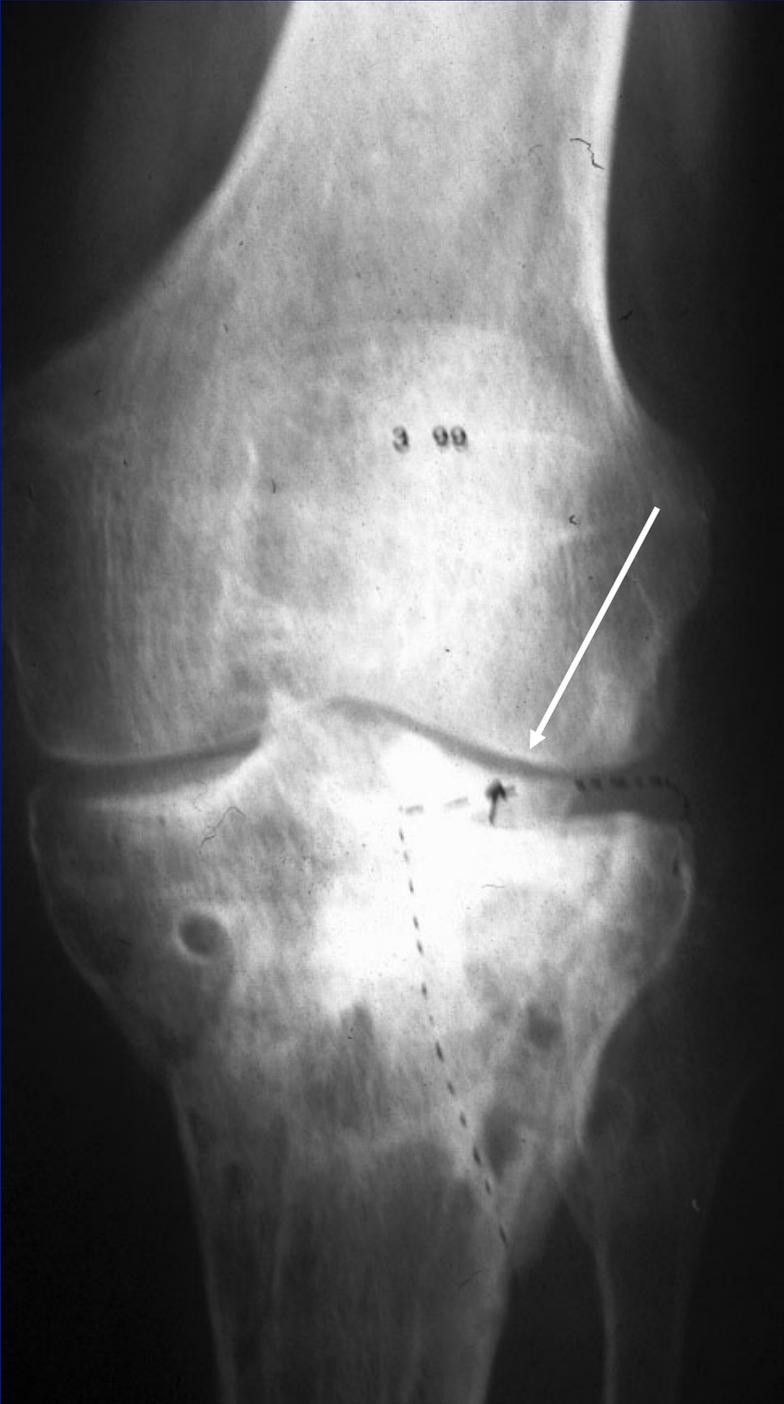


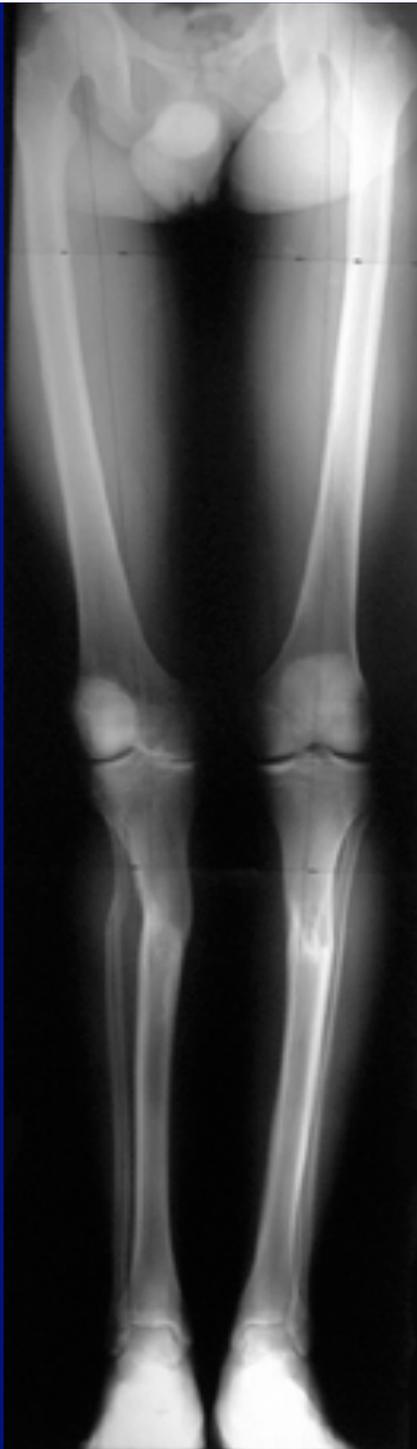
Facteurs favorisant (usure)

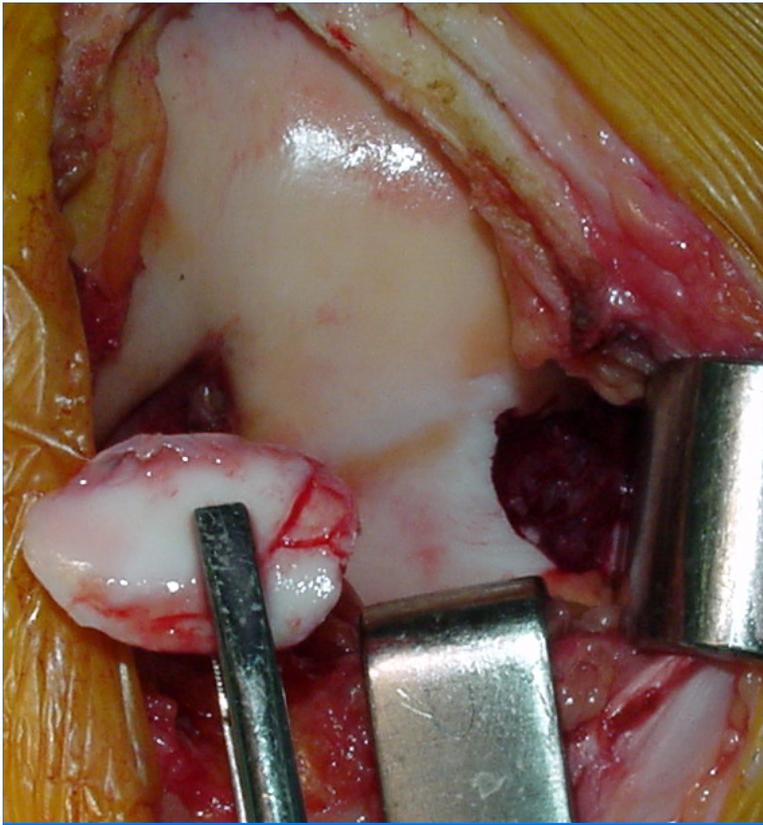
- **Laxité du genou (LCA +++, LCP, ménisectomie++)**
- **Instabilité fémoro-patellaire**
- **Défaut d'axe +++ induisant des pics de contrainte**
 - Genu-varum : AFTI
 - Genu-valgum: AFTE
 - Flessum et recurvatum
- **Incongruence**
 - Cal vicieux articulaire
 - Ostéonécrose du condyle
 - Ostéochondrite disséquante (OCD)
 - Ménisectomie totale
- **Pathologies articulaires (chondromatose, chondrocalcinose)**

Etiologies

- **Gonarthroses primitives (< 20%)**
 - Facteurs de risques: femme, obésité, hyperactivité
- **Gonarthroses secondaires (> 80%)**
 - Présence de facteurs favorisants (+/- facteurs de risques)
 - **post-traumatique**
 - Fractures articulaires ostéochondrales
 - Laxité chronique (entorse, luxation), lésion des ménisques
 - Déformation acquise (cal vicieux fémur ou tibia, ostéonécrose)
 - **constitutionnel**
 - en genu varum
 - en genu valgum
 - **Pathologies articulaires (OCD, ostéochondromatose, chondrocalcinose...)**







Normo axé



genu varum



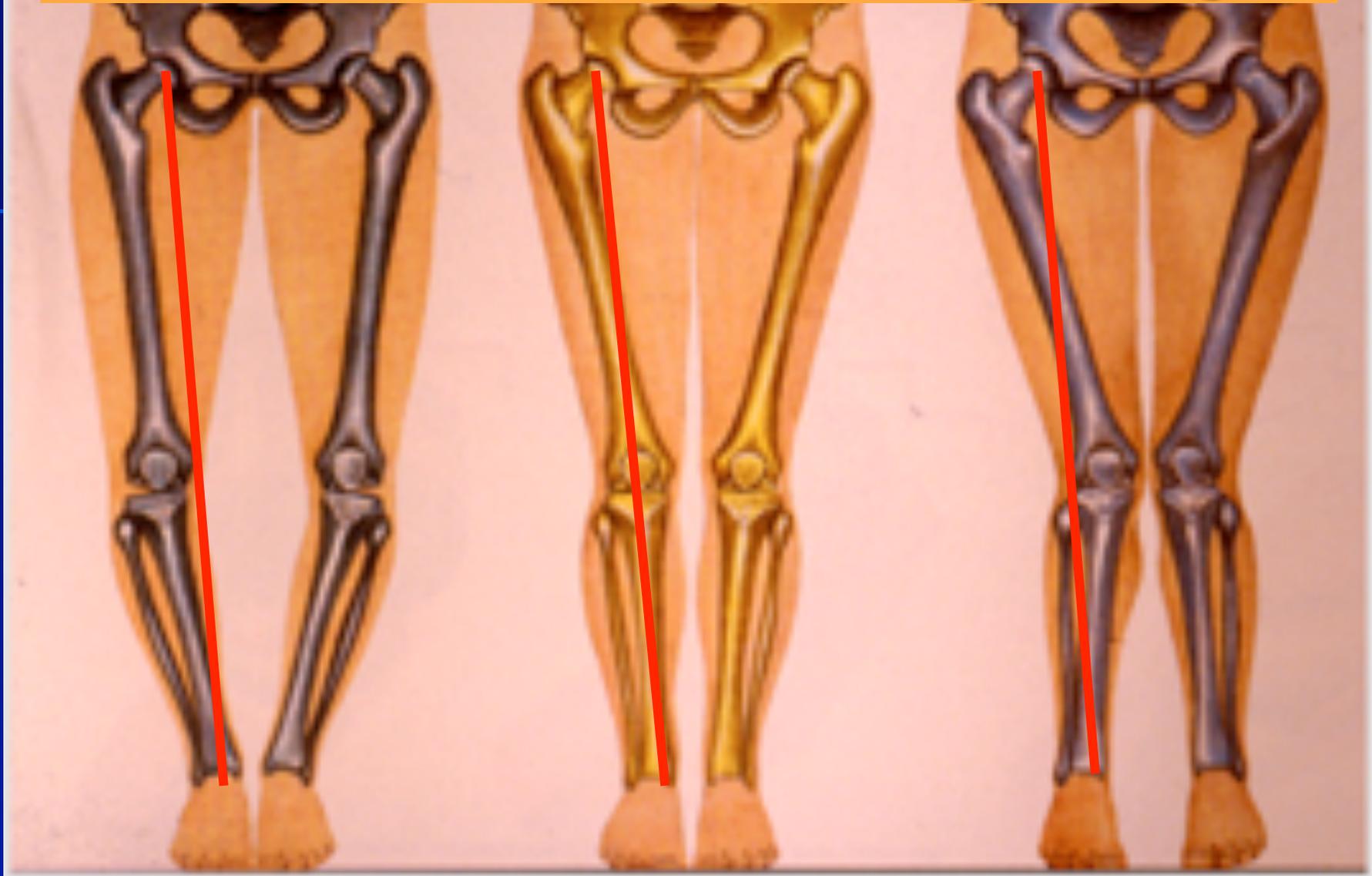
genu valgum



Genu varum

normo axé

genu valgum



— axe mécanique = poids du corps

Genu varum



Aggravation de la désaxation
- par usure dans la concavité
- par distension dans la convexité

Genu valgum





flessum

Aggravation des lésions FP par le flessum



Aggravation usure dans la concavité

Distension dans la convexité

Rupture du LCA

Conclusion

- **Cartilage est un tissu unique:**
 - Chondrocytes actifs, assurant l'équilibre mais quiescent sans replication
 - La MEC avec un turn over très lent, lui donnant ses propriétés mécaniques majeures
- **Avec l'âge, dégradation cellulaire et donc de la MEC : lit de l'arthrose**
- **Développement de l'arthrose si facteurs de risque ou facteurs favorisants**

Bibliographie

1- Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis : epidemiology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006 ;20 :3-25

2- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis Rheum 1998;41:1343-55.

3- J. Tebib Physiopathologie de l'arthrose , la gonarthrose P. Chambat et M Bonnin Sauramps Ed.

4- X. Chevalier, P. Richette . Cartilage articulaire normal : anatomie, physiologie, métabolisme, vieillissement. EMC Appareil locomoteur [14-003-A-10]