

Langage médical

A. Courties (1) ; A. Do (1) ; S. Leite (1) ; S. Senay (1) ; A. Pigenet (1); M. Belle (2) ; G. Nourissat (3) ; A. Sautet (4) A. Chedotal (2); U. Maskos (5) ; F. Berenbaum (1) ; J. Sellam (1)

(1) Service de Rhumatologie, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 75012, Sorbonne Université, Centre de Recherche Saint-Antoine, INSERM UMR_S 938, Paris, France

(2) Institut de la Vision, INSERM , Paris

(3) Orthopédie, Clinique Maussins-Nollet, Paris;

(4) Chirurgie orthopédique, Hôpital Saint-Antoine, Paris;

(5) Unité de neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, CNRS UMR 3571, Institut Pasteur, Paris

Au-delà de son rôle dans le système nerveux autonome, l'acétylcholine (Ach), principal neuromédiateur parasympathique, possède des propriétés anti-inflammatoires *via* l'activation du récepteur à l'acétylcholine nicotinique alpha-7 (Chrna7) exprimée par des cellules non neuronales. On sait très peu de choses sur la production et le rôle de l'Ach dans les articulations en général et dans l'arthrose en particulier.

L'objectif de cette étude est de déterminer 1) la présence de fibres cholinergiques neuronales dans les tissus articulaires humains et murins 2) si les chondrocytes et les ostéoblastes ont la capacité de produire de l'Ach (production non neuronale) 3) l'expression et le rôle biologique du Chrna7 dans l'activation des chondrocytes et des ostéoblastes 4) et l'implication *in vivo* de Chrna7 à l'aide d'un modèle d'arthrose de déstabilisation du ménisque interne (DMM).

Grâce à une technique récente d'immunofluorescence en 3 Dimensions permettant après transparence, l'immunomarquage d'un tissu entier, nous avons mis en évidence la présence de fibres nerveuses exprimant la choline acétyltransférase (marqueur de fibre cholinergique) dans l'os sous chondral humain arthrosique (n=3).

Des cultures primaires de chondrocytes humains arthrosiques ont été obtenues à partir de cartilage humain provenant de patients atteints d'arthrose subissant une arthroplastie du genou. De même des cultures primaires d'ostéoblastes et de chondrocytes murins ont été obtenues à partir de calvaria et de cartilage de genoux et de têtes fémorales respectivement, de souris C57Bl6 âgées de 6 jours. Les chondrocytes humains et murins ainsi que les ostéoblastes murins expriment l'ensemble des acteurs responsable de la synthèse et du métabolisme de l'Ach ainsi que de nombreux récepteurs nicotiques dont le récepteur Chrna7 en ARNm. L'expression du Chrna7 a été confirmée par l'utilisation d'un antagoniste marqué sur des chondrocytes humains et murins en culture.

Afin d'étudier le rôle des récepteurs nicotiques et notamment du Chrna7 dans l'activation cellulaire, des chondrocytes et ostéoblastes murins WT et KO pour le Chrna7 (Chrna7^{-/-}) ont été stimulés par de l'interleukine 1 beta (IL1 β) avec ou sans prétraitement par nicotine à 1; 10 ou 100 μ M pendant 24 heures. La stimulation par IL1 β entraîne une augmentation significative de la production d'IL6 et de métalloprotéases (MMPs) par les chondrocytes WT et Chrna7^{-/-}. La stimulation des récepteurs nicotiques par la nicotine limite cette activation chondrocytaire induite par l'IL1 β avec une diminution de 62% et de 64% de la production d'IL6 et MMP3 par la nicotine 10 μ M (n = 6; p < 0,05) sur les chondrocytes WT. A l'inverse, la nicotine n'a eu aucun effet sur les chondrocytes Chrna7^{-/-} (n = 5), suggérant un rôle prédominant de ce récepteur dans l'activation chondrocytaire.

De même, l'activation des récepteurs nicotiques a permis une diminution significative de la production d'IL6 et de MMPs induite par l'IL1 β sur les ostéoblastes (n=5, p < 0,05) mais il n'existe pas de différence entre les WT et les Chrna7^{-/-}. L'effet semble donc passer par d'autres récepteurs pour les ostéoblastes. Enfin, nous avons confirmé le rôle du Chrna7 *in vivo* puisqu'après DMM, les souris Chrna7^{-/-} ont plus de lésions arthrosiques que leurs homologues WT avec un score moyen \pm SD OARSI de 8.9 \pm 0.82 chez les Chrna7^{-/-} *versus* 6.1 \pm 0.6 chez les WT, p < 0.05.

Il existe une innervation cholinergique et un système cholinergique non neuronal au sein des tissus articulaires. L'activation des récepteurs à l'acétylcholine nicotiques présente des propriétés anti-inflammatoires et anti-cataboliques sur l'os et le cartilage qui est médié par le récepteur nicotinique alpha 7 pour le cartilage. Cette étude démontre pour la première fois que l'activation du système cholinergique pourrait constituer un nouveau moyen de traiter l'arthrose.