

Etude des produits avancés de glycation et implication de la glyoxalase-1 dans l'arthrose liée au vieillissement: une approche phénotypique de la physiopathologie de l'arthrose.

Sabine TRELLU (1), Alice COURTIES (1), Stéphane JAISSON (2), Bertrand FRIGUET (3), Xavier HOUARD (4), François-Paul EKHIRCH (5), Claire JACQUES (4), Francis BERENBAUM (1), Jérémie SELLAM (1)

1. UPMC Univ Paris 06, Inserm UMRS_938, Service de Rhumatologie, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France
2. Université de Reims Champagne-Ardenne, UMR CNRS 7369, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Reims, France
3. UPMC Univ Paris 06, UMR 8256, Adaptation Biologique et Vieillessement-IBPS, Paris, France
4. UPMC Univ Paris 06, Inserm UMRS_938, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France
5. Groupe Maussins, Clinique des Maussins-Ramsay, Général de Santé, Paris, France

Introduction: En 2017, nous séparons les arthroses en fonction de phénotypes définis par les facteurs de risque principaux d'arthrose: arthrose post-traumatique, arthrose métabolique, et arthrose liée au vieillissement.

Avec l'âge, apparaît un état d'inflammation chronique de bas grade, appelé par certains 'inflammaging' qui pourrait être impliquée dans l'arthrose liée au vieillissement.

Les produits avancés de glycation (AGEs) issus de la réaction non enzymatique entre un sucre et une protéine sont générés au cours du vieillissement tissulaire. Ces AGEs sont connus pour modifier les propriétés biomécaniques du cartilage et induire l'acquisition par les chondrocytes d'un phénotype pro-inflammatoire et pro-dégradatif. La glyoxalase-1 (Glo-1) est la principale enzyme participant à l'élimination des précurseurs des AGEs, particulièrement de la carboxyméthyllysine (CML).

Objectifs : 1) quantifier la CML dans des cartilages arthrosiques humains 2) étudier la régulation de Glo-1 dans les chondrocytes articulaires murins et le cartilage articulaire arthrosique humain suite à un stress inflammatoire.

Méthodes et Résultats : Ex vivo, des explants de cartilage de patients opérés d'une prothèse de genou ont été utilisés. La carboxyméthyllysine (CML), mesurée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, augmente dans le cartilage des patients arthrosiques avec l'âge des patients (coefficient de corrélation CML/âge: $r=0,78$. $p<0,01$). Parallèlement à cette augmentation de la CML, l'expression protéique de Glo-1 reste stable, mais l'activité enzymatique de Glo-1 (mesurée par l'absorbance à 240nm à 10 min du produit de réaction de Glo-1) augmente dans le cartilage des patients arthrosiques avec l'âge des patients (coefficient de corrélation

activité/âge : $r=0,45$. $p<0,05$). Cependant, cette corrélation est perdue et l'activité enzymatique de Glo-1 diminue dans les explants de cartilage stimulés par IL-1 β , avec l'âge des patients ($r=-0,1$. $p= 0,37$).

In vitro, dans des cultures primaires de chondrocytes murins (issus de C57B6), nous avons observé à 72h une diminution dose-dépendante de l'ARNm ($\times 0,67$. $p<0,05$), de la quantité protéique ($\times 0,56$. $p<0,05$) et de l'activité enzymatique de Glo-1 ($\times 0,7$. $p<0,05$) en présence d'IL-1 β (10 ng/mL) (n=5). En inhibant le stress oxydant par L-NAME (inhibiteur de la NO synthase) ou MitoTEMPO (inhibiteur des ROS mitochondriaux), l'expression en ARNm, en protéine et l'activité enzymatique de Glo-1 sont restaurées en présence d'IL-1 β (n=5).

Conclusion: Dans le cartilage arthrosique humain, en situation inflammatoire, le mécanisme adaptatif d'augmentation de Glo-1 pour limiter la synthèse d'AGE (CML) est perdu avec le vieillissement et l'inflammation de bas grade. In vitro, le stress inflammatoire par IL-1 β , diminue l'expression de Glo-1 via le stress oxydant.