



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double 161283

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTÉ DE MEDECINE DE NANCY
N° 153



THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Emmanuel MEULEY

Le 26 Novembre 2002

**Influence du surmenage articulaire lors d'un modèle d'arthrose
expérimentale chez le rat**

Examineurs de la Thèse

M. MAINARD Didier	Professeur		Président
M. NETTER Patrick	Professeur	}	
M. GILLET Pierre	Professeur	}	Juges
M. GALOIS Laurent	Docteur	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 216124 2



THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Emmanuel MEULEY

Le 26 Novembre 2002

**Influence du surmenage articulaire lors d'un modèle d'arthrose
expérimentale chez le rat**

Examineurs de la Thèse

M. MAINARD Didier	Professeur		Président
M. NETTER Patrick	Professeur	}	
M. GILLET Pierre	Professeur	}	Juges
M. GALOIS Laurent	Docteur	}	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU – Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS

Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Picrre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Didier Mainard

Professeur de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

Merci de nous avoir fait confiance, et de nous avoir soutenus durant la préparation de ce travail.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre estime.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Patrick Netter

Professeur de Pharmacologie Fondamentale

Professeur de Pharmacologie Clinique

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Merci de nous avoir accueilli dans votre service
pour effectuer notre travail.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre Gillet

Professeur de Pharmacologie Fondamentale

Professeur de Pharmacologie Clinique

Merci de nous avoir encadré pour notre travail

Votre disponibilité et vos conseils nous ont été
précieux.

Veillez trouver ici le témoignage de notre estime

A notre maître et Juge

Monsieur le Docteur Laurent Galois

Chirurgien Orthopédiste et traumatologue

Merci de ton soutien et de tes encouragements.

Ton aide au cours de ce travail fut précieuse, ainsi que lors de nos activités cliniques.

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance.

A Ma Femme et mon Fils

Pour leur soutien et leurs encouragements durant la rédaction de ce travail.

Qu'ils trouvent ici la marque de mon amour.

A Mes Parents

Pour m'avoir soutenu durant ces longues études.

Qu'ils trouvent dans ce travail mes remerciements et ma reconnaissance.

A Mes Amis

Pour m'avoir soutenu, entouré et supporté pendant ces longues études.

A Mes Collègues du laboratoire

Christelle

Laurent

Stéphanie

Et les autres

Pour m'avoir aidé et encouragé tout au long de ce travail

Qu'il trouvent dans ce travail la marque de ma reconnaissance.

A nos Maîtres de Stage

Mr le Professeur BOUTROY
Mr le Docteur MANINNI
Mr le Professeur BOISSEL
Mr le Professeur FIEVE
Mr le Professeur SCHMITT D
Mr le Professeur DELAGOUTTE
Mr le Docteur BLANQUART
Mr le Professeur DAUTEL
Mr le Professeur LASCOMBES

Qu'ils trouvent dans ce travail ma reconnaissance
pour la formation reçue durant mon cursus d'interne.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	16
2	ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	19
2.1	LA MALADIE ARTHROSIQUE.....	20
2.1.1	Définition.....	20
2.1.2	Epidémiologie.....	21
2.1.3	Etiologies.....	22
2.1.4	Physiopathologie.....	22
2.2	STRUCTURE DU CARTILAGE.....	27
2.2.1	Couche superficielle ou tangentielle.....	29
2.2.2	Couche transitionnelle ou intermédiaire.....	30
2.2.3	Couche profonde, radiée.....	30
2.2.4	Variations suivant la profondeur et la charge.....	32
2.2.5	Couche calcifiée.....	33
2.2.6	Assise osseuse sous-chondrale.....	34
2.3	LES MODELES EXPERIMENTAUX D'ARTHROSE.....	35
2.4	EXERCICE ET CARTILAGE.....	37
3	ETUDE EXPERIMENTALE : MATERIEL ET METHODES.....	40
3.1	ANIMAUX.....	41
3.2	SECTION DU LIGAMENT CROISE ANTERIEUR.....	41
3.3	REALISATION D'UN EFFORT CALIBRE.....	42
3.4	ETUDE DE L'ANABOLISME DU CARTILAGE ROTULIEN.....	43
3.5	HISTOLOGIE.....	43
3.5.1	Coloration au bleu de Toluidine (BT).....	44
3.5.2	Hématoxyline Eosine Safran (HES).....	44
3.5.3	Rouge Sirius (RS):.....	44
3.5.4	Evaluation des lésions:.....	45
4	RESULTATS.....	52
4.1	DONNEES CLINIQUES.....	53
4.2	EVOLUTION PONDERALE A J15.....	53
4.3	EVOLUTION PONDERALE A J30.....	54
4.4	ANABOLISME DU CARTILAGE ROTULIEN.....	55
4.5	HISTOLOGIE.....	56
4.5.1	Lésions histologiques à J 15.....	56
4.5.2	Lésions histologiques à J 30.....	59
5	DISCUSSION.....	64
5.1	INFLUENCE DE L'EVOLUTION PONDERALE.....	65
5.2	SURMENAGE ET ANABOLISME DU CARTILAGE.....	67
5.3	SEVERITE DES LESIONS ARTICULAIRES.....	68
6	CONCLUSIONS.....	71
7	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	73
8	ANNEXE I (SCORE DE MANKIN).....	88

1

Introduction

Les modèles expérimentaux d'arthrose visent à reproduire les lésions initiales de cette maladie, le plus physiologiquement possible, afin d'en mieux cerner la pathogénie et d'évaluer la pertinence de certaines cibles pharmacologiques. Parmi les nombreux modèles développés ces dernières décennies, celui d'arthrose par section du ligament croisé antérieur a été caractérisé initialement chez le chien [1-3], permettant l'apparition de lésions dégénératives du cartilage de type arthrosique dans un délai d'environ 90 jours.

Ce modèle a été développé par la suite chez de plus petits animaux, afin de faciliter certaines contingences éthiques (anthropomorphisme), pharmacologiques (posologie des médicaments administrés) et pécuniaires (taille, coût et stabulation des animaux). La durée de vie relativement courte des petits rongeurs permet, en outre, d'obtenir un délai d'apparition de plus bref des lésions arthrosiques : c'est le cas chez le lapin [4-7] (60 jours) et la souris (30 jours).

L'effet délétère de la section du ligament croisé antérieur sur le cartilage fémoro-tibial a été récemment démontré [8, 17] chez le rat: il existe notamment une dégradation progressive du collagène de type II du cartilage, une synovite initiale non négligeable et l'apparition des lésions dégénératives après 2 semaines. Il s'agit d'un modèle proche des conditions physiopathologiques observées en clinique, par opposition aux modèles «biochimiques», tels que ceux induits par le Mono Iodo Acétate [9-11] ou par voie enzymatique par injection intra articulaire de papaïne [12-14] voire de collagénase bactérienne [15, 16] notamment.

En clinique, l'influence de l'activité physique sur l'évolution d'une arthrose reste controversée : un surmenage articulaire intense est délétère [18-20] tout comme l'immobilisation prolongée [21-24] que ce soit sur un genou sain, arthrosique, avec ou sans lésion méniscale ou ligamentaire. En revanche, une activité physique modérée semble bénéfique pour prévenir l'installation ou l'aggravation de l'arthrose. Une étude clinique récente [26] confirme cette tendance chondroprotectrice de l'activité physique. Par ailleurs, l'activité physique dans les cas d'arthrose avérée [27] permettrait d'en diminuer le retentissement clinique.

Les données expérimentales confirment l'influence de l'activité physique sur le métabolisme du cartilage : ainsi certains auteurs ont montré [25] chez le chien une augmentation de la synthèse des

prostaglandines chondrocytaires et une augmentation de l'épaisseur du cartilage après une activité modérée.

Cependant, les conséquences de l'activité physique n'ont pas encore, à notre connaissance, été étudiées sur ce modèle d'arthrose expérimentale par section du ligament croisé antérieur. Seule une étude, soulignant le rôle délétère d'une activité physique intense chez le rat, après ménisectomie interne partielle [28] a été récemment publiée.

Dans ce travail, nous avons étudié l'influence d'une activité physique calibrée (course sur tapis roulant) sur le développement d'une arthrose expérimentale induite par section du ligament croisé antérieur chez le rat. Nous nous sommes plus particulièrement attachés à déterminer un seuil d'activité au delà ou à partir duquel l'arthrose se développe de manière plus évidente.

2

Etude

Bibliographique



2.1 La maladie arthrosique

2.1.1 Définition

Les premières descriptions de l'arthrose remontent au XVIIIème siècle : Hunter décrit l'arthrite sèche de la hanche [29] et Heberden les nodosités des articulations inter-phalangiennes distales qui portent son nom [30]. Au XIXe siècle, Cruveilhier en fait une description anatomique [31] en parlant d' « usure du cartilage », introduisant l'idée d'abrasion passive qui sera longtemps dominante. Broca ajoute à cette destruction la notion de prolifération ostéophytique. Les premières synthèses anatomo-cliniques sont dues à Adams de Londres qui fait une description clinique étiologique et évolutive de la coxarthrose [32] puis à Charcot à Paris [33].

L'heure est alors à la séparation de l'arthrose de la goutte, de l'arthrite tuberculeuse et de la polyarthrite rhumatoïde [34] et aux premières approches physiopathologiques, essentiellement mécaniques, qui insistent sur le surmenage supra-physiologique d'un cartilage vieillissant qui tend à perdre son élasticité [35]. Ainsi se trouve introduite la notion d'âge, si évidemment corrélée à l'arthrose, confirmée depuis par de grandes séries autopsiques.

Mais un phénomène va compliquer l'interprétation de ces séries anatomiques : la plupart des articulations montrent précocement des lésions érosives du cartilage peu évolutives, cliniquement silencieuses dont la fréquence et la précocité contrastent avec le caractère plus tardif et hétérogène des altérations arthrosiques vraies, bien que la lésion élémentaire initiale soit identique. La distinction définitive entre les lésions du « cartilage vieillissant » et celles du cartilage arthrosique ne remonte qu'à une vingtaine d'années .

Une réunion de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et de l' "American Academy of Orthopaedic Surgeons" a proposé en 1994 une définition qui englobe les principales facettes de la maladie : *L'arthrose est 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 développement, métaboliques et traumatiques. L'arthrose affecte tous les tissus de l'articulation diarthrodiale et se manifeste par des modifications morphologiques, biochimiques, moléculaires et biomécaniques des cellules cartilagineuses conduisant à un ramollissement, une fissuration, une ulcération et une perte du cartilage articulaire, une sclérose et de géodes sous-chondrales avec production d'ostéophytes.*

Quand elle devient symptomatique, l'arthrose entraîne douleur et raideur articulaires, un éventuel épanchement articulaire avec des degrés variables d'inflammation locale. »

On considère actuellement que l'arthrose n'est pas une maladie univoque mais un groupe d'affections dégénératives à traduction articulaires. Elle n'est donc pas une maladie mais un syndrome ou encore l'aboutissement ultime de diverses maladies affectant l'articulation. Cette complexité nosologique se double d'une grande diversité évolutive : selon leur localisation, toutes les arthroses n'ont ni la même fréquence, ni la même évolution, autrement dit elles n'ont pas la même gravité et ne nécessitent pas la même attitude pratique. L'histoire naturelle de la maladie arthrosique reste mal connue. Elle peut dans certains cas induire un handicap majeur chez les sujets âgés, notamment dans ses localisations à la hanche et au genou.

2.1.2 Epidémiologie

L'arthrose, la plus fréquente des affections rhumatologiques, est répandue de façon universelle dans les populations âgées. Sa prévalence générale relevée par des dépistages radiologiques systématiques est de 52 % des adultes pour une seule localisation. Dans les tranches d'âge les plus élevées, cette prévalence atteint 85 %. L'homme est aussi souvent affecté que la femme jusqu'à la cinquantaine. Au-delà (c'est-à-dire après l'âge de la ménopause) la fréquence augmente beaucoup plus chez la femme. Cette prévalence varie selon les articulations : à 65-75 ans chez les femmes, l'arthrose du rachis lombaire est présente dans 64 % des cas, celle de la main (interphalangiennes distales) dans 75 %, celle du genou dans 35 %, celle de la hanche 10 % [36].

Des variations mondiales sont notées : l'arthrose des genoux est plus fréquente chez les afro-américaines [37] ou chez les Jamaïcaines [38] que chez les caucasiennes, alors que la coxarthrose est plus rare en Jamaïque [38], en Afrique du Sud, au Nigeria ou au Libéria qu'en Europe [39]. Les Indiens Pimas ou "Pieds Noirs" ont des prévalences de coxarthrose intermédiaires alors que les Chinois de Hong-Kong ont les taux les plus bas (1 % après 55 ans) bien que la fréquence de l'arthrose des doigts y soit comparable à celle observée en Europe [40].

D'un point de vue clinique, l'arthrose est la seconde cause d'invalidité après les maladies cardiovasculaires et affecte environ 10 % de la population de plus de 60 ans. La corrélation entre arthrose radiologique et arthrose clinique est faible pour les mains et la colonne vertébrale. Elle est plus forte pour les grosses articulations portantes (hanche et genou) [41]. Cette mauvaise corrélation

anatomo-clinique est illustrée par l'enquête *National health and nutrition examination survey* (NHNES) I américaine dans laquelle 40 % des malades ayant une arthrose modérée radiologique sont symptomatiques pour 60 % de ceux ayant une arthrose avancée [42].

2.1.3 Etiologies

Les étiologies possibles de l'arthrose sont variées et controversées. On peut cependant les rassembler en deux grands groupes : [43]

Les arthroses « mécaniques » où un cartilage, normal au départ, supporte des pressions trop importantes. C'est le cas des dysplasies (dysplasies cotyloïdiennes), des instabilités (rupture du LCA, hyperlaxité), des surcharges (pondérales ou fonctionnelles par surmenage sportif ou professionnel comme la rhizarthrose), des incongruences articulaires (ménisectomie, maladie de Legg-Perthes-Calvé, fracture intra-articulaire, cals vicieux de fractures diaphysaires). Ces arthroses sont le plus souvent dites « secondaires ».

Les arthroses « structurales », atteignent une articulation mécaniquement normale, mais la structure anormale du cartilage le rend plus fragile aux contraintes biomécaniques. Les causes de cette fragilisation peuvent être intra-cartilagineuses (chondrocalcinose, ochronose, traumatisme direct ou contusion du cartilage), procéder d'une anomalie de l'os sous-chondral (ostéonécrose épiphysaire, maladie de Paget, hyperparathyroïdie), voire d'une participation synoviale (secretion de cytokines pro-inflammatoires ou de collagénases). Ce groupe est plus hétérogène et moins connu que le précédent. Ces arthroses sont volontiers dites « primitives ».

2.1.4 Physiopathologie

La physiopathologie de l'arthrose reste encore controversée. Elle oppose les conceptions « mécanicistes », limitées, aux conceptions « cellulaires », encore imparfaitement connues. Cependant, la théorie cellulaire semble liée à la théorie mécaniciste, car les modifications de conditions locales sur un cartilage sain entraînent des modifications cellulaires via des mécanismes de mécano-transduction chondrocytaires. Il se produit alors un déséquilibre entre synthèse et dégradation des constituants matriciels. De multiples facteurs sont impliqués, tels que les cytokines, les facteurs de croissance, les radicaux libres et les prostaglandines, qui contribuent à la régulation du métabolisme chondrocytaire [44].

2.1.4.1 Le Cartilage

Le cartilage articulaire hyalin est un tissu très différencié d'une épaisseur de quelques millimètres d'épaisseur, dépourvu de structure vasculo-nerveuse. En effet, à l'âge adulte, sa fonction est d'assurer la congruence articulaire avec le minimum de force de frottement et de supporter les variations barométriques variables contingentes des changements de posture. Le dysfonctionnement de cette cellule, associé à différentes actions délétères directes sur le cartilage, occasionne des lésions rapidement irréversibles qui conduisent au cartilage arthrosique.

2.1.4.2 Composition et évolution du cartilage vers le processus arthrosique.

Le cartilage est formé d'une matrice glucido-protidique formée d'un treillis associant collagènes et protéoglycanes emprisonnant des molécules d'eau dont la masse correspond à environ 70% du poids. Les chondrocytes sont enchâssés dans cette matrice qu'ils ont constituée pendant l'embryogenèse et les premières années de la vie, et avec laquelle ils gardent des interactions cellules-matrice par le biais de plusieurs type de récepteurs (Fig 1 Organisation du cartilage hyalin).

2.1.4.3 Les collagènes

Le collagène majoritaire du cartilage est le collagène de type II. Il est synthétisé par les chondrocytes sous forme de procollagène II qui est formé d'une triple hélice de trois chaînes identiques α d'environ 300 nm. Les extrémités C et N terminales sont globulaires et assurent l'association fibrillaire de plusieurs centaines de molécules de procollagène dans la matrice.

Une fois l'organisation en fibres terminée, les parties N et C terminales sont clivées par des protéases et un pontage réalisé entre chaque microfibrille appelé alors tropocollagène II par le biais de liaisons au niveau C ou N terminales (cross link).

La fibre collagène ainsi constituée va pouvoir s'associer aux autres structures du cartilage par le biais de nombreuses protéines, dont des collagènes spécialisés aux caractéristiques biochimiques permettant ce conditionnement. Ce sont les FACIT collagènes (Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple Helices) dont le plus connu est le collagène IX, qui se fixe sur sa partie non fibrillaire à une chaîne poly-saccharidique et qui positionne à la surface des fibres collagène II.

Les collagènes apportent la structure au cartilage ainsi que la solidité. Enfin, leur synthèse n'est réalisée que pendant le premières années de la vie (cartilage de croissance) et on admet que le

chondrocyte adulte n'en produit plus (ou peu en condition physiologique). Ainsi, la perte d'une molécule ne sera pas remplacée ou du moins pas par du collagène de type II. [45]

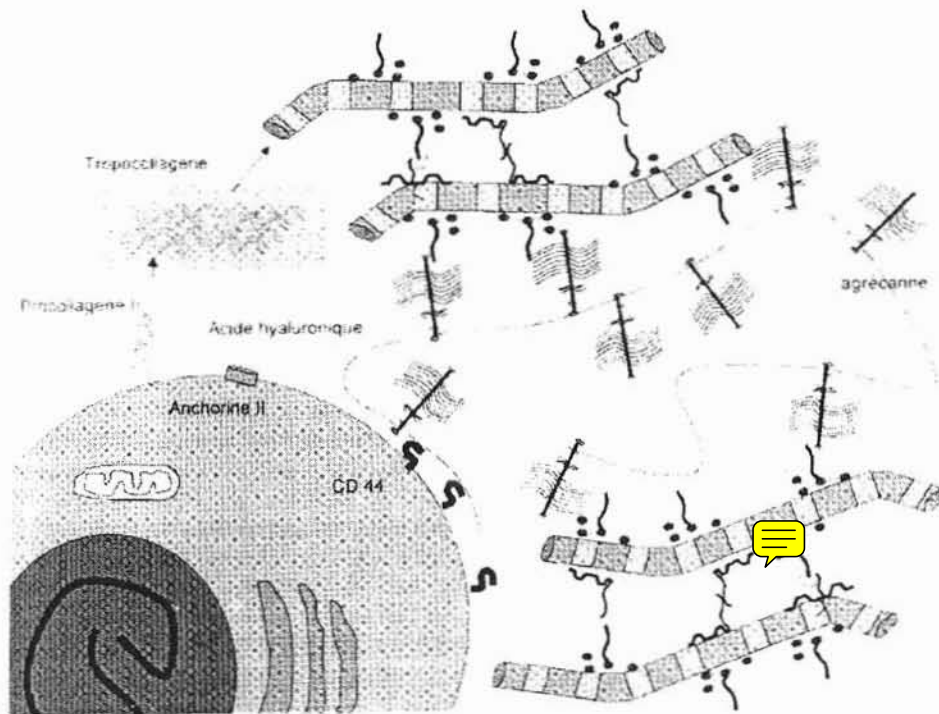


Figure 1. Organisation du cartilage hyalin

L'organisation est centrée par l'activité du chondrocyte adulte, enchâssé dans la matrice qu'il a constituée pendant les premières années de la vie : la production du collagène II est ici schématisée par la synthèse de fibres de procollagène qui s'organise dans la matrice sous forme de tropocollagène. Les fibres de collagène résultantes sont organisées dans la matrice par le biais de connexion protéique encore mal connue mais qui dépend des FACIT protéines comme le collagène IX ou la fibronectine.

L'organisation spatiale du collagène apporte la structure au cartilage. Les protéoglycanes sont aussi synthétisés par le chondrocyte et s'organisent dans la matrice en se liant à une chaîne d'acide hyaluronique, elle-même compressée entre les fibres de collagènes. La structure hydrophile des protéoglycanes assure les capacités d'amortissement et de congruence du cartilage adulte (voir

texte). Toutes ces structures gardent un contact étroit avec le chondrocyte par le biais de récepteur comme la décorine ou le CD44.

2.1.4.4 Les protéoglycanes

Ils sont formés d'une protéine axiale sur la chaîne de laquelle se branchent des polysaccharides par des liaisons osidiques ou aminées. Ces polysaccharides sont constitués de motifs disaccharidiques, dont la répétition et la possible sulfatation confèrent aux protéoglycanes ses particularités fonctionnelles [46].

En effet, ces imposantes molécules (plusieurs milliers de Kda) sont très fortement concentrées dans la matrice du cartilage, compressées à 20% de leur volume maximal entre le maillon des fibres de collagènes. Cette compression et le caractère fortement anionique des chaînes poly-saccharidiques permettent d'obtenir un pouvoir osmotique très important qui leur confèrent une élasticité unique de l'ordre de 100 à 200 atmosphères par millisecondes à la mise en station debout.

Ces macromolécules vont remplir une fonction d'amortissement dans le cartilage, au prorata des molécules d'eau qu'elles peuvent très rapidement emprisonner ou relarguer. Il existe plusieurs catégories de protéoglycanes. La plus importante, l'agrécan est constituée par la répétition de chaînes oligosaccharidiques associées à deux types de glycosaminoglycanes : le chondroïtine sulfate (polymère de 200 à 250 unités disaccharidiques) et le Kératane sulfate (polymère de 20 à 40 unités disaccharidiques).

L'extrémité N terminale de la molécule est liée de manière non covalente à l'acide hyaluronique par une séquence spécifique (associée à une molécule de liaison) tandis que l'extrémité C terminale présente des séquences qui permettent à la molécule d'interagir avec des facteurs de croissance comme l'EGF, ou certaines protéines du complément. (Figure 2).

Au total, les agrécans apparaissent branchées sur de très longues chaînes d'acide hyaluronique. En plus de leur rôle « d'éponge amortissante », les agrécans pourraient représenter un réservoir à médiateurs en bloquant sur leur extrémités C terminales les facteurs de croissance ou des cytokines, et en les libérant à proximité du chondrocyte.

Enfin, l'agrécan subit pendant son existence un certain nombre de modifications, au rang desquelles le clivage du domaine C terminal où le raccourcissement des chaînes de

glycosaminoglycanes apparaissent comme un phénomène de sénescence, ou la résultante de l'action d'agrécases produites dans certaines conditions pathologiques.

Ces modifications structurales ont pour conséquence la perte partielle du pouvoir d'amortisseur et des capacités de rétention de médiateurs de cette structure. Les autres protéoglycanes sont de bien plus petite taille et participent comme la décorine ou la fibromoduline à l'organisation spatiale des fibres de collagène au voisinage des chondrocytes. Rappelons ici le collagène de type IX qui répond à la définition de protéoglycane par le fait de la présence d'une chaîne de glycosaminoglycane branchée sur la structure protéique.

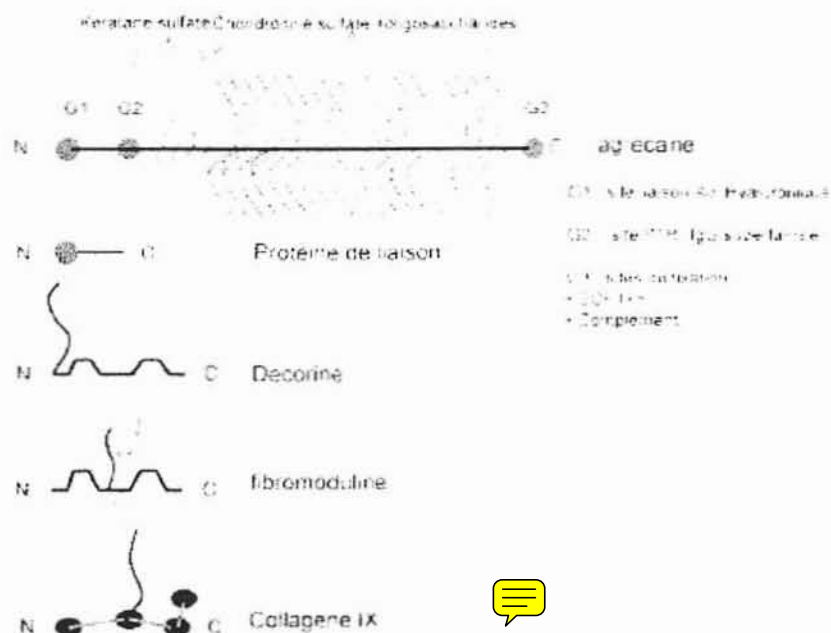


Figure 2. Les protéoglycanes

Les protéoglycanes sont des glycoprotéines retrouvées dans les tissus fibro-élastiques. Dans le cartilage, le plus spécifique est l'agrécane qui se caractérise comme une chaîne polypeptidique branchée par des glycosaminoglycanes. La forte hydrophilie permet à ces molécules d'assurer leur rôle d'amortissement des contraintes barométriques. Les domaines C1, C2 et C3 ont un rôle dans la liaison de la molécule à l'acide hyaluronique ou avec des facteurs de croissance. D'autres protéoglycanes sont décrits dans la matrice. Leur rôle de jonction entre les fibres collagènes (décorine, fibromoduline, collagène IX) et le chondrocyte est certainement essentiel dans l'homéostasie du cartilage (voir texte).

2.2 Structure du cartilage.

Le cartilage articulaire est un tissu conjonctif d'apparence élémentaire. Il ne comporte ni vaisseau artériel, veineux, ou lymphatique, ni fibre ou terminaison nerveuse. Il ne communique avec le reste de l'organisme que par sa surface ouverte sur la cavité synoviale. Il est cependant très complexe dans sa structure interne qui lui permet de faire face à des contraintes fonctionnelles considérables. Ainsi, les observations structurales et ultrastructurales permettent de décrire quatre couches dans le cartilage articulaire. De la surface à l'os sous-jacent, on distingue une couche superficielle (ou tangentielle, les fibres collagènes y étant parallèles à la surface), une couche transitionnelle, une couche profonde ou radiée (à fibres verticales) et une couche calcifiée. Les trois premières forment le cartilage hyalin.

L'organisation des cellules et de la matrice varie suivant les couches.

Couche superficielle : cellules petites, fusiformes, isolées ; les colorations des protéoglycanes sont très faibles. Les fibres sont fines et parallèles à la surface.

Couche transitionnelle : cellules plus grosses et plus rondes, généralement isolées. Les colorants des protéoglycanes sont davantage retenus. Fibres à disposition irrégulière, représentant probablement des arcades dans des directions multiples.

Couche radiée : cellules plus volumineuses, ovoïdes, à grand axe vertical, souvent en groupe de 2 à 4, parfois verticaux, dans la partie profonde de la couche. Les colorations des protéoglycanes sont intenses. Fibres épaisses, à disposition surtout verticale.

Couche calcifiée : cellules paraissant dégénérées avec les techniques usuelles. Elles apparaissent intactes si l'on emploie des techniques moins agressives. Très nombreux amas calciques. Fibres verticales.

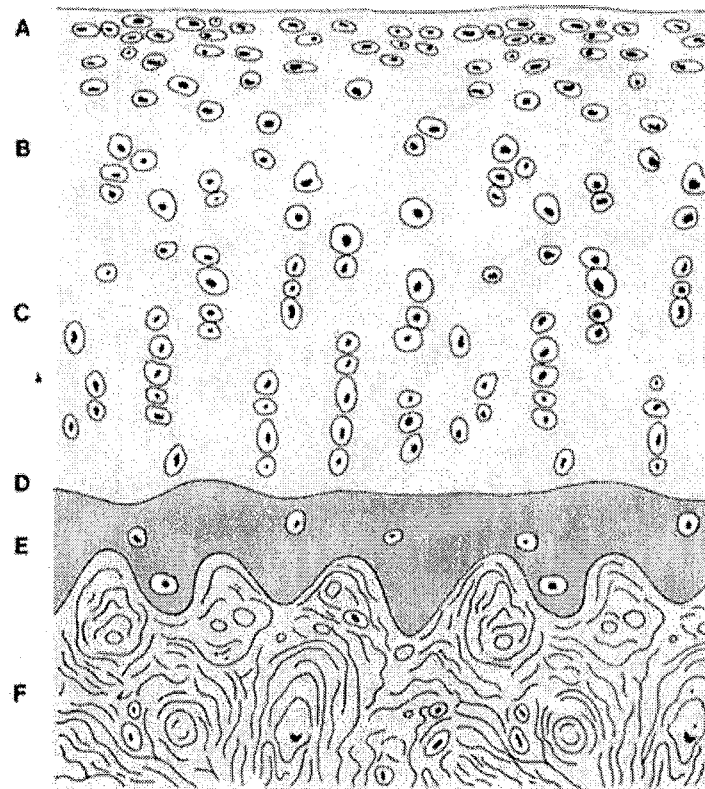


Figure 3. Organisation cellulaire du cartilage articulaire.

- A. Couche superficielle à cellules aplaties.
- B. Couche transitionnelle à cellules rondes.
- C. Couche radiée aux cellules souvent groupées.
- D. Front de calcification.
- E. Couche calcifiée.
- F. Os sous-jacent.

On distingue autour des cellules plusieurs zones : la zone péri-cellulaire au contact des chondrocytes et aux fibres très fines, la zone territoriale aux fibres serrées entourant une ou plusieurs cellules, la zone interterritoriale à distance des cellules. Ces deux dernières zones ne sont bien individualisées que dans les couches transitionnelle et radiée. Leur importance respective est un peu variable suivant les colorants employés.

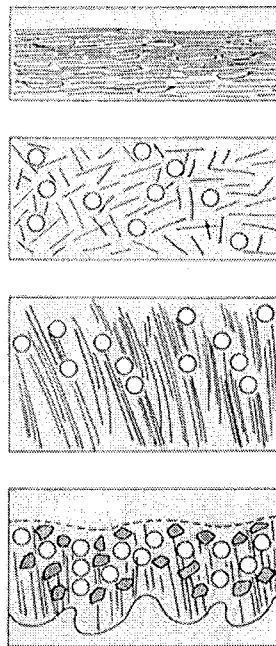


Figure 4. Schéma de l'organisation ultrastructurale du cartilage articulaire. De haut en bas : couche superficielle aux fibres fines et horizontales ; couche transitionnelle aux fibres obliques ; couche profonde aux fibres épaisses et verticales ; couche calcifiée aux fibres séparées par des amas calcifiés.

2.2.1 Couche superficielle ou tangentielle

Elle est mince (3 % de l'épaisseur du cartilage hyalin) [47]. Les cellules y sont isolées les unes des autres, aplaties, ovalaires, à grand axe horizontal sur les coupes verticales, mais arrondies, discoïdes sur des coupes horizontales, de sorte que leur volume est voisin de celui des cellules des couches plus profondes [47]. Ergastoplasme et appareil de Golgi y sont bien représentés, mais elles contiennent peu de glycogène et de filaments. Elles n'ont de prolongements cellulaires que sur leur face inférieure, profonde. Les cellules les plus superficielles sont toujours séparées de la surface libre par une fine couche de fibres horizontales.

Dans la matrice, les fibres collagènes sont fines (environ 30 nm de diamètre) serrées en faisceaux parallèles entre eux et à la surface, laissant peu de place à la substance interfibrillaire. Dans un plan parallèle à la surface, la majorité de ces fibres est orientée comme les mouvements articulaires prédominants. Le collagène y est de type II, avec les collagènes « mineurs » qui lui sont associés (IX et XI). Les grandes protéoglycanes (ou agrécanes) y sont en proportion modeste comme

l'indique la faiblesse de leurs colorations spécifiques. Les petites protéoglycanes (décorine, biglycanes, fibromoduline) et les glycoprotéines sont présentes.

2.2.2 Couche transitionnelle ou intermédiaire

Elle occupe à peu près 5 % de l'épaisseur du cartilage hyalin. Les chondrocytes y sont plus arrondis, portent des prolongements cellulaires sur tout leur pourtour. Ils montrent un ergastoplasme, un appareil de Golgi et des mitochondries bien développés. Ils sont isolés et sans communication visible entre eux. Dans la matrice intercellulaire, les fibres collagènes sont fines à proximité des cellules, plus épaisses à distance de celles-ci. Leur disposition paraît quelconque, toutefois un grand nombre d'entre elles ont une direction oblique par rapport à la surface du cartilage. La substance interfibrillaire prend franchement les colorations des protéoglycanes.

2.2.3 Couche profonde, radiée

C'est de loin la plus importante, occupant les neuf dixièmes de la hauteur du cartilage. Les chondrocytes y sont volumineux, arrondis, avec souvent un ergastoplasme abondant, un appareil de Golgi à plusieurs compartiments, des mitochondries nombreuses, des flaques de glycogène, tous signes d'un anabolisme actif, surtout dans la partie supérieure de cette couche. On y rencontre aussi des vésicules d'inclusion et des lysosomes. Les anticorps spécifiques y confirment la présence de collagène II et de protéoglycanes.

Certaines cellules sont groupées par deux, mais les images de mitose ne sont pas rencontrées. Un cilium simple aboutissant à un centriole est visible sur certains chondrocytes. Il pourrait jouer un rôle de récepteur mécano-sensoriel [48]. Dans la partie basse de cette couche, certains chondrocytes sont alignés en rangées verticales, « radiées », vestiges du moment où cette portion du cartilage articulaire participait à la croissance du noyau osseux. C'est dans la couche profonde qu'ont été retrouvées récemment des formations qui structurent la matrice, les chondrons [49]. Chaque cellule ou groupe de cellules, est entouré à faible distance par une sorte de panier de fibres. Dans le cas d'un groupe cellulaire, ce panier envoie des cloisons qui isolent plus ou moins chaque cellule.

Ce dispositif est souvent prolongé par une traînée fibreuse, parfois plus claire en son centre («cheminée »). Ce dernier conduit à décrire à la matrice 3 zones : la zone péricellulaire, immédiatement adjacente au chondrocyte, la zone territoriale qui intéresserait surtout le panier fibreux, et la zone interterritoriale à distance des chondrons. La zone péricellulaire contient un

matériel finement granuleux disposé le long de très minces fibres en réseau reliant la cellule au panier fibreux. Il paraît s'agir de protéoglycanes, organisées autour d'un réseau de collagène VI qui participe aussi à la constitution de la partie interne de la paroi du chondron. Mais celle-ci est formée en majorité de fibres striées de collagène II délimitant entre elles des « pores », plus larges vers l'intérieur (90 nm) que vers l'extérieur (30 nm) [50].

Des vésicules extracellulaires à simple paroi (vésicules matricielles) sont parfois vues dans la « cheminée » ou dans la zone territoriale à proximité du chondron. Peut-être s'agit-il de métabolites exportés. Cette structure en chondrons, qui avait été pressentie par certains auteurs, a pu être affirmée par Poole en utilisant des procédés d'homogénéisation fractionnée du tissu, suivis de filtrations successives qui permettent de recueillir et d'observer des chondrons intacts. Ces structures s'observent dans la couche radiée et dans la couche transitionnelle (chondrons unicellulaires).

La résistance de beaucoup de chondrons à ces procédés d'extraction par homogénéisation témoigne de leur résistance mécanique qui pourrait *in vivo* protéger les chondrocytes face aux forces de pression et de cisaillement subies par le cartilage. Les chondrons semblent être des structures anatomiques très significatives pour la physiologie et le métabolisme du cartilage.

A distance des chondrons, dans la zone interterritoriale, l'appareil fibreux est constitué en faisceaux de fibres de collagène II épaisses (50 à 150 nm) et striées, à disposition essentiellement verticale, surtout dans la partie profonde de cette couche. Le trajet de ces fibres pourrait présenter des particularités. En effet, étudiant sur des coupes en microscopie électronique la propagation d'une fente verticale dont on écarte les bords, Broom [51] observe des trajets irréguliers qui lui font proposer une disposition des fibres en faisceaux verticaux subissant de place en place, sur leur longueur, un décalage « en baïonnette ». Les fibres voisines contracteraient des liaisons à ce niveau. Ainsi serait réalisé un dispositif en mailles de filet décalées, qui participeraient à la fixation tissulaire des agrégats de protéoglycanes tout en gardant une certaine déformabilité au tissu.

2.2.4 Variations suivant la profondeur et la charge

Dans l'ensemble, le cartilage hyalin est un tissu pauci-cellulaire : 1800 chondrocytes par mm³ dans la partie moyenne de la couche radiée au condyle fémoral. L'expression du phénotype chondrocytaire est partiellement sous l'influence du milieu : débarrassées de leur matrice et mises en culture sur milieux semi-solides, les cellules prennent rapidement un aspect polygonal effilé, de type fibroblastique, et sécrètent beaucoup moins d'agrécanes, tout en se mettant à synthétiser du collagène I.

Alors que suspendues dans un milieu qui les empêche d'adhérer aux parois, ou cultivées en agarose ou alginate, elles conservent une forme arrondie et s'entourent d'une matrice au contenu typique du cartilage : agrécanes et collagène II.

Toutefois, si l'on prend soin de cultiver séparément les chondrocytes provenant de la couche superficielle et ceux de la couche profonde, on s'aperçoit que, même cultivés en suspension, des différences d'expression subsistent plusieurs semaines entre les cellules de ces deux sources [52]. Celles provenant de la couche profonde montrent une prolifération beaucoup plus rapide et s'entourent bien davantage d'une matrice typiquement chondroïde et de structures à type de chondrons que les chondrocytes d'origine superficielle.

L'expression du phénotype chondrocytaire est donc sous une double influence : d'une part, celle de la matrice environnante sécrétée par la cellule elle-même qui conditionne la forme de la cellule (agissant peut-être elle-même sur l'appareil micro-filamentaire intracellulaire [53]) ; d'autre part, des facteurs intrinsèques de différenciation mieux exprimés dans les chondrocytes de la couche profonde.

Des différences ont été observées entre les zones les plus chargées (zénith de la tête fémorale, sommets des condyles fémoraux) et les zones moins chargées (périphérie de la tête fémorale, trochlée fémorale).

Dans les zones les plus fortement sollicitées, la densité cellulaire est plus faible, très particulièrement dans la couche superficielle (où l'abondance des débris cellulaires suggère que les nécroses sont fréquentes) et le volume cellulaire moyen est augmenté avec accroissement des

dépôts de glycogène et des filaments intra-cytoplasmiques, témoignant probablement d'une activité synthétique accrue [54].

2.2.5 Couche calcifiée

Elle occupe 2 à 3 % de l'épaisseur du cartilage articulaire. Elle est caractérisée par la présence de calcifications d'hydroxyapatite dans des microvésicules à triple paroi (semblables aux vésicules calcaires des cartilages de croissance) ainsi que d'amas calciques au contact des fibres collagènes qui sont groupées en gros faisceaux, souvent verticaux.

Les chondrocytes noyés dans cette matrice calcifiée ont souvent été décrits comme nécrotiques sur les préparations classiques, mais si l'on prend soin de les préserver de la déshydratation, ils apparaissent intacts et incorporent normalement le soufre radioactif [47].

Ils affectent souvent une disposition en colonnes verticales, qui rappelle leur fonction d'ostéoformation pendant la croissance. Les immunoréactifs montrent, du reste, autour des chondrocytes de cette couche, la présence de collagène X, caractéristique de la zone hypertrophique des cartilages de croissance [55].

La limite entre la couche calcifiée et la couche profonde est marquée par un front de calcification («*tidemark*» des Anglo-Saxons) ; ligne ondulée, fortement basophile, où cessent les précipitations calciques. Sa fixité a généralement été attribuée à une absence de métabolisme actif dans cette couche du cartilage chez l'adulte. En fait, elle fixe activement la tétracycline [56].

Il se pourrait qu'il existe une tendance constante du front de calcification à progresser vers le cartilage hyalin sus-jacent, tendance qui serait contenue par une activité inhibitrice permanente des chondrocytes de la partie inférieure de la couche profonde.

La jonction entre couche calcifiée et sole osseuse sous-jacente a, au contraire, un profil très tourmenté avec de nombreuses interdigitations. Cette disposition contribue à la solidité os-cartilage car il n'y a pas de système fibreux passant de l'un à l'autre. Cette ligne de jonction a des caractéristiques tinctoriales qui l'apparentent aux lignes cimentantes des ostéons. Sa résistance physique est considérable.

Cette jonction est perforée par de rares canaux vasculaires empruntés par des capillaires venant des cavités de la moelle osseuse sous-jacente. Ceux-ci se terminent en règle avant le front de calcification, et sans former de boucle.

2.2.6 Assise osseuse sous-chondrale

Elle est mince et continue, séparant le cartilage calcifié de la moelle osseuse, sauf au niveau des rares pertuis capillaires. Au total, la couche calcifiée et la jonction os-cartilage semblent être le siège d'un remaniement lent permanent, en équilibre dynamique, qui contribuerait au maintien de la morphologie articulaire [57].

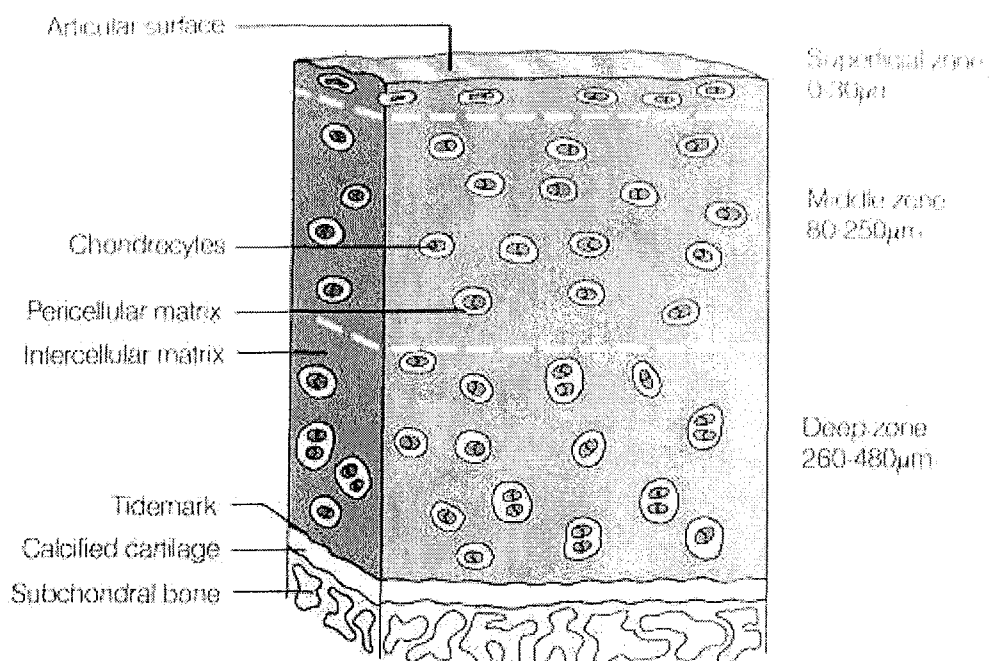


Figure 5. Les différentes couches du cartilage

2.3 Les Modèles expérimentaux d'arthrose

De longue date les équipes impliquées dans la recherche sur le cartilage se sont interrogées sur la pertinence clinique des différents modèles expérimentaux d'arthropathie dégénérative, compte tenu de l'existence de multiples formes d'arthrose, un modèle animal ayant peu de chance de reproduire toutes ces formes. Pourtant certains modèles reproduisent certaines modifications fonctionnelles et structurales de la maladie. Il existe plusieurs classifications des modèles animaux d'arthrose [58, 59], mais l'on distingue classiquement les arthroses spontanées des modèles provoqués.

Les arthroses spontanées ont été décrites notamment chez les souris, chez les cobayes Hartley et les singes Rhésus, et reproduisent pour toute ou partie de l'arthrose primitive humaine. Les arthroses induites regroupent de nombreux modèles dans lesquels l'arthrose est induite par des contraintes biomécaniques anormales, consécutives à une instabilité articulaire (section ligamentaire, exérèse rotulienne, méniscectomie, myectomie [2, 3, 7, 60-71]) où à une répartition anormale des charges (ostéotomie, immobilisation [21, 23, 24, 72-79]). De même, les arthroses induites, reproduisant tout ou partie de l'arthrose secondaire humaine, peuvent être provoquée par des modifications structurales de l'articulation, consécutives à une dégradation de la matrice extracellulaire par des moyens physiques (abrasion locale, contusion externe, sonication. [14, 80]) ou enzymatiques (injections intra-articulaires de papaine, de collagénase bactérienne. [10, 12, 16, 81, 82] [15]) ou par hémarthrose [83] ou à une perturbation plus ou moins réversible du métabolisme chondrocytaire (injection intra-articulaire de vitamine A [84], de iodoacétate. [9]) [58], de zymosan [85] ou de facteur de croissance. [86]

Cependant, ces modèles posent un certain nombre d'avantages et d'inconvénients :

Les arthroses spontanées traduisent probablement une prédisposition génétique qui demeure mal connue alors que les arthroses induites font appel à des facteurs prédisposant, dûment identifiés (instabilité articulaire par exemple), mais dont la pertinence physiopathologique reste discutée (enzymes, produits chimiques) ;

Les arthroses spontanées ont une expression clinique lente (généralement plusieurs mois sauf pour les souris STR/ORT) et sont probablement mieux adaptées à l'étude des mécanismes impliqués dans le vieillissement qu'à la sélection des médicaments ;

Les arthroses spontanées sont polyarticulaires alors que les arthroses induites sont souvent limitées à l'articulation opérée, souvent le genou;

Les arthroses induites peuvent avoir des mécanismes initiateurs supplémentaires comme l'inflammation, dans les modèles chirurgicaux, ou la cytotoxicité, dans les modèles enzymatiques ou biochimiques ;

Le choix de l'espèce animale est probablement essentiel mais il est d'avantage dicté par des considérations pratiques (taille des échantillons disponibles, techniques d'évaluation, facilité de manipulation, coût, quantité de médicament nécessaire) que par les similitudes de l'espèce avec l'homme.

Toutes ces considérations expliquent que les modèles les plus fréquemment utilisés dans la littérature sont le modèle de section du LCA chez le chien et le lapin, ainsi que le modèle de méniscectomie chez le lapin.

Actuellement, différentes équipes tentent de coupler une approche classique in vitro à l'application de contraintes biomécaniques : c'est le domaine de la méchanotransduction. Par exemple, Buschmann cultive sur gel d'agarose des chondrocytes seul ou avec la matrice extracellulaire, et applique des pressions contrôlées. Il montre que les résultats sont identiques dans les deux cas, avec diminution de synthèse de la matrice extracellulaire.

Ces résultats sont retrouvés par Steinmeyer et Wong, ainsi que Kaarniranta. Ces auteurs concluent à la validité de leurs modèles, pour étudier les effets de la compression biologique sur un cartilage sain et/ou des chondrocytes. [87-92]. Ce type d'étude peut également être mené chez des souris transgéniques comme les souris STR/ORT, ainsi que des souris ne sécrétant plus de collagène de type II [93-95].

Ainsi certaines études utilisent la robotique pour reproduire des contraintes biomécaniques sur des explants cartilagineux comme celle de Mabuchi [96]. D'autres auteurs privilégient l'immobilisation pour générer des lésions dégénératives du cartilage. Alors que le genou est fréquemment privilégié, certaines équipes étudient plus particulièrement l'arthrose temporo-mandibulaire, avec des modèles expérimentaux chez la souris et le lapin. [97]

2.4 Exercice et cartilage.

L'analyse de la littérature permet de classer les résultats des différentes études en 4 grands groupes :

- celles qui concluent à une dégradation du cartilage,
- celles qui mentionnent une non aggravation,
- celles qui signalent une amélioration
- celles qui démontrent que l'exercice sur articulation arthrosique est bénéfique.

L'exercice entraîne une dégradation du cartilage et conduit à l'arthrose. Ces études cliniques se basent sur des séries de course de longue distance chez le chien ou de surcharge de travail pour l'articulation [19, 98]. Cependant, l'exercice excessif semble entraîner une atteinte arthrosique des articulations des membres inférieurs. Ceci est notamment retrouvé chez la souris [94] lors d'un exercice maximal durant toute la vie de la souris. Chez le footballeur professionnel, sollicitant énormément ses articulations, Klunder confirme cette impression [99], ainsi que Gross chez les volleyeurs [100]. Vingard [101] retrouve également ces résultats sur une série de patients opérés pour arthroplastie de hanche. Les sports incriminés sont ceux de raquette, et/ou ceux de pivot. La « dose cumulée » n'est cependant pas précisée dans ces publications. On peut supposer que dans le cas du footballeur professionnel, cette dose atteint les 60 heures par semaine. De plus, ces études insistent sur la corrélation entre traumatisme et sport intensif. Les traumatismes sont eux incriminés sérieusement pour être arthrogènes.

L'exercice n'a pas d'effet sur le cartilage, ou n'entraîne pas d'arthrose. Ces études sont moins informatives. Lequesne présente notamment une revue de littérature qui établit que le sport à type de loisirs n'entraîne pas d'augmentation de la fréquence de l'arthrose. En revanche, dans ce même article, il rejoint les auteurs précédents, concernant une pratique sportive excessive qui entraîne une augmentation nette de la fréquence d'arthrose. Toutes les études de ce groupe vont dans le même sens : le sport modéré n'entraîne pas d'augmentation du risque d'arthrose, mais l'excès augmente ce risque. Citons Panush, Vingard, et Roos. Cependant, Schouten signale un biais non négligeable, en rappelant que le sport est un risque potentiel de traumatisme, et que les traumatismes sont également pourvoyeurs d'arthrose, ce qui rejoint les conclusions du groupe précédent.

L'exercice diminue l'incidence de l'arthrose. Les auteurs concluant à la diminution de fréquence d'arthrose grâce à l'exercice sont peu nombreux. Citons Felson [102], qui insiste dans son travail

sur les possibilités de prévention de l'arthrose. Le poids faisant partie des facteurs de risque, l'exercice permet de limiter ce poids et d'agir sur l'incidence. De plus, il conclue au rôle de l'amélioration des postes de travail en station debout ou en charge. Konradsen [103] conclue non pas à une amélioration, mais à une égalité parfaite entre les coureurs de fond et les non coureurs. Il évoque la possibilité d'amélioration chez les coureurs occasionnels.

En conclusion de ces trois groupes, Buckwalter [104-107], distingue les exercices physiques en usage normal, en mauvais usage et en surmenage. Il conclue à un effet probablement bénéfique de l'utilisation normale d'une articulation, et à l'effet invariablement délétère d'une utilisation intensive. De plus, un traumatisme entraîne toujours une augmentation de fréquence de l'arthrose. Toutes les études citées précédemment tendent à ces conclusions.

L'exercice diminue la sévérité de l'arthrose. Ces publications tendent à démontrer l'influence positive d'un exercice modéré et adapté au patient en cas d'arthrose avérée. Les résultats présentés sont dans ce sens, sur une population âgée atteinte d'arthrose modérée, en attendant un remplacement prothétique inévitable de l'articulation incriminée. [108-111]

Gonarthrose et activité physique. Concernant le genou, la littérature concerne principalement les cas de rupture du ligament croisé antérieur et son évolution «naturelle ». Cependant, Manninm [26] démontre un bénéfice d'une activité modérée sur des genoux arthrosiques, avant la mise en place d'une prothèse. Levy [112] discute les traitements d'une érosion cartilagineuse chez les footballeurs, mais conclut que le recul n'est pas suffisant pour affirmer un bénéfice de cette technique. (début de la Mosaic plasty). Lane [113], dans une étude chez 41 patients coureurs de fond âgés (50-72 ans) comparés à un groupe inactif témoin, montre une diminution de l'ostéoporose, et aucune aggravation des articulations de ces patients actifs.

Une autre étude épidémiologique effectuée chez des patients se présentant pour arthroplastie de genou, compare l'activité physique de ces patients, ainsi que le sexe. Les patients à risque sont les hommes, sportifs (ski, course en terrain accidenté). Les femmes sont relativement épargnées.[114]

En revanche, les études cliniques chez les patients à LCA rompu sont plus nombreuses. Elles décrivent toutes l'histoire clinique de ces genoux. Cette histoire évolue irrémédiablement vers une arthrose, plus ou moins rapide en fonction de la sollicitation imposée à ces genoux. La ligamentoplastie est classiquement conseillée, pour redonner une stabilité à ces articulations.

Cependant, ces travaux s'accordent pour affirmer que l'exercice persistant sur genoux avec LCA rompu conduit irrémédiablement vers l'arthrose. Certaines conseillent l'arrêt des activités sportives pour épargner ces genoux. Elles sont toutes assez pessimistes quant à l'avenir de cette articulation déstabilisée par la perte du pivot central.[115-117].

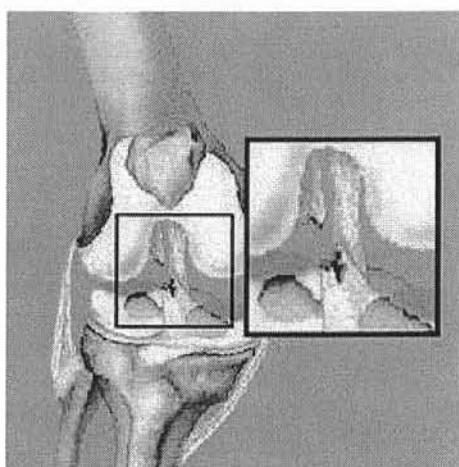


Figure 6. Rupture du ligament croisé antérieur



Figure 7. Mise en évidence d'un tiroir antérieur et principes de rééducation initiale

3 .

Etude

expérimentale :

Matériel et

Méthodes

3.1 Animaux

Ce travail a été réalisé chez le rat Wistar mâle (IFFA CREDO, 150-175 g) maintenu dans une animalerie thermo régulée ($24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) dont l'air est renouvelé, et dans laquelle des cycles diurnes (6h-18h) et nocturnes (18h-6h) alternent régulièrement. Les rats sont placés par 5 dans des cages en plastic avec une litière adaptée, un accès à une nourriture standardisée et de l'eau à volonté. Les expérimentations débutent après une période d'acclimatation d'une durée de 5 jours. Nous avons effectué une pesée bi hebdomadaire de tous les rats durant l'étude. Les rats utilisés cette étude devaient tous peser au moment de l'intervention entre 150 et 175 g

3.2 Section du ligament croisé antérieur

Les rats sont opérés par le même opérateur selon un protocole standardisé. Le genou droit est le seul à être opéré. L'absence de tiroir antérieur est vérifiée en pré-opératoire tout comme sa présence en post-opératoire. L'anesthésie générale est assurée par une injection de kétamine (50 mg/Kg) et d'acépromazine (1,25 mg/Kg) par voie intra péritonéale. Après rasage de la voie d'abord et désinfection de cette dernière, l'intervention est menée sous asepsie stricte (flux laminaire, instruments et gants stériles).

Une incision parapatellaire médiale de 2 centimètres est réalisée, permettant l'accès à l'articulation du genou droit. Sur le genou en extension, il est effectué une luxation latérale de la rotule permettant un excellent jour sur l'échancrure intercondylienne et le ligament croisé antérieur. Sur le genou fléchi, on repère le LCA et à l'aide d'une pince de type Kelly. Ce dernier est sectionné à l'aide d'un bistouri pointu, sur un genou fléchi protégeant le ligament croisé postérieur et les structures vasculaires postérieures, permettant de ressentir immédiatement un ressaut. Après la section, un contrôle est effectué par une recherche du tiroir antérieur, signant la rupture complète du LCA. Un lavage articulaire abondant au sérum physiologique est réalisé pour évacuer toute contamination sanguine.

La rotule est repositionnée sur un genou en extension, puis la fermeture de l'articulation est réalisée en deux plans, d'abord le muscle à points séparés avec un fil résorbable puis la peau à points séparés avec du nylon 3/0. Il s'agit d'une modification de la procédure décrite par Williams et collaborateurs. [17]. Nous n'avons noté au décours de l'intervention ni signe d'infection ni complications locorégionales.

3.3 Réalisation d'un effort calibré

Le but de ce travail est de déterminer si un effort calibré influence l'évolution des lésions dégénératives du genou de rat après section du ligament croisé. Pour déterminer ce seuil, nous avons utilisé un tapis roulant adapté aux animaux opérés, permettant de calibrer exactement l'effort et la distance effectuée. Il s'agit d'un tapis de course motorisé, contrôlé électriquement par un voltmètre (TREADMILL LE 8700 Letika®, Barcelone, Espagne). La course est débutée le jour de l'intervention (de manière modérée c'est à dire cinq minutes) pour habituer les rats au tapis de course pour les groupes bénéficiant de la course, puis elle est quotidienne pour 3 groupes de rats.

- 1^{er} groupe : Témoins, pas de course
- 2^{ème} groupe : Course faible, 15 minutes par jour à 30 cm/s.
- 3^{ème} groupe : Course modérée, 30 minutes par jour à 30 cm/s.
- 4^{ème} groupe : Course intensive, une heure par jour à 30 cm/s.

Nous utiliserons comme abréviations de ces différents groupes :

- C-L+ pour le groupe témoin sans course
- C+L15 min pour le groupe course faible
- C+L30 min pour le groupe course modérée
- C+L 1heure pour le groupe course intensive.

Les rats sont sacrifiés au 15^{ème} jour (J15), et au 30^{ème} jour (J30) par dislocation cervicale après anesthésie par injection intra-péritonéale de kétamine et d'acépromazine, toujours par le même opérateur. Les genoux sont disséqués soigneusement, et l'on conserve la rotule gauche pour étude de l'anabolisme cellulaire. Les genoux gauches seront conservés pour une étude histologique. Les genoux droits, les seuls opérés, sont immédiatement fixés pour les colorations histologiques.

En fonction des groupes on peut considérer l'équivalence suivante :

Durée	J15	J30
• 15 Minutes/j	3,5 Km	7 Km
• 30 minutes/j	7, 5 Km	15 Km
• 1 Heure/j	15 Km	30 Km

3.4 Etude de l'Anabolisme du cartilage rotulien

Nous avons étudié les rotules gauches, prélevées sur les rats des différents groupes au cours du sacrifice. Une comparaison centre rotulien, périphérie rotulienne est effectuée sur ces rotules. On étudie la synthèse des protéoglycanes (PG), qui sont des constituants majeurs du cartilage hyalin. L'agrécan, présent en quantité équimolaire avec les petits PG, biglycane, décorine et fibromoduline, est constitué de 150 chaînes de GAG sulfatés environ, qui représentent près de 90% de sa masse moléculaire. L'incorporation de $\text{Na}^{35}\text{SO}_4$ dans le cartilage patellaire constitue ainsi un reflet de la synthèse des PG.

Nous avons adapté une méthode développée par Van Den Berg (1982) sur des rotules de souris pour apprécier la synthèse des PG dans le cartilage patellaire chez le rat. Elle consiste à mettre en culture les explants dans un milieu (RPMI 1640 HEPES- HCO_3 , Gibco ; 3h, 37°C, 5% CO_2) supplémenté en L-Glutamine (2mM, Gibco), en antibiotiques et en $\text{Na}^{35}\text{SO}_4$ (0.7 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$; Dupont-nemours, France). Plusieurs lavages successifs (sérum physiologique) permettent d'éliminer le $\text{Na}^{35}\text{SO}_4$ non incorporé, puis la décalcification des rotules (acide formique 5% (v/v)) de réaliser une biopsie centropatellaire (2mm de diamètre, Stiefel) et périphérique. Les échantillons sont solubilisés (Soluène-350, Packard, Rungis, France ; 0.5 ml) et le ^{35}S incorporé est mesuré dans un compteur de radioactivité après l'ajout d'un liquide scintillant (Hionic-fluor, Packard ; 4.5 ml).

Le Souffre 35 utilisé est systématiquement pris comme référence dans le compteur de radioactivité, car il perd de son rayonnement au cours du temps. Les valeurs obtenues ne sont donc pas utilisables en valeur absolue, mais en valeur relative par rapport au témoin.

3.5 Histologie

Les genoux sont disséqués soigneusement au cours du sacrifice et immédiatement fixés dans du paraformaldéhyde 4% (v/v) dans du Phosphate Buffer Sulfate (PBS, Eurobio, France) (pH 7,4) pendant huit heures, puis décalcifiés (Rapide Décalcifiant Osseux (RDO, Apex, Canada)), et déshydratés dans des bains d'alcool de concentration croissante. Les différents compartiments du genou sont : condyle fémoral médial (FDM), condyle fémoral latéral (FDL), plateau tibial médial (TDM), plateau tibial latéral (TDL) et rotule. Les prélèvements sont ensuite inclus dans la paraffine et des coupes de 5 microns sont réalisées perpendiculairement à la surface du cartilage à l'aide d'un microtome (Leica, France). Les coupes sont déparaffinées et réhydratées avant les colorations.

3.5.1 Coloration au bleu de Toluidine (BT)

Le BT est une coloration métachromatique permettant la mise en évidence de Glycosaminoglycanes (GAG) carboxylés, sulfatés ou phosphatés, donc les composés matriciels du cartilage. La coloration au BT nécessite une incubation de 5 minutes dans une solution à 1%. Les lames sont plongées dans l'acétone, dans l'alcool absolu puis déshydratées. Le montage des lames est réalisé avec une résine synthétique (VOGEL, Bayer diagnostic, France).

3.5.2 Hématoxyline Eosine Safran (HES).

L'HES est une coloration standard qui permet d'étudier la morphologie des cellules ainsi que les constituants matriciels. Les lames sont colorées dans l'hématoxyline 0,5% pendant 5 minutes, rincées dans l'eau. Les lames sont passées dans l'alcool ammoniacal pendant 1 minute. L'alcool ammoniacal permet de différencier le noyau du reste de la cellule. Les lames sont ensuite colorées dans l'éosine aqueuse à 1% pendant 5 minutes, afin de mettre en évidence les éléments acidophiles tel que le cytoplasme. Elles sont rincées, déshydratées dans l'alcool 95° puis absolu et enfin colorées dans une solution alcoolique de Safran à 1% pendant 5 minutes. Les lames sont déshydratées. Le montage des lames est réalisé avec une résine synthétique. L'hématoxyline colore les noyaux en bleu foncé, l'Eosine se fixe sur les éléments acidophiles et leur confère une coloration rose (cytoplasme, fibres nerveuses, fibres élastiques et musculaires). Le Safran se lie aux collagènes et à certaines protéines telles que la chondrine (coloration jaune).

3.5.3 Rouge Sirius (RS):

Le Rouge Sirius est un colorant anionique du collagène. La réaction se produit entre les groupements sulfoniques du colorant et les groupements basiques présent sur les molécules de collagène [118]. La coloration au rouge Sirius est effectuée avec une solution saturée en acide picrique à 1% [119]. Les lames sont alors rincées dans un bain d'acide chlorhydrique 0,01 N pendant 2 minutes puis dans une solution d'alcool à 95° et enfin dans de l'alcool absolu pendant 2 minutes. Elles sont déshydratées. Le montage des lames est assuré par une résine synthétique. Les lames colorées au rouge Sirius sont dans un premier temps observées en lumière classique puis en lumière polarisée en disposant les lames à 45° sous un microscope équipé de deux filtres spécifiques. La lumière polarisée permet de visualiser l'architecture du réseau collagénique.

3.5.4 Evaluation des lésions:

Les colorations effectuées précédemment permettent une classification des lames obtenues à l'aide du score histologique de MANKIN modifié sur les 5 compartiments du genou, c'est à dire le condyle fémoral médial, le condyle fémoral latéral, le plateau tibial médial, le plateau tibial latéral et la rotule [120]. Ce score est détaillé dans l'Annexe I. Nous avons choisi ce score car il reflète parfaitement l'atteinte cartilagineuse caractéristique de l'arthrose. Il est, de plus, reproductible et indépendant de l'opérateur. Ce score a été initialement décrit lors d'analyses de hanches arthrosiques, mais peut être transposé à n'importe quelle articulation, car la morphologie de l'articulation n'intervient pas dans ce score, il prend uniquement en compte la surface cartilagineuse en zone de contact.

Nous avons cependant rajouté deux points à ce score répartis sur les remaniements osseux et l'hyperplasie synoviale. En effet, ces derniers nous ont semblé peu détaillés dans le score initial, et ne prenaient pas en compte certaines différences constatées lors de l'étude préliminaire. Ces deux points ont été rajoutés suite à cette étude. [121] Les colorations histologiques utilisées sont le Bleu de Toluidine (BT), l'Hématoxyline Eosine Safran (HES) et le Rouge Sirius (RS).

Ce score est nul lorsque le cartilage est normal, il s'agit d'un **stade 0**. En utilisant la coloration HES on observe une structure normale de la surface, lisse et régulière, une répartition des cellules harmonieuse dans l'épaisseur du cartilage, des chondrocytes hypertrophiques en quantité normale, et pas de présence d'ostéolyse ou de remaniements osseux profonds.



Figure 8 : Image de cartilage normal (x20) coloration HES

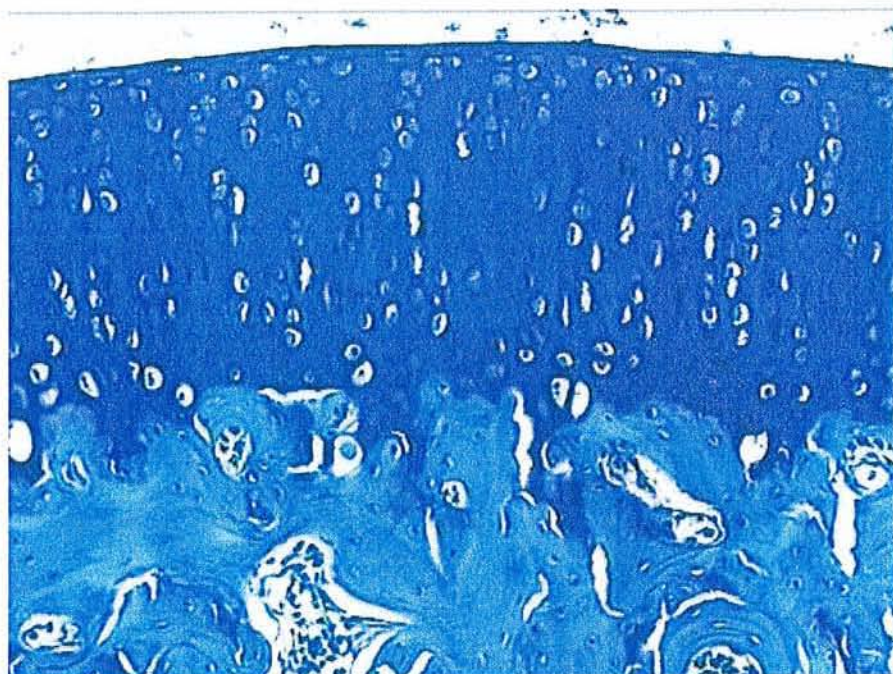


Figure 9. Cartilage normal x20 bleu de toluidine

Lors de l'utilisation de la coloration BT, on observe une coloration de la trame extracellulaire homogène et intense, répartie harmonieusement. L'utilisation de la coloration Rouge Sirius montre la disposition de la trame collagénique du cartilage.

L'utilisation de lumière polarisée permet de mettre en évidence une disparité de la trame collagénique, qui est répartie harmonieusement dans un cartilage normal avec une intensification faible en surface.

Le **stade 1** comporte, en coloration HES, une surface irrégulière, une hypercellularité diffuse, une diminution de la couche de chondrocytes hypertrophiques modérée, quelques remaniements osseux, et parfois des signes d'ostéolyse. La synoviale est légèrement fibrosée, avec une hyperplasie modérée et parfois de l'angiogenèse.

La coloration au bleu de toluidine lors d'un stade 1, permet de visualiser une décoloration faible, mettant en évidence une atteinte de la matrice extracellulaire. Lors de l'utilisation de la coloration RS, on met en évidence avec les deux lumières, une intensification de la coloration de la couche superficielle dans un stade 1.

La progression de l'atteinte, permet de décrire un **stade 2** En coloration HES, l'examen en microscopie optique permet de mettre en évidence des fissures de la surface du cartilage se prolongeant en profondeur jusqu'à la zone de transition cellulaire. Il existe parfois des «clusters» (groupement de cellules souvent par 4, mais toujours en groupes pairs), mais ces derniers sont rares. Les chondrocytes hypertrophiques sont absents, et il existe des remaniements osseux importants (il s'agit d'un des éléments rajoutés au score initial de Mankin), et une ostéolyse.

La synoviale présente une fibrose sévère, une angiogenèse et une hyperplasie modérée (il s'agit du deuxième point ajouté à la description initiale de Mankin). La coloration au BT dans ce stade 2 met en évidence une décoloration modérée de la trame collagénique. Le stade 2 en microscopie optique avec une coloration RS, permet de visualiser une intensification de la coloration jusqu'à la couche moyenne, visible en lumière standard et en lumière polarisée.

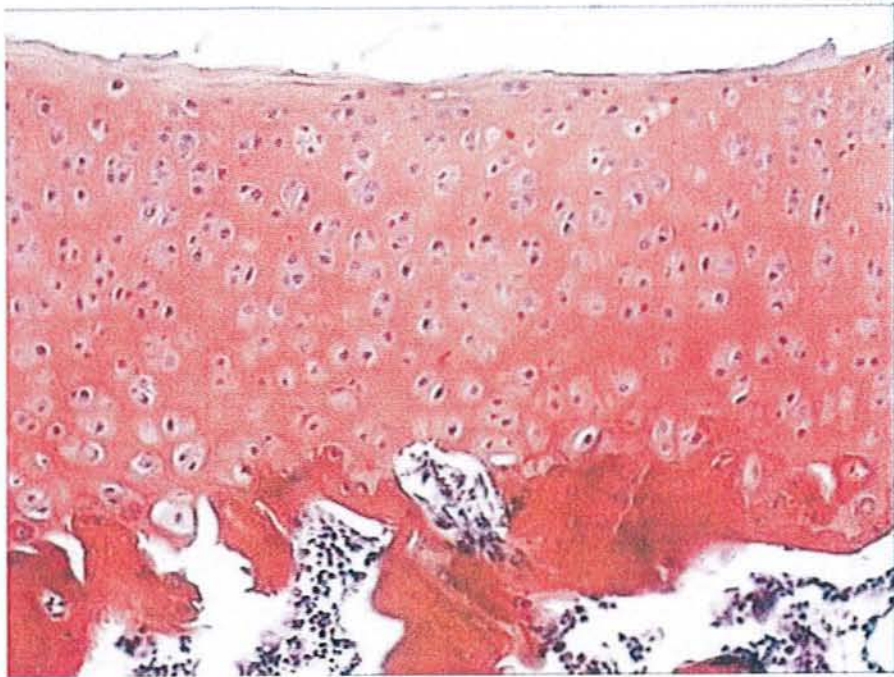


Figure 10. Stade 1, coloration HES, x20

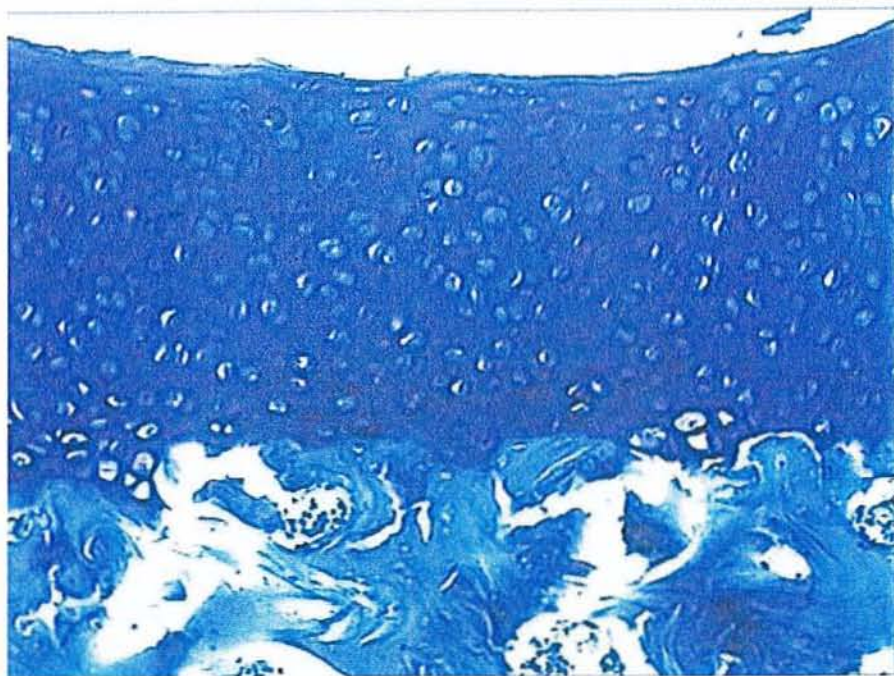


Figure 11. Stade 1, coloration bleu toluidine, x20

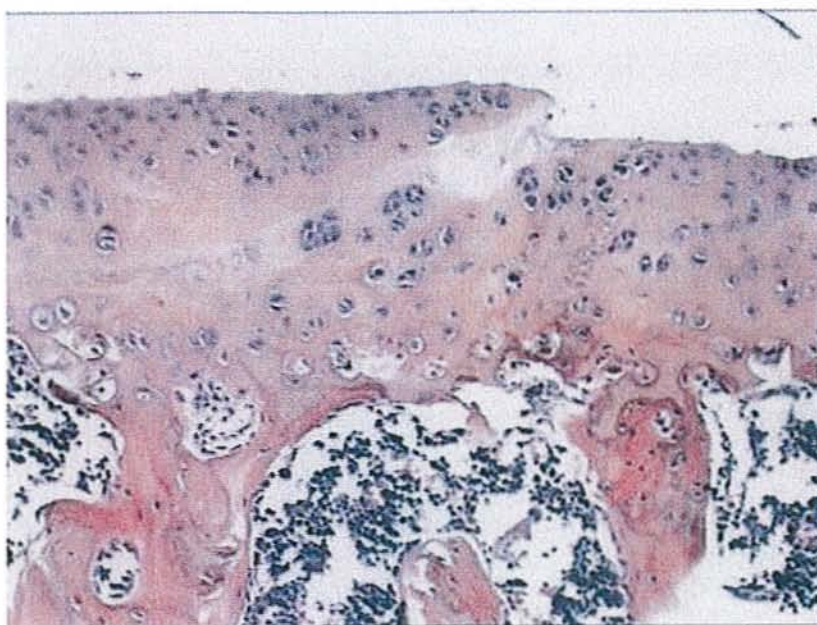


Figure 12. Stade 2. Cloration HES x20

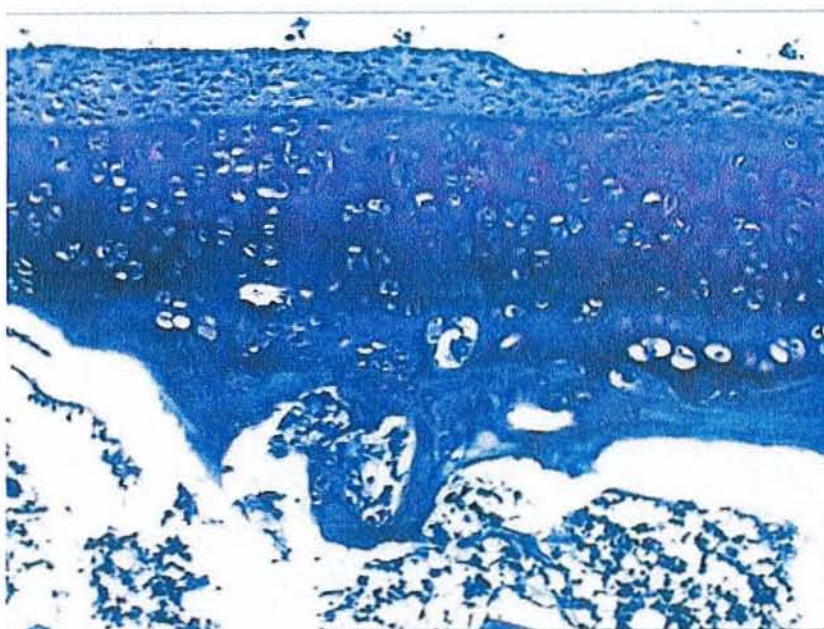


Figure 13. Stade 2, coloration Bleu de toluidine x 20

Le **stade 3** en coloration HES permet de mettre en évidence des fissures de la surface jusqu'à la zone radiale, une hypocellularité, les chondrocytes hypertrophiques sont absents, il existe des remaniements osseux importants et une ostéolyse. La synoviale présente une fibrose sévère, une hyperplasie sévère et une angiogenèse bien visible. Le stade 3 en coloration BT retrouve une décoloration sévère de la trame collagénique, signant une désorganisation de cette dernière. Noter sur la figure 8 l'hyperplasie synoviale, mieux visible en coloration HES. Le stade 3 en coloration RS note une intensification de la coloration jusqu'à la couche moyenne en lumière normale et polarisée.

Lors de l'expérimentation et de l'étude des lames au microscope, nous n'avons jamais obtenu de **stade 4**, qui correspond à une désorganisation complète du cartilage, avec en HES ou en BT, une coloration faible ou absente, mais une intensification de la coloration en lumière normale et polarisée en RS.

Il est à noter que ce score comporte 3 colorations avec des inégalités de points pour ces 3 colorations. En effet, la coloration hématoxyline éosine safran totalise 13 points, tandis que la coloration au bleu de toluidine totalise 4 points et la coloration au rouge sirius 6 points. Cependant, la coloration HES permet l'étude de plusieurs critères, qui ne sont pas uniquement attachés à la structure du cartilage, mais aussi à la synoviale. Les résultats de cette étude histologique ont été analysés statistiquement en utilisant le test d'analyse de la variance pour déclarer les différences statistiquement significatives.

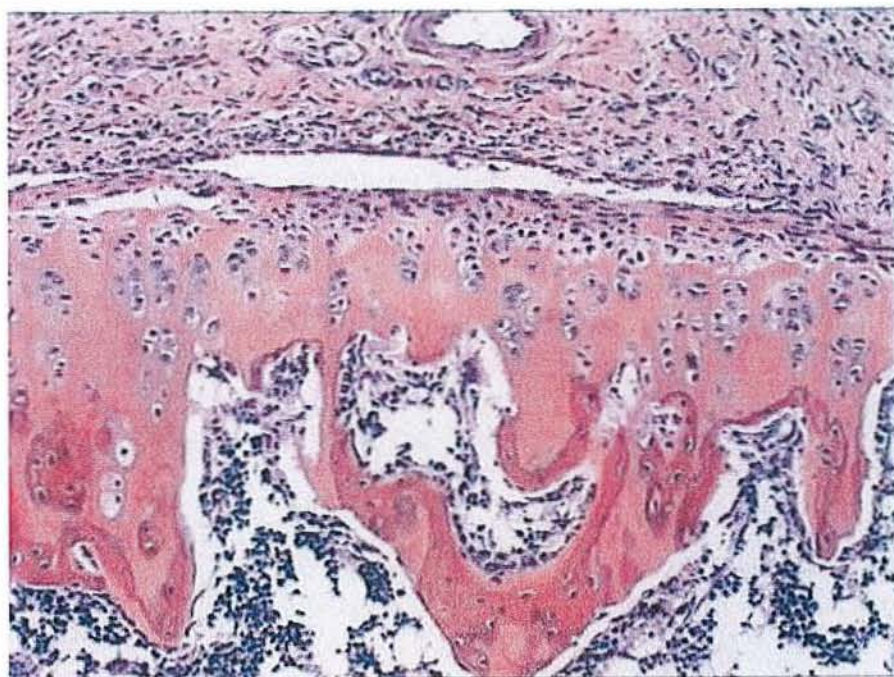


Figure 14. Stade 3, coloration HES, X20

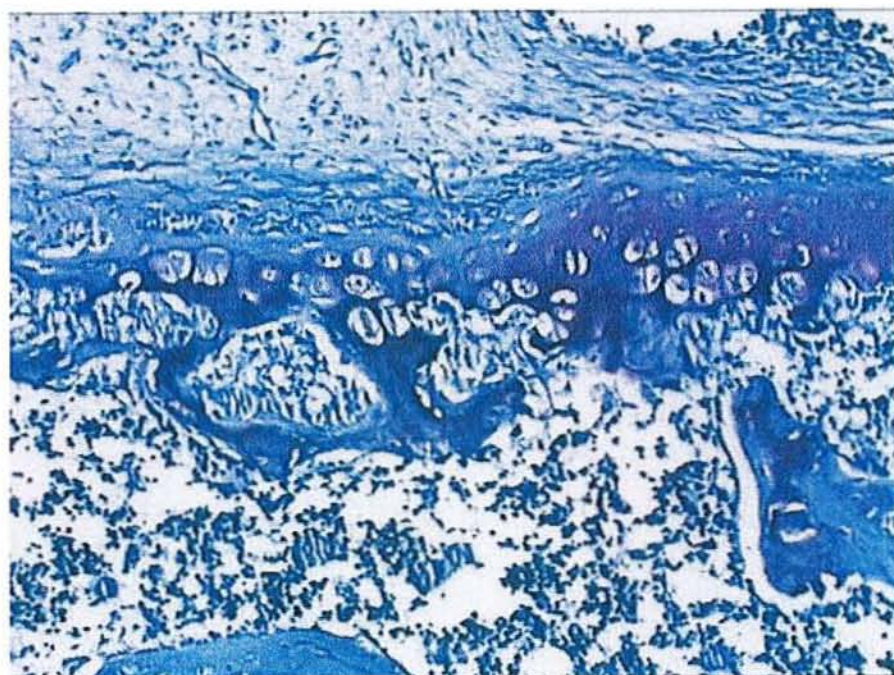


Figure 15. Stade 3, coloration Bleu toluidine, x20

4

Résultats

4.1 Données cliniques.

Lors de ce travail nous avons pu constater que les rats opérés ne souffraient que de douleurs articulaires transitoires, sans mouvement fébrile associé. La cicatrisation de la plaie a été rapide, sans surinfection ou intolérance locale. La réalisation de l'effort calibré a été parfaitement supportée, ne nécessitant pas de traitement antalgique associé en post opératoire immédiat. Nous nous sommes attachés dans un premier temps à surveiller l'évolution de la courbe pondérale, sachant que les rats ont bénéficié de la même nourriture, en libre accès, et ont été pesés sur la même balance (Bonso, France) deux fois par semaine.

4.2 Evolution pondérale à J15

On constate une superposition parfaite des courbes pour les rats ayant été étudiés 15 jours avec malgré tout une différence significative entre les groupes L+ C+ 15 minutes et 1 Heure ($p < 0,05$), ainsi qu'entre les groupes L+ C+ 30 minutes et 1 Heure ($p < 0,05$) au bout de 4 jours ou les rats du groupe 1 heure sont plus lourds. Ces différences ne sont pas retrouvées au 15^{ème} jour où toutes les différences sont non significatives.

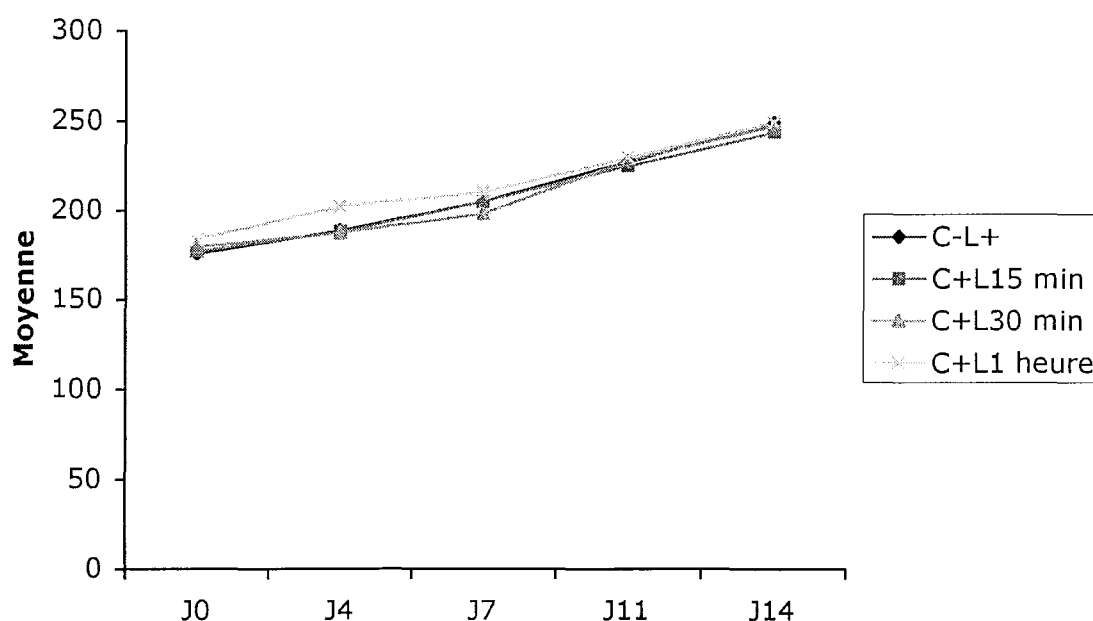


Figure 16. Evolution pondérale J0-J15

4.3 Evolution pondérale à J30

En revanche, concernant J30, on constate un discret écart de poids. Cette modeste différence apparaît au bout de 14 jours, pour s'accuser sur les 15 derniers jours. Ces différences concernent les groupes :

L+ C- versus L+ C+ 30 minutes ($p < 0,005$)

L+ C- versus L+ C+ 1 Heure ($p < 0,05$)

L+C+ 15 Minutes versus L+C+ 30 Minutes ($p < 0,05$).

Les rats ayant en moyenne, les poids les plus élevés, sont ceux du groupe L+C-, avec à l'inverse des poids plus faibles pour les groupes 30 minutes et 1 heure. Les rats bénéficiant de la course 30 minutes ont les plus faibles poids, et il existe une différence statistiquement significative entre ce groupe et le groupe bénéficiant de l'exercice 15 minutes.

Il existe en moyenne un écart de poids de 30 grammes entre les rats les plus légers et les rats les plus lourds, à comparer à un poids moyen maximum de 340 grammes, soit environ 10% du poids des rats.

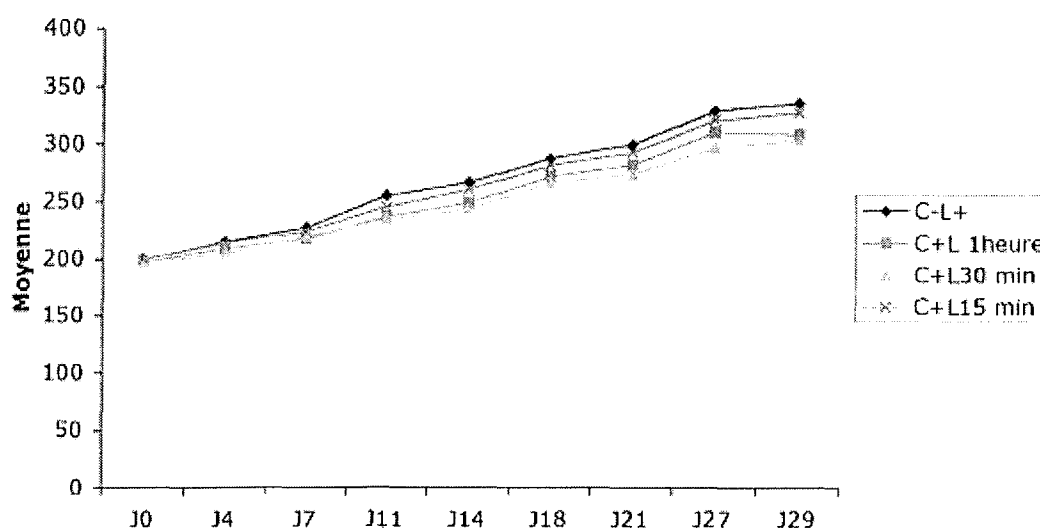


Figure 17 : Evolution pondérale J0-J30

4.4 Anabolisme du cartilage rotulien.

Nos résultats préliminaires n'ayant montré aucune variation de l'anabolisme rotulien, l'étude a été effectuée sur les genoux gauches non opérés, à J15 et J30 : ceci permet d'appréhender l'effet d'un surmenage articulaire sur le cartilage patellaire sain. L'analyse des résultats ne montre aucune différence, que ce soit en fonction de la durée (J15 *versus* J30), ou la topographie de la rotule étudiée, centre ou périphérie de la rotule (le centre étant classiquement plus sensible).

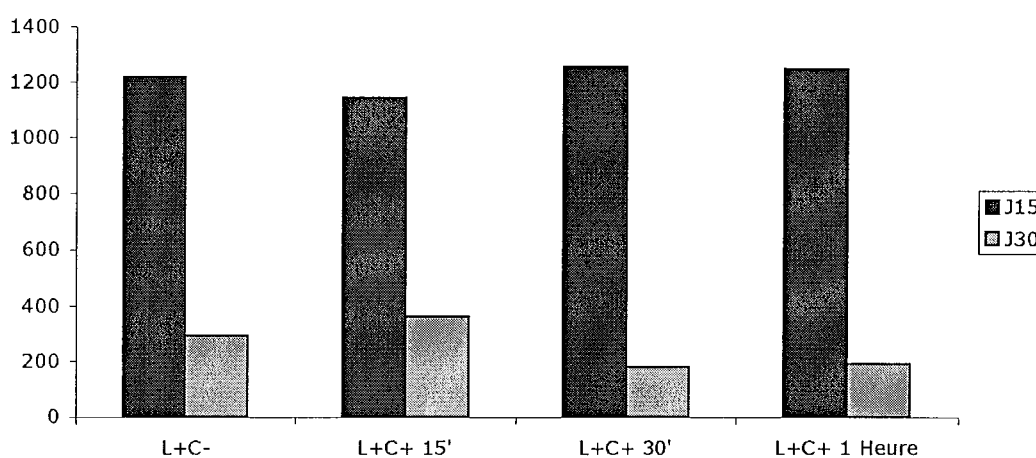


Figure 18 : Comparaison J15/J30 sur le centre rotulien.

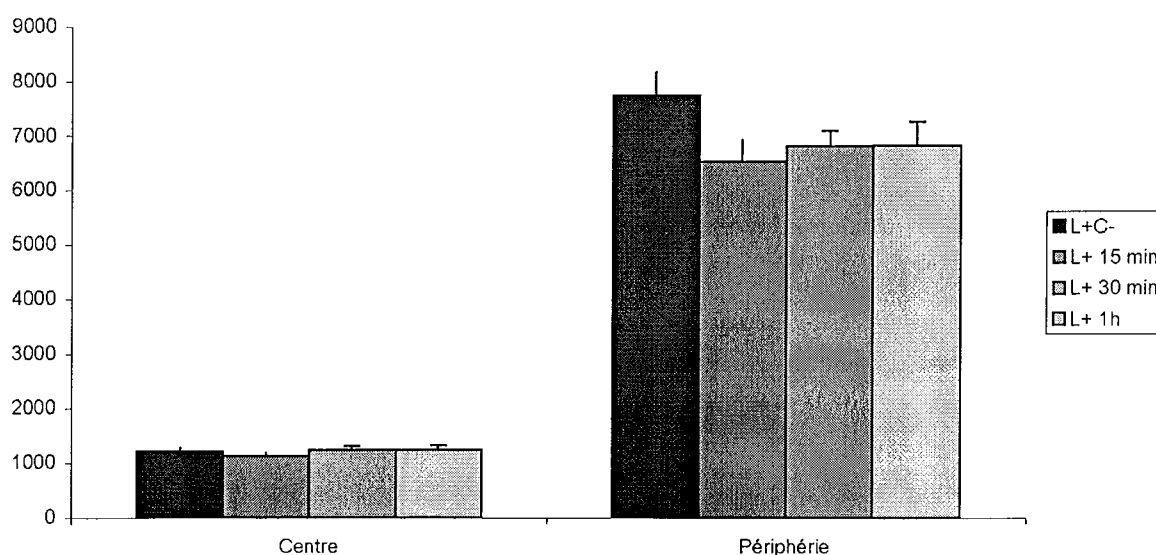


Figure 19 : Résultats globaux J15 avec comparaison centre/périphérie

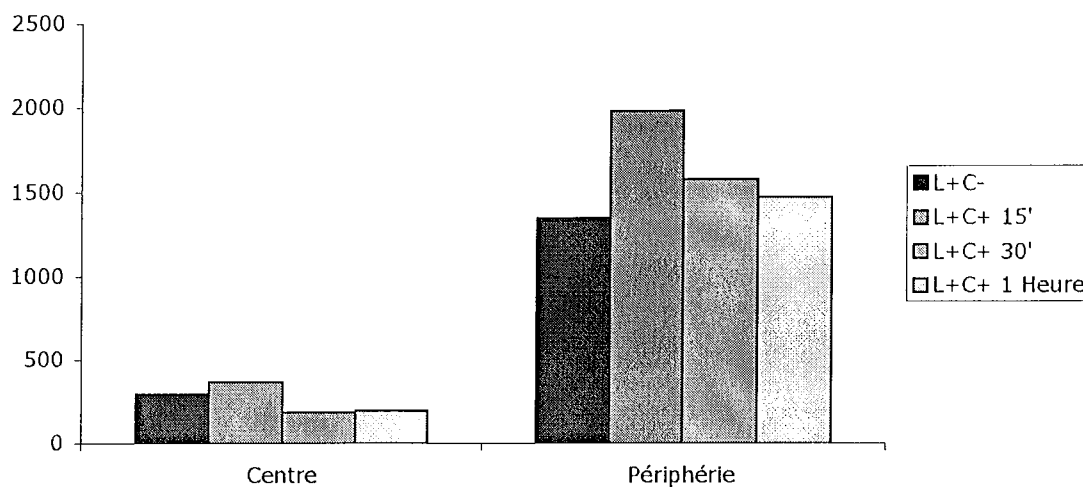


Figure 20 : Résultats globaux J30 avec comparaison centre/périphérie

4.5 Histologie

Pour cette étude histologique, nous avons utilisé les abréviations suivantes :

Compartiment fémoral droit médial : FDM

Compartiment fémoral droit latéral : FDL

Compartiment tibial droit médial : TDM

Compartiment tibial droit latéral : TDL

4.5.1 Lésions histologiques à J 15

À J15, les rats ont donc couru des distances de 3,5 Km, 7,5 Km et 15 Km, avec des temps de course journaliers respectivement de 15 minutes, 30 minutes et 1 heure.

Nous avons tout d'abord apprécié le score global du genou par groupe. C'est à dire en additionnant toutes les valeurs de chaque genou. En effet, nous avons établi les scores histologiques par compartiments. Il s'agit des compartiments décrits dans les abréviations utilisées, FDL, FDM, TDL, TDM. De ce fait, en additionnant ces quatre valeurs nous obtenons un score histologique global du genou, avec un total maximum de 92.

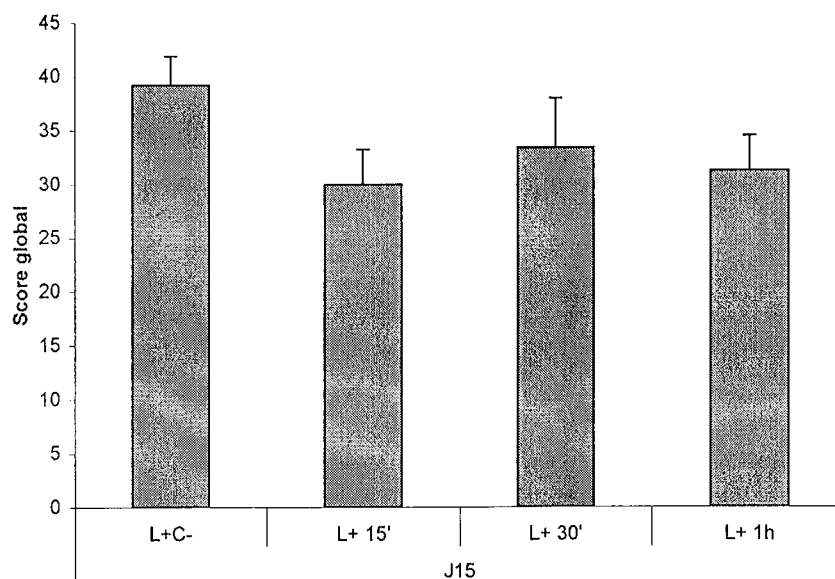


Figure 21: Score global genou droit J15

On constate un score plus élevé pour le groupe L+C- par rapport aux groupes L+C+, mais les différences ne sont pas statistiquement significatives. Cependant, on note une tendance à l'amélioration des scores dans les groupes ayant bénéficié de la course. Si l'on analyse les scores selon les compartiments médial et latéral, c'est à dire en additionnant les valeurs plateau tibial et condyle fémoral médial, plateau tibial et condyle fémoral latéral, le score maximum est alors de 46. Ce score n'est jamais atteint dans ces groupes.

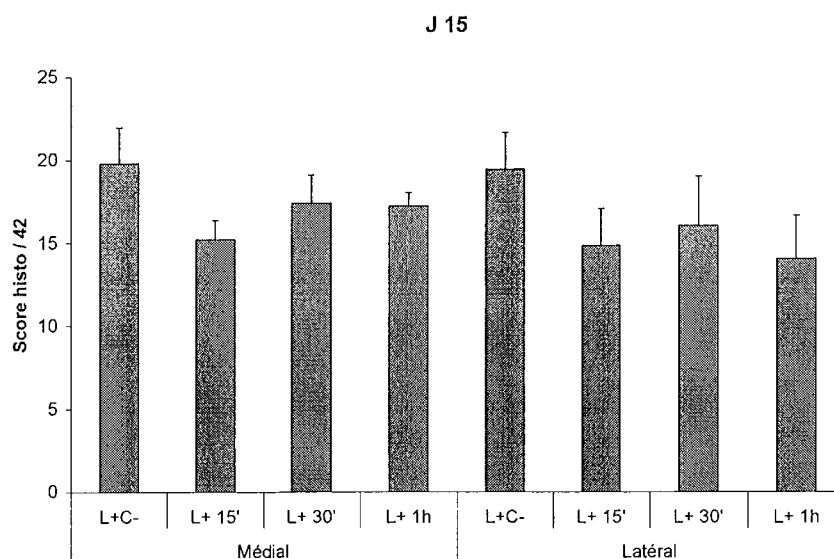


Figure 22: Comparaison Médial/Latéral J15

On constate une différence entre les compartiments médial et latéral quelle que soit la durée de course, avec un score plus élevé, donc plus grave, en médial, ce qui conforte une impression histologique de gravité de l'arthrose sur ce compartiment. On constate encore l'atteinte importante des genoux des rats L+C-. Il n'existe pas de différence significative entre le groupe L+C- et le groupe L+C15' en médial ($p=0,09$), mais une forte tendance à l'amélioration. Sur le compartiment latéral, il n'existe pas non plus de différence significative entre les groupes L+C- et L+C15', mais toujours cette tendance à l'amélioration. Toutes les autres différences sont statistiquement non significatives.

Globalement, la tendance retrouvée est dans le sens d'une amélioration des scores chez les rats ayant bénéficié de la course. A l'inverse, un temps de course de 1 heure semble avoir un effet aggravant sur le compartiment médial.

En conservant les données brutes par zone du genou, c'est à dire FDL, FDM ; TDL, TDM et la rotule, on obtient un score maximal de 23.

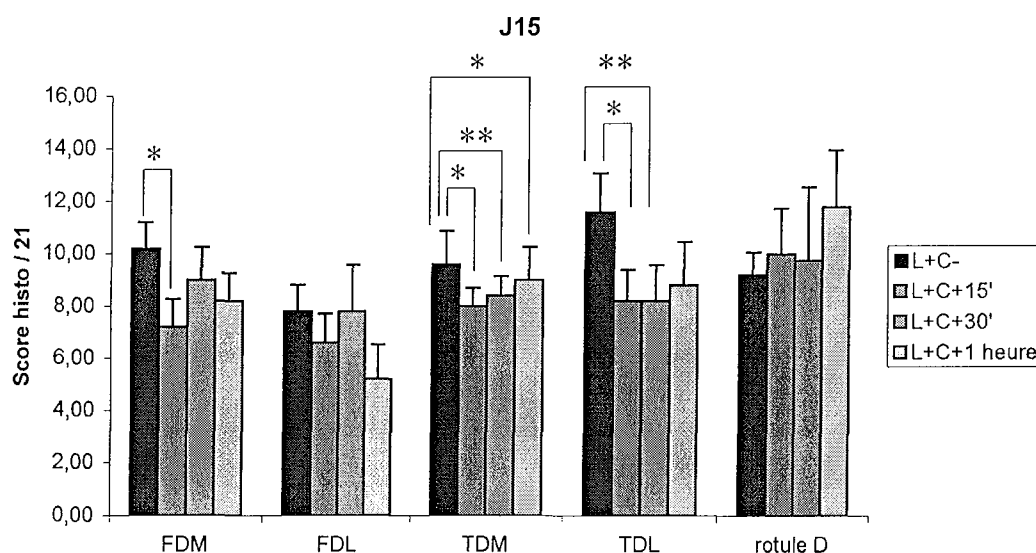


Figure 23: Comparaison des compartiments FDM, FDL, TDM, TDL et rotule J15.

***=Significatif $p<0,05$ **=Très significatif $p<0,005$**

Il existe encore une fois une prédominance des lésions chez les rats L+C-, sauf pour la rotule, qui est plus atteinte lors des courses importantes (L+C 1 heure). Dans le groupe L+C- des différences significatives sont retrouvées sur le plateau tibial latéral, notamment entre le groupe L+C- et L+ C

15' ($p<0,05$), et le groupe L+C- et L+C 30' ($p<0,005$). Ces deux différences sont aux dépens du groupe L+C-, groupe le plus atteint. *A contrario*, le condyle fémoral latéral est peu atteint.

Pour le compartiment médial, les différences sont significatives sur le plateau tibial médial entre L+C- et L+C 15' ($p<0,05$), L+C- et L+C 1 Heure ($p<0,05$) et enfin L+C- et L+C 30' ($p<0,005$). Encore cette fois, il s'agit du groupe L+C- qui est le plus atteint dans ces différences. Il existe en fémoral médial une différence significative entre L+C- et L+C 15' ($p<0,05$) toujours au désavantage du groupe L+C-.

Ces résultats confirment cette impression de gravité en médial, car le plateau tibial est très atteint, le condyle fémoral médial atteint de manière moins significative, mais l'addition des scores des compartiments médiaux constituent un score global plus élevé. La rotule est la moins atteinte dans le groupe L+C- mais cette différence est statistiquement non significative. Dans le groupe L+C+ 15 Minutes, on constate dans l'ensemble une répartition homogène des lésions, prédominant tout de même sur les plateaux tibiaux. De même, la rotule est peu atteinte.

Dans le Groupe L+C+ 30 minutes, il existe une prédominance des lésions sur le condyle fémoral médial, et globalement plus sur le fémur que le tibia ; ces lésions sont plus importantes que dans le groupe L+C 15 minutes, mais de manière non significative.

Enfin, le groupe L+C+ 1 Heure, est le groupe qui présente le plus de dégâts sur la rotule, et globalement sur les plateaux tibiaux, tout en obtenant un score inférieur au groupe L+C-. Il n'existe pas de différence significative entre ce groupe et L+C- pour le plateau tibial latéral, à la différence du plateau tibial médial où la différence est significative ($p<0,05$).

4.5.2 Lésions histologiques à J 30

Nous avons apprécié de même pour les groupes J30 le score global du genou droit en additionnant les valeurs des quatre compartiments. On constate une différence entre le groupe L+C- et les autres groupes, cette différence allant dans le sens d'une amélioration des scores pour les autres groupes. En comparant les groupes L+C-/L+C+15' on obtient une différence statistiquement significative ($p=0,007$), le groupe L+C+15' étant le moins atteint. En comparant les groupes L+C-/L+C+30' on obtient une différence statistiquement très significative ($p=0,003$), toujours avec un groupe L+C- le plus atteint.

En revanche, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le groupe L+C- et le groupe L+C+1 heure.

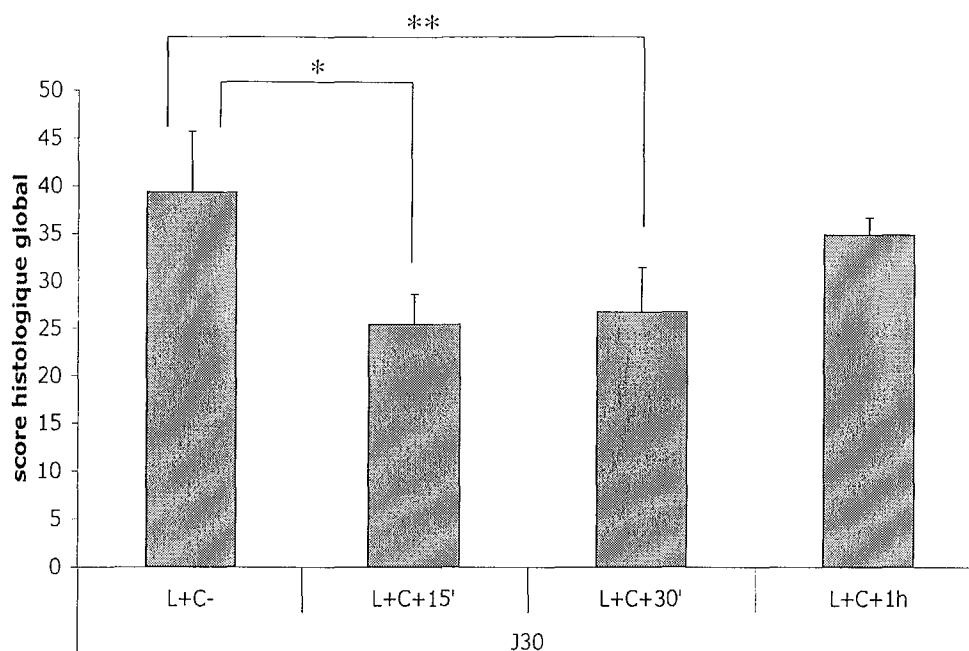


Figure 24: Score global genou droit J30. *=Significatif $p < 0,05$ **= Très significatif $p < 0,005$

En analysant les scores selon les compartiments médial ou latéral, soit en additionnant les scores du plateau tibial médial et du condyle fémoral médial, du plateau tibial latéral et du condyle fémoral latéral, on obtient un score maximal de 46, encore une fois jamais atteint dans ces groupes. (Figure 18)

Il existe des différences statistiquement significatives en médial :

L+C- et L+C 15' ($p=0,0046$) très significatif.

L+C- et L+C 30' ($p=0,0473$).

L+C 15' et L+C 1 Heure ($p=0,0009$) très significatif.

L+C 30' et L+C 1 Heure ($p=0,043$).

L+C 15' et L+C 30' ($p=0,02$).

Au total, les groupes L+C- et L+C+ 1heure sont les groupes ayant les lésions lmes plus marquées, c'est à dire les plus hauts scores, par rapport aux groupes L+C+15' et L+C+30'. Cependant il existe une différence entre les groupes L+C+30' et L+C+15', le groupe L+C+15' étant le groupe aux lésions les moins marquées, c'est à dire le groupe le moins atteint histologiquement. En latéral, il n'existe qu'une différence statistiquement non significative, mais avec une tendance marquée, il s'agit de L+C- et L+C 30' ($p=0,07$), avec le groupe L+C- ayant le plus haut score.

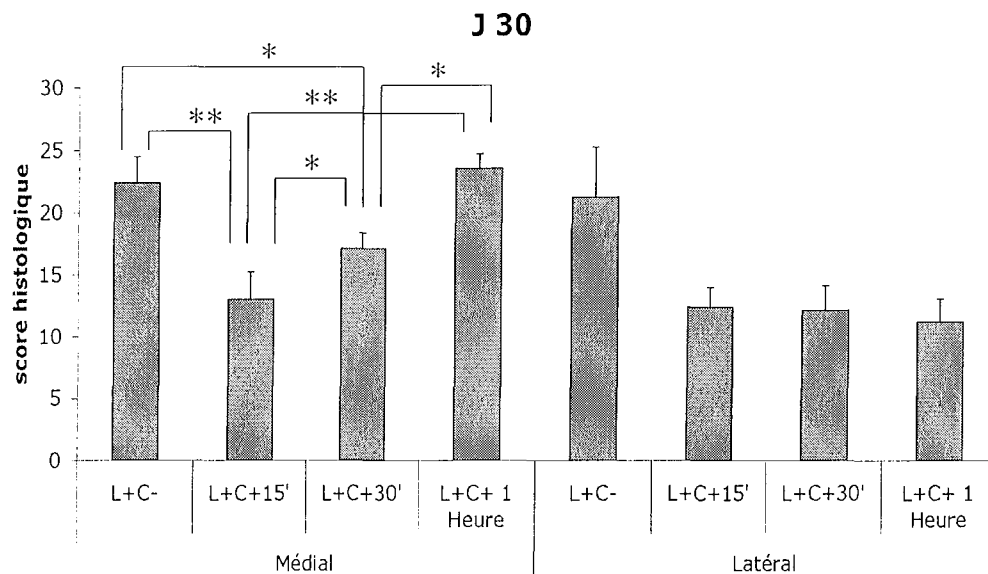


Figure 25 : Comparaison Médial/Latéral J30.

***=Significatif $p<0,05$ **= Très significatif $p<0,005$**

Les données brutes par zone du genou, c'est à dire FDM, FDL, TDM, et TDL, permettent une analyse plus fine. Nous n'avons pas présenté les résultats des rotules dans ce tableau, car ils n'apportent aucune précision mais un encombrement supplémentaire du tableau (Figure 19).

Il existe deux différences significatives au niveau du condyle fémoral médial:

L+C 15' et L+C 1 heure ($p=0,0145$).

- L+C 30' et L+C 1 heure ($p=0,006$).

Il apparaît donc une aggravation des lésions, statistiquement significative, lors des courses importantes puisque les scores les plus élevés sont ceux du groupe L+C+ 1heure.

Il existe deux autres différences significatives au niveau du plateau tibial médial:

L+C 15' et L+C 1 heure ($p=0,04$).

L+C- et L+C 15' ($p=0,05$).

Il existe donc une différence en médial entre le groupe à l'effort le plus réduit (L+C+15') et les groupes sans course et avec course intensive. L'effort modéré entraîne une amélioration significative des scores sur le plateau tibial médial pour le groupe L+C+15'.

Il n'existe par contre aucune différence significative sur les compartiments latéraux, mais une tendance à l'amélioration des scores avec la course, puisque le groupe L+C- est le groupe obtenant les plus mauvais résultats sur les compartiments latéraux.

Pour les rotules, il n'existe aucune différence significative entre les groupes étudiés à J30. Cependant, ce sont les rotules des rats L+C+1heure qui sont les plus atteintes, mais ces différences sont statistiquement non significatives.

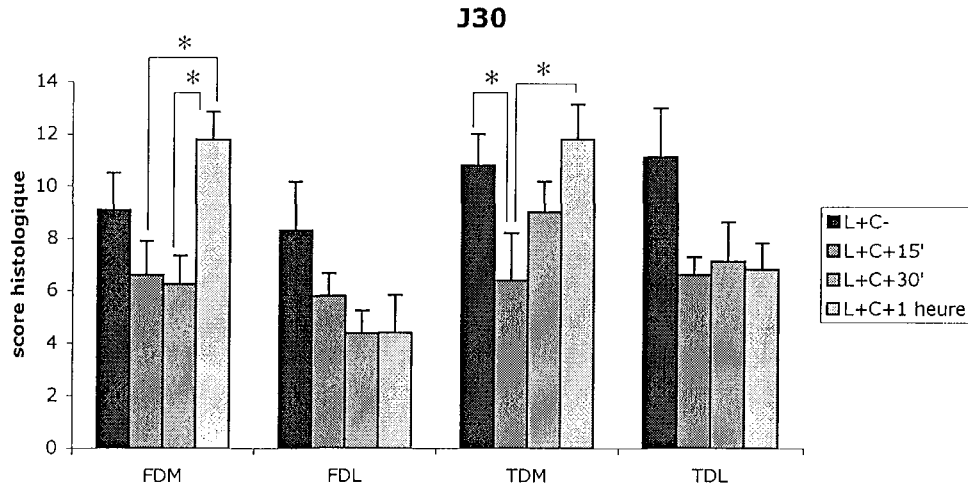


Figure 26 : Comparaison des compartiments FDM, FDL, TDM, TDL J30.

***=Significatif $p<0,05$.**

Au total, ces résultats permettent de montrer une amélioration des scores avec la course, soit sous forme de tendance graphique, soit sous forme de différences statistiquement significatives. En effet, les groupes L+C- et L+C+1heure obtiennent toujours les résultats les plus élevés, donc l'atteinte cartilagineuse la plus importante. A l'inverse, les groupes L+C+15' et L+C+30' obtiennent les résultats les plus faibles, donc présentent le cartilage le moins arthrosique. Il faut noter de plus la tendance générale à une atteinte prédominante en médial, avec une relative conservation du compartiment latéral. La progression des lésions avec le temps fait apparaître à J30 des résultats statistiquement significatifs, tandis qu'à J15, ces résultats ne sont que des tendances dans la plupart des situations. Enfin, la rotule est peu atteinte, sauf pour le groupe L+C+1heure, où les lésions sont les plus importantes, mais ce n'est qu'une tendance.

5

Discussion

5.1 Influence de l'évolution pondérale

Nous avons constaté une modeste différence de poids entre les groupes de rats effectuant un exercice quotidien et ceux n'en effectuant pas, les premiers étant significativement plus lourds que les seconds. Cependant, cette différence n'apparaît qu'après une période de 15 jours d'exercice régulier. Cette variation de poids n'est pas due à l'alimentation, les rats bénéficiant de la même nourriture, *ad libitum*.

Par contre nous ne savons pas quelle quantité énergétique est ingérée par les différents groupes. Cette quantité est-elle significativement différente, ou n'intervient elle pas dans la différence de poids constatée ? Nous ne pouvons répondre à cette question, mais simplement émettre des hypothèses. L'effort est connu pour entraîner en clinique une consommation supérieure de calories et un amaigrissement [124], mais la sensation de faim est théoriquement en rapport avec l'activité [125].

Les rats peuvent théoriquement adapter leur alimentation à l'effort, mais aucune étude ne traite ce problème. Si la quantité de nourriture ingérée n'est pas l'explication de cette différence, alors il peut s'agir d'une perte de masse grasse. Cette perte est connue chez l'homme [126, 127] mais pas chez le rat. L'inflation de la masse musculaire, plus compacte, pourrait participer à cette différence, bien que les données disponibles rentent contradictoires. Chez l'homme, l'exercice est connu pour entraîner une perte de poids [124, 126] bien que certaines publications aient pu montrer une reprise progressive de cette perte de poids avec le temps [125].

Lors de notre travail l'analyse est compliquée par le fait qu'il s'agisse d'une inflexion très modeste du gain pondéral d'animaux en croissance. On constate de plus que les groupes de rats les plus maigres sont les groupes ayant bénéficié d'une activité calibrée de 30 minutes et 1 heure pendant 30 jours, alors que les groupes les plus gros sont ceux ayant eu peu d'activité ou pas du tout (L+C- et L+C15').

La progression des courbes nous indique aussi que les rats ayant un exercice important sont au départ les plus gros (dans les 5 premiers jours), puis leur progression pondérale est moindre que les autres groupes. Par contre les rats ayant très peu d'exercice (L+C15') ont un poids identique à ceux n'ayant pas du tout couru sur toute la durée de l'étude. Statistiquement, dans certains cas il ne s'agit que de tendances, qui ne permettent pas de conclure formellement.

Ce phénomène est connu chez l'homme, lors de la reprise d'une activité physique, les premiers mois sont en faveur d'une augmentation pondérale, puis ensuite seulement un amaigrissement faible survient [128]. Cependant, ceci n'est vrai que pour un effort suffisant, car lors d'effort peu important, la prise pondérale est la même que chez les sédentaires [124, 126, 127]. La poursuite de l'activité physique dans le temps au même niveau conduit à une reprise pondérale, et l'on ne peut maintenir, chez l'homme, cette perte pondérale qu'en augmentant la dose quotidienne d'activité physique.

Cependant, nous ne savons pas si, comme chez l'homme, cette perte pondérale se maintient avec le temps, ou si la progression pondérale constatée sur les courbes atteindra un plateau statistiquement non significatif entre les différents groupes. Les groupes de rats ayant une activité physique constante et régulière, suffisante, n'augmentent pas leur masse pondérale autant que les rats sans activité physique calibrée ou ayant une activité faible (15'). De plus les rats les plus maigres en moyenne sont ceux ayant un temps de course d'une heure par jour.

Cette différence de poids peut poser un problème supplémentaire pour l'interprétation des résultats, l'obésité étant connue (chez l'homme) pour être un facteur favorisant l'arthrose [129, 130]. L'étude effectuée ne note pas de différences significatives de poids entre les groupes ayant bénéficié d'exercice, tout du moins entre les groupes 30 minutes et une heure. Ceci exclut donc le poids comme facteur pouvant augmenter l'arthrose dans les groupes ayant bénéficié de la course.

De plus, chez l'homme, la surcharge pondérale entraîne une arthrose sur des genoux sollicités, ce qui n'est pas le cas des rats n'ayant pas bénéficié de la course. En extrapolant aux rats, la similitude constatée entre l'homme et le rat vis à vis du poids et de l'exercice, nous fait penser que le poids n'est pas un facteur pouvant expliquer l'arthrose dans les groupes de rats n'ayant pas courus.

5.2 Surmenage et anabolisme du cartilage

L'analyse de la littérature confirme que l'anabolisme des protéoglycanes est un acteur important de la constitution des lésions dégénératives de l'arthrose. Dans notre étude, ce paramètre a été étudié essentiellement sur la rotule, et nous avons pu confirmer que, dans ce modèle impliquant plus particulièrement le compartiment fémoro-tibial, le cartilage rotulien n'était pas atteint par le processus dégénératif que ce soit sur le genou opéré (données préliminaires) que sur le genou controlatéral.

Nos données suggèrent donc qu'il n'y a donc pas d'effet de la course sur l'anabolisme cellulaire sur de la rotule saine. Ceci suggère par ailleurs, que si l'on extrapole aux autres compartiments, le développement des lésions dégénératives procède majoritairement d'un catabolisme prédominant, *a priori* sans stimulation de l'anabolisme. Bien que peu documenté, la bibliographie, bien que peu documentée, conforte ces résultats [122, 123] .

Ces deux études chez le chien ont étudié l'anabolisme cellulaire sur des hanches normales, après un effort de course de 40 Km, soit en une fois, soit au cours d'une année. L'étude ne retrouve pas d'anomalie cartilagineuse macroscopique ou histologique, et pas non plus de différences en terme de production de prostaglandines et d'anabolisme cellulaire. Le cartilage s'adapte donc à l'effort, mais cette adaptation ne semble pas se faire *via* une augmentation de l'anabolisme.

Cependant, une de ces études conclue à l'importance de la congruence articulaire, pour répartir harmonieusement les contraintes sur tout le cartilage. Dans notre étude, la congruence articulaire est modifiée par la section du ligament croisé antérieur, et, cependant, nous ne retrouvons pas de différences liées à l'effort. Lors de travaux préliminaires effectués [121], cette hypothèse avait été testée, entre des rats témoins simples, des rats témoins absolus (opérés sans section du LCA), et des rats courant 15 Km en 28 jours.

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative en terme d'anabolisme cellulaire entre ces différents groupes, malgré une gravité des lésions plus marquée, sur le plan histologique. Ces résultats nous permettent de ne pas retenir, dans les groupes de rats ayant couru, l'hypothèse qu'une stimulation de l'anabolisme cellulaire aurait pu intervenir de façon bénéfique.

5.3 Sévérité des lésions articulaires

Il a été réalisé, lors de travaux préliminaires, une caractérisation du modèle d'arthrose chez le rat Wistar lors de la section du Ligament Croisé Antérieur [121]. Cette étude a permis de mettre en évidence des lésions macroscopiques, histologiques et immuno-histochimiques caractéristiques de l'arthrose.

Dans cette étude, les rats sans activité physique stimulée, maintenus en cage, présentaient des lésions prédominant au niveau du plateau tibial médial et du condyle fémoral médial. Le compartiment latéral était par contre relativement épargné. (les scores latéraux sont restés toujours faibles et les lésions histologiques minimales).

L'arthrose se caractérise par une dégénérescence du cartilage due à un déséquilibre entre la synthèse et la dégradation des constituants matriciels. De multiples facteurs sont impliqués tels que les cytokines, les facteurs de croissance, les radicaux libres et les prostaglandines, qui contribuent à la régulation du métabolisme chondrocytaire [44].

L'érosion du cartilage dans les régions les plus sollicitées résulte à la fois d'une inhibition de la synthèse des constituants matriciels et d'une augmentation de leur dégradation. A l'inverse, dans les régions non portantes, l'ostéophytose traduit un déséquilibre en faveur d'une accumulation des constituants matriciels.

Dans ce travail l'étude des genoux de rats Wistar nous a permis d'établir un score reflétant ces lésions caractéristiques de l'arthrose en histologie. Il s'agit du score histologique dérivé des travaux de Mankin [120], auquel nous avons rajouté deux points, répartis sur les remaniements osseux et l'hyperplasie synoviale. Ce score reflète parfaitement l'atteinte du cartilage grâce aux colorations histologiques de routine que sont le Bleu de toluidine (BT), l'hématoxyline éosine safran (HES) et le rouge Sirius (RS).[118, 119]

Nos travaux antérieurs [121], outre la caractérisation du modèle d'arthrose par section du LCA chez le rat, ont mis en évidence un effet bénéfique d'une activité physique modérée [121]: la course a permis de limiter la gravité des lésions d'arthrose engendrées par la section du LCA. A notre connaissance, il s'agit de la première publication démontrant l'effet bénéfique de l'exercice sur un modèle d'arthrose par section du LCA chez le rat. Le but de ce travail était donc de déterminer

dans la mesure du possible la dose seuil au dessus de laquelle l'exercice, de bénéfique devenait délétère.

Nous retrouvons chez nos témoins (L+C-), lors de notre expérimentation, les mêmes résultats, c'est-à-dire une atteinte prédominant sur le compartiment médial, surtout le plateau tibial, puis le condyle fémoral médial, avec peu de lésions sur le compartiment latéral. Ceci confirme la bonne reproductibilité de notre modèle. De ces préliminaires, nous pouvons conclure que si la course peut avoir un effet bénéfique, ce sera principalement sur le compartiment médial que nous le prouverons par diminution des scores histologiques.

Le lien entre exercice et arthrose revêt ainsi une importance non négligeable. En effet, le métabolisme du chondrocyte est influencé par les contraintes biomécaniques qu'il supporte [90, 92, 131-133], ce qui a un effet modulateur sur la composition de la matrice extracellulaire. La composition du cartilage à un endroit donné d'une articulation dépend donc des contraintes mécaniques qui s'y appliquent et de l'état de l'articulation.

On peut donc s'attendre à un effet délétère de l'exercice à plus ou moins long terme. Cependant, il n'est pas possible d'établir un lien de causalité direct, et les conséquences de l'intensité de l'exercice sur la composition du cartilage et ses conséquences cliniques demeurent mal connues. Le nombre important de publications à ce sujet en atteste [25, 103, 105, 109, 111, 112, 134-138]. Le problème principal est l'effet ambivalent et controversé de l'effort sur le développement de l'arthrose mais aussi ses implications en thérapeutique chez des patients arthrosiques.

Chez l'animal, une activité physique intense [19, 20] ou à l'inverse une immobilisation prolongée [21, 23, 25] conduisent à des lésions dégénératives du cartilage proches de celles de l'arthrose. Ceci prouve que l'homéostasie du cartilage requiert des contraintes mécaniques minimales pour le maintien de ses propriétés physiques et biochimiques.

Chez l'homme, il a été bien démontré que des niveaux élevés d'activité physique prédisposaient au développement de lésions d'arthrose [138, 139] en particulier pour certaines activités sportives comme le football [99] ou encore le badminton et le squash [114]. En revanche, il ne semble pas exister de facteur favorisant de la course de fond sur le développement d'une gonarthrose [113, 140]. Roos [141] a pu démontrer l'innocuité de l'activité physique pratiquée en loisirs par rapport

au développement d'une arthrose. Une activité physique modérée pourrait même avoir un effet bénéfique et préventif [26].

Il semble donc qu'en dessous d'un certain seuil d'activité physique, il n'y ait pas d'augmentation du risque, voire un effet bénéfique. La détermination de ce seuil est donc très intéressante. Néanmoins, il existe peu d'études comparatives sur les conséquences biochimiques et histologiques d'exercices physiques d'intensités différentes. Le grand nombre des comparateurs utilisés lors de ces études

chez l'homme complique la méta-analyse des résultats : quantification réelle du niveau d'activité physique (faible < 10H par semaine ; élevé >80H;[114]), variabilité en fonction du type d'activité sportive et difficultés d'interprétation des données (antécédents traumatiques, pathologies considérées [100])

La possibilité de pouvoir comparer différents efforts parfaitement calibrés et de façon reproductible grâce à notre modèle expérimental chez le rat nous a permis de nous affranchir de ces éléments. Deux études expérimentales[18] [142] se sont attachées avant nous à étudier l'influence de la course sur le développement d'une arthrose. D'après ces travaux, 30 Km de course conduiraient à des lésions sévères alors que 15 Km n'entraîneraient que des lésions minimales. Néanmoins ces auteurs ne pratiquaient pas de section du LCA.

Nos résultats démontrent un effet bénéfique de la course statistiquement significatif à J30 pour des distances de 7 et 15 Km et un effet délétère pour 30 Km. La course pourrait donc avoir un effet positif sur la trame collagène du cartilage articulaire en renforçant celle-ci. Elle renforcerait aussi les muscles et ligaments péri-articulaires permettant ainsi un meilleur amortissement des chocs et contraintes mécaniques subies par l'articulation [93]. Dans ces conditions, une réduction de la gravité de l'arthrose a déjà été observée précédemment chez le hamster [143].

La diminution du risque d'arthrose pourrait donc être la conséquence du renforcement du cartilage, par l'amélioration des propriétés du réseau collagénique et des structures adjacentes, grâce à la course.

6

Conclusions

Dans notre travail, nous avons pu montrer qu'expérimentalement, un exercice régulier et d'intensité intermédiaire, pouvait, comme en clinique, influencer la prise de poids de jeunes rats et améliorer de façon significative l'évolution de lésions dégénératives du cartilage articulaire fémoro-tibial consécutives à une lésion du ligament croisé antérieur.

Ces résultats sont similaires à nombre de ceux rapportés en clinique. En revanche, il est probable qu'il n'existe pas de niveau sportif (protecteur ou délétère) univoque en raison des variations interindividuelles. Lors de ce programme expérimental chez le rat, une course modérée de 7 Km et 15 Km sur un genou avec ligament croisé antérieur rompu diminue la sévérité de l'évolution des lésions dégénératives.

Une course intensive 30 Km, entraîne quant à elle une dégradation du cartilage exagérée. Ceci conforte le fait qu'une activité physique modérée régulière et quotidienne pourrait participer activement à la conservation de notre «capital» cartilage. [113, 144]

Il est en effet communément admis que, contrairement à une inactivité complète, l'effort, ou une activité physique modérée de type physiologique, stimulent le cartilage, le rendant mécaniquement plus résistant aux microtraumatismes.

Nos approches préliminaires mécanistiques suggèrent, grâce à nos travaux biochimiques et immuno-histochimiques, que certaines cytokines pro-inflammatoires et des mécanismes apoptotiques pourraient participer à la constitution des lésions du cartilage articulaire et que des médiateurs anti-apoptotiques, comme les protéines de choc thermique, notamment Hsp70, pourraient intervenir dans la protection du cartilage vis-à-vis de la progression des lésions dégénératives de type arthrosiques.

Ces résultats ouvrent de nouvelles voies de recherche pour comprendre les mécanismes complexes de l'arthrose.

7

Références

Bibliographiques

1. **Pond, M.J. and G. Nuki**, *Experimentally-induced osteoarthritis in the dog*. Ann Rheum Dis, 1973. 32(4): p. 387-8.
2. **Marshall, K.W. and A.D. Chan**, Arthroscopic anterior cruciate ligament transection induces canine osteoarthritis. J Rheumatol, 1996. 23(2): p. 338-43.
3. **Brandt, K.D.**, Insights into the natural history of osteoarthritis provided by the cruciate-deficient dog. An animal model of osteoarthritis. Ann N Y Acad Sci, 1994. 732: p. 199-205.
4. **Kuo, S.Y., S.J. Chu, C.M. Hsu, C.M. Chen, M.L. Chang, and D.M. Chang**, *An experimental model of osteoarthritis in rabbit*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 1994. 54(6): p. 377-81.
5. **Vignon, E., P. Mathieu, J. Bejui, J. Descotes, D. Hartmann, L.M. Patricot, and M. Richard**, *Study of an inhibitor of plasminogen activator (tranexamic acid) in the treatment of experimental osteoarthritis*. J Rheumatol Suppl, 1991. 27: p. 131-3.
6. **Christensen, S.B.**, Localization of bone-seeking agents in developing, experimentally induced osteoarthritis in the knee joint of the rabbit. Scand J Rheumatol, 1983. 12(4): p. 343-9.
7. **Kaab, M.J., K. Ito, J.M. Clark, and H.P. Notzli**, *The acute structural changes of loaded articular cartilage following meniscectomy or ACL-transection*. Osteoarthritis Cartilage, 2000. 8(6): p. 464-73.
8. **Stoop, R., P. Buma, P.M. van der Kraan, A.P. Hollander, R.C. Billingham, T.H. Meijers, A.R. Poole, and W.B. van den Berg**, *Type II collagen degradation in articular cartilage fibrillation after anterior cruciate ligament transection in rats*. Osteoarthritis Cartilage, 2001. 9(4): p. 308-15.
9. **Guingamp, C., P. Gegout-Pottie, L. Philippe, B. Terlain, P. Netter, and P. Gillet**, *Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry*. Arthritis Rheum, 1997. 40(9): p. 1670-9.

10. **van der Kraan, P.M., E.L. Vitters, L.B. van de Putte, and W.B. van den Berg,** *Development of osteoarthritic lesions in mice by "metabolic" and "mechanical" alterations in the knee joints.* Am J Pathol, 1989. 135(6): p. 1001-14.
11. **Kalbhenn, D.A.,** Chemical model of osteoarthritis--a pharmacological evaluation. J Rheumatol, 1987. 14 Spec No: p. 130-1.
12. **Bentley, G.,** *Papain-induced degenerative arthritis of the hip in rabbits.* J Bone Joint Surg Br, 1971. 53(2): p. 324-37.
13. **Bentley, G.,** *Articular cartilage studies and osteoarthrosis.* Ann R Coll Surg Engl, 1975. 57(2): p. 86-100.
14. **Huang, M.H., H.J. Ding, C.Y. Chai, Y.F. Huang, and R.C. Yang,** *Effects of sonication on articular cartilage in experimental osteoarthritis.* J Rheumatol, 1997. 24(10): p. 1978-84.
15. **van Osch, G.J., P.M. van der Kraan, L. Blankevoort, R. Huiskes, and W.B. van den Berg,** Relation of ligament damage with site specific cartilage loss and osteophyte formation in collagenase induced osteoarthritis in mice. J Rheumatol, 1996. 23(7): p. 1227-32.
16. **Kikuchi, T., T. Sakuta, and T. Yamaguchi,** *Intra-articular injection of collagenase induces experimental osteoarthritis in mature rabbits.* Osteoarthritis Cartilage, 1998. 6(3): p. 177-86.
17. **Williams, J.M., D.L. Felten, R.G. Peterson, and B.L. O'Connor,** *Effects of surgically induced instability on rat knee articular cartilage.* J Anat, 1982. 134(Pt 1): p. 103-9.
18. **Pap, G., R. Eberhardt, I. Sturmer, A. Machner, H. Schwarzberg, A. Roessner, and W. Neumann,** Development of osteoarthritis in the knee joints of Wistar rats after strenuous running exercise in a running wheel by intracranial self-stimulation. Pathol Res Pract, 1998. 194(1): p. 41-7.
19. **Arokoski, J.P., M.M. Hyttinen, T. Lapvetelainen, P. Takacs, B. Kosztaczky, L. Modis, V. Kovanen, and H. Helminen,** Decreased birefringence of the superficial zone collagen network in the canine knee (stifle) articular cartilage after long distance running training, detected by quantitative polarised light microscopy. Ann Rheum Dis, 1996. 55(4): p. 253-64.

20. **Saamamen, A.M., I. Kiviranta, J. Jurvelin, H.J. Helminen, and M. Tammi**, Proteoglycan and collagen alterations in canine knee articular cartilage following 20 km daily running exercise for 15 weeks. *Connect Tissue Res*, 1994. 30(3): p. 191-201.
21. **Palmoski, M., E. Perricone, and K.D. Brandt**, Development and reversal of a proteoglycan aggregation defect in normal canine knee cartilage after immobilization. *Arthritis Rheum*, 1979. 22(5): p. 508-17.
22. **Kiviranta, I., J. Jurvelin, M. Tammi, A.M. Saamanen, and H.J. Helminen**, Weight bearing controls glycosaminoglycan concentration and articular cartilage thickness in the knee joints of young beagle dogs. *Arthritis Rheum*, 1987. 30(7): p. 801-9.
23. **van Lent, P.L., F.A. van de Loo, L. van den Bersselaar, and W.B. van den Berg**, *Chondrocyte nonresponsiveness of arthritic articular cartilage caused by short term immobilization*. *J Rheumatol*, 1991. 18(5): p. 709-15.
24. **Haapala, J., M.J. Lammi, R. Inkinen, J.J. Parkkinen, U.M. Agren, J. Arokoski, I. Kiviranta, H.J. Helminen, and M.I. Tammi**, *Coordinated regulation of hyaluronan and aggrecan content in the articular cartilage of immobilized and exercised dogs*. *J Rheumatol*, 1996. 23(9): p. 1586-93.
25. **Kiviranta, I., M. Tammi, J. Jurvelin, A.M. Saamanen, and H.J. Helminen**, Moderate running exercise augments glycosaminoglycans and thickness of articular cartilage in the knee joint of young beagle dogs. *J Orthop Res*, 1988. 6(2): p. 188-95.
26. **Manninen, P., H. Riihimaki, M. Heliovaara, and O. Suomalainen**, *Physical exercise and risk of severe knee osteoarthritis requiring arthroplasty*. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. 40(4): p. 432-7.
27. **Penninx, B.W., S.P. Messier, W.J. Rejeski, J.D. Williamson, M. DiBari, C. Cavazzini, W.B. Applegate, and M. Pahor**, *Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis*. *Arch Intern Med*, 2001. 161(19): p. 2309-16.
28. **Lozoya, K.A. and J.B. Flores**, *A novel rat osteoarthrosis model to assess apoptosis and matrix degradation*. *Pathol Res Pract*, 2000. 196(11): p. 729-45.

29. **Hunter, W.**, Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743. Clin Orthop, 1995(317): p. 3-6.
30. **Heberden, W.**, Commentaries on the history and cure of disease. London T Payne, 1802.
31. **Cruveilhier, J.**, Observations sur les cartilages diarthrodiaux et les maladies des articulations. Arch Gen M, 1824. 4: p. 161-198.
32. **Adams, R.**, A treatise on rheumatic gout or chronic rheumatic arthritis of all the joints. london J Churchill, 1857.
33. **Charcot, J.**, Leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques. Paris: Lecrosnier et Babé, 1890.
34. **Nicols, E. and F. Richardson**, *Arthritis deformans*. J Med Res, 1909. 21: p. 149-222.
35. **Pommer, G.**, über die mikroskopischen Kennzeichen und die Entstehungsbedingungen des Arthritis deformans (nebstrienen Beitragen zur Kenntnis der Knorpelknötchen). Virchows Arch, 1927. 263: p. 434-514.
36. **Van Sasse, J., L. Van Romunde, A. Cats, J. Vandenbroucke, and H. Valkenburg**, Epidemiology of osteoarthritis : Zoetermeer survey. Comparison of radiologic osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis, 1989. 48: p. 271-280.
37. **Anderson, J.J. and D.T. Felson**, Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. Am J Epidemiol, 1988. 128(1): p. 179-89.
38. **Bremner, J.M., J.S. Lawrence, and W.E. Miall**, *Degenerative joint disease in a Jamaican rural population*. Ann Rheum Dis, 1968. 27(4): p. 326-32.
39. **Lawrence, J.S. and M. Sebo**, The geography of osteoarthritis. In Nuki Ed. The aetiopathogenesis of osteoarthritis. Kent : Pitman Medical, 1980: p. 155-183.
40. **Felson, D.T.**, The epidemiology of osteoarthritis : prevalence and risk factors. In : Kuettner, KE, Goldberg, VM eds. Osteoarthritic disorders : workshop, Monterey, California, April 1994. American Academy of orthopaedic Surgeons, Rosemont. 1995: p. 13-24.

41. **Felson, D.T.**, *Epidemiology of hip and knee osteoarthritis*. Epidemiol Rev, 1988. 10: p. 1-28.
42. **Hochberg, M.C., R.C. Lawrence, D.F. Everett, and J. Cornoni-Huntley**, Epidemiologic associations of pain in osteoarthritis of the knee: data from the National Health and Nutrition Examination Survey and the National Health and Nutrition Examination-I Epidemiologic Follow-up Survey. Semin Arthritis Rheum, 1989. 18(4 Suppl 2): p. 4-9.
43. **Ficat, P. and J. Arlet**, *[Etiopathogenesis of arthrosis; nosological consequences]*. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1977. 44(11): p. 627-31.
44. **Westacott, C.I. and M. Sharif**, *Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction?* Semin Arthritis Rheum, 1996. 25(4): p. 254-72.
45. **Van der rest, M. and R. Garrone**, *Collagen family of proteins*. Faseb J, 1991. 5: p. 2814-23.
46. **Whight, T., D. Heiegard, and V. Hascall** Proteoglycans structure and function. In : Hay ED, ed. Cellbiology of the Extracellular matrix, 2nd ed. Plenum Press New York, 1991: p. 45-78.
47. **Hunziker, E.**, Articular cartilage structure in humans and experimental animals. In : Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC. eds Articular cartilage and osteoarthritis. Raven Press. New York, 1991: p. 183-199.
48. **Ghadially, F.**, *Fine structure of synovial joints*. Butterworths, 1983. London.
49. **Poole, C.**, Chondrons. The chondrocyte and its pericellular environment. In : Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC eds. Articular cartilage and osteoarthritis. Raven Press. New York. 1991: p. 201-220.
50. **Poole, C.A., M.H. Flint, and B.W. Beaumont**, Chondrons in cartilage: ultrastructural analysis of the pericellular microenvironment in adult human articular cartilages. J Orthop Res, 1987. 5(4): p. 509-22.
51. **Broom, N.D.**, The collagenous architecture of articular cartilage--a synthesis of ultrastructure and mechanical function. J Rheumatol, 1986. 13(1): p. 142-52.

52. **Aydelotte, M., B. Schumacher, and K. Kuettner**, Heterogeneity of articular chondrocytes. In : Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC : articular cartilage and osteoarthritis. Raven Press. New York. 1991: p. 231-250.
53. **Brown, P.D. and P.D. Benya**, Alterations in chondrocyte cytoskeletal architecture during phenotypic modulation by retinoic acid and dihydrocytochalasin B-induced reexpression. J Cell Biol, 1988. 106(1): p. 171-9.
54. **Eggli, P.S., E.B. Hunziker, and R.K. Schenk**, Quantitation of structural features characterizing weight- and less-weight-bearing regions in articular cartilage: a stereological analysis of medial femoral condyles in young adult rabbits. Anat Rec, 1988. 222(3): p. 217-27.
55. **Oegema, T. and R. Thompson**, The zone of calcified cartilage. Its role in osteoarthritis. In : Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC eds. Articular cartilage and osteoarthritis. Raven Press. New York. 1991: p. 319-331.
56. **Revell, P.A., C. Pirie, G. Amir, S. Rashad, and F. Walker**, Metabolic activity in the calcified zone of cartilage: observations on tetracycline labelled articular cartilage in human osteoarthritic hips. Rheumatol Int, 1990. 10(4): p. 143-7.
57. **Bullough, P.G. and A. Jagannath**, The morphology of the calcification front in articular cartilage. Its significance in joint function. J Bone Joint Surg Br, 1983. 65(1): p. 72-8.
58. **Pritzker, K.P.**, Animal models for osteoarthritis: processes, problems and prospects. Ann Rheum Dis, 1994. 53(6): p. 406-20.
59. **Arlet, J. and P. Gedeon**, [*Experimental arthrosis*]. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1982. 49(2): p. 145-52.
60. **Arsever, C.L. and G.G. Bole**, *Experimental osteoarthritis induced by selective myectomy and tendotomy*. Arthritis Rheum, 1986. 29(2): p. 251-61.
61. **Kiss, I. and I. Foldes**, *Effect of experimental patellar luxation on the knee joint in the rat*. Acta Morphol Hung, 1983. 31(4): p. 371-86.

62. **Leung, K.S., L. Qin, M.C. Leung, L.L. Fu, and C.W. Chan**, Partial patellectomy induces a decrease in the proteoglycan content in the remaining patellar articular cartilage. An experimental study in rabbits. *Clin Exp Rheumatol*, 1999. 17(5): p. 597-600.
63. **Appleyard, R.C., P. Ghosh, and M.V. Swain**, Biomechanical, histological and immunohistological studies of patellar cartilage in an ovine model of osteoarthritis induced by lateral meniscectomy. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999. 7(3): p. 281-94.
64. **Bendele, A.M.**, Progressive chronic osteoarthritis in femorotibial joints of partial medial meniscectomized guinea pigs. *Vet Pathol*, 1987. 24(5): p. 444-8.
65. **Brandt, K.D., S.L. Myers, D. Burr, and M. Albrecht**, Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum*, 1991. 34(12): p. 1560-70.
66. **Fernandes, J.C., D. Jovanovic, F. Dehnade, J. Martel-Pelletier, and J.P. Pelletier**, [Resection of the anterior cruciate ligament of the knee using arthroscopy induces arthrosis in dogs. Validity of the Pond-Nuki model]. *Ann Chir*, 1998. 52(8): p. 768-75.
67. **Hasler, E.M., W. Herzog, T.R. Leonard, A. Stano, and H. Nguyen**, *In vivo knee joint loading and kinematics before and after ACL transection in an animal model*. *J Biomech*, 1998. 31(3): p. 253-62.
68. **Lane, J.M., E. Chisena, and J. Black**, Experimental knee instability: early mechanical property changes in articular cartilage in a rabbit model. *Clin Orthop*, 1979(140): p. 262-5.
69. **Setton, L.A., V.C. Mow, F.J. Muller, J.C. Pita, and D.S. Howell**, Mechanical properties of canine articular cartilage are significantly altered following transection of the anterior cruciate ligament. *J Orthop Res*, 1994. 12(4): p. 451-63.
70. **Setton, L.A., V.C. Mow, and D.S. Howell**, Mechanical behavior of articular cartilage in shear is altered by transection of the anterior cruciate ligament. *J Orthop Res*, 1995. 13(4): p. 473-82.
71. **Stoop, R., P. Buma, P.M. van der Kraan, A.P. Hollander, R. Clark Billingham, A. Robin Poole, and W.B. van den Berg**, Differences in type II collagen degradation between

peripheral and central cartilage of rat stifle joints after cranial cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(9): p. 2121-31.

72. **Renberg, W.C., S.A. Johnston, C.B. Carrig, S.C. Budsberg, K. Ye, and H.P. Veit**, *Evaluation of a method for experimental induction of osteoarthritis of the hip joints in dogs*. *Am J Vet Res*, 2000. 61(5): p. 484-91.

73. **Panula, H.E., H.J. Helminen, and I. Kiviranta**, *Slowly progressive osteoarthritis after tibial valgus osteotomy in young beagle dogs*. *Clin Orthop*, 1997(343): p. 192-202.

74. **Johnson, R.G. and A.R. Poole**, Degenerative changes in dog articular cartilage induced by a unilateral tibial valgus osteotomy. *Exp Pathol*, 1988. 33(3): p. 145-64.

75. **Behrens, F., E.L. Kraft, and T.R. Oegema, Jr.**, Biochemical changes in articular cartilage after joint immobilization by casting or external fixation. *J Orthop Res*, 1989. 7(3): p. 335-43.

76. **Haapala, J., J.P. Arokoski, S. Ronkko, U. Agren, V.M. Kosma, L.S. Lohmander, M. Tammi, H.J. Helminen, and I. Kiviranta**, Decline after immobilisation and recovery after remobilisation of synovial fluid IL1, TIMP, and chondroitin sulphate levels in young beagle dogs. *Ann Rheum Dis*, 2001. 60(1): p. 55-60.

77. **Kallio, P.E., J.E. Michelsson, and J.M. Bjorkenheim**, Immobilization leads to early changes in hydrostatic pressure of bone and joint. A study on experimental osteoarthritis in rabbits. *Scand J Rheumatol*, 1988. 17(1): p. 27-32.

78. **Leroux, M.A., H.S. Cheung, J.L. Bau, J.Y. Wang, D.S. Howell, and L.A. Setton**, *Altered mechanics and histomorphometry of canine tibial cartilage following joint immobilization*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001. 9(7): p. 633-40.

79. **Videman, T.**, Experimental osteoarthritis in the rabbit: comparison of different periods of repeated immobilization. *Acta Orthop Scand*, 1982. 53(3): p. 339-47.

80. **Huang, M.H., R.C. Yang, H.J. Ding, and C.Y. Chai**, *Ultrasound effect on level of stress proteins and arthritic histology in experimental arthritis*. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999. 80(5): p. 551-6.

81. **Kopp, S., C. Meijersjo, and E. Clemensson**, *Induction of osteoarthrosis in the guinea pig knee by papain*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1983. 55(3): p. 259-66.
82. **Blattert, T.R., E. Kunz, J. Muller, and A. Weckbach**, [Induction of arthritis in healthy knee joints after intra-articular injection of the proteolytic enzyme elastase - An experimental investigation in the rabbit]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2002. 140(1): p. 101-5.
83. **Borsiczky, B., G. Zadravecz, and E. Roth**, *Haemarthros induced articular cartilage degradation*. Acta Chir Hung, 1997. 36(1-4): p. 43-5.
84. **Lapadula, G., B. Nico, F.P. Cantatore, R. La Canna, L. Roncali, and V. Pipitone**, *Early ultrastructural changes of articular cartilage and synovial membrane in experimental vitamin A-induced osteoarthritis*. J Rheumatol, 1995. 22(10): p. 1913-21.
85. **Gegout, P., P. Gillet, D. Chevrier, C. Guingamp, B. Terlain, and P. Netter**, *Characterization of zymosan-induced arthritis in the rat: effects on joint inflammation and cartilage metabolism*. Life Sci, 1994. 55(17): p. PL321-6.
86. **van Beuningen, H.M., H.L. Glansbeek, P.M. van der Kraan, and W.B. van den Berg**, *Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor-beta injections*. Osteoarthritis Cartilage, 2000. 8(1): p. 25-33.
87. **Buschmann, M.D., Y.A. Gluzband, A.J. Grodzinsky, and E.B. Hunziker**, *Mechanical compression modulates matrix biosynthesis in chondrocyte/agarose culture*. J Cell Sci, 1995. 108 (Pt 4): p. 1497-508.
88. **Guilak, F., B.C. Meyer, A. Ratcliffe, and V.C. Mow**, *The effects of matrix compression on proteoglycan metabolism in articular cartilage explants*. Osteoarthritis Cartilage, 1994. 2(2): p. 91-101.
89. **Kaarniranta, K., C.I. Holmberg, M.J. Lammi, J.E. Eriksson, L. Sistonen, and H.J. Helminen**, *Primary chondrocytes resist hydrostatic pressure-induced stress while primary synovial cells and fibroblasts show modified Hsp70 response*. Osteoarthritis Cartilage, 2001. 9(1): p. 7-13.
90. **Lee, D.A. and D.L. Bader**, *Compressive strains at physiological frequencies influence the metabolism of chondrocytes seeded in agarose*. J Orthop Res, 1997. 15(2): p. 181-8.

91. **Steinmeyer, J., S. Knue, R.X. Raiss, and I. Pelzer**, Effects of intermittently applied cyclic loading on proteoglycan metabolism and swelling behaviour of articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999. 7(2): p. 155-64.
92. **Wong, M., M. Siegrist, and X. Cao**, Cyclic compression of articular cartilage explants is associated with progressive consolidation and altered expression pattern of extracellular matrix proteins. *Matrix Biol*, 1999. 18(4): p. 391-9.
93. **Lapvetelainen, T., M. Hyttinen, J. Lindblom, T.K. Langsjö, R. Sironen, S.W. Li, M. Arita, D.J. Prockop, K. Puustjarvi, and H.J. Helminen**, *More knee joint osteoarthritis (OA) in mice after inactivation of one allele of type II procollagen gene but less OA after lifelong voluntary wheel running exercise*. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001. 9(2): p. 152-60.
94. **Lapvetelainen, T., T. Nevalainen, J.J. Parkkinen, J. Arokoski, K. Kiraly, M. Hyttinen, P. Halonen, and H.J. Helminen**, *Lifelong moderate running training increases the incidence and severity of osteoarthritis in the knee joint of C57BL mice*. *Anat Rec*, 1995. 242(2): p. 159-65.
95. **Helminen, H.J., A.M. Saamanen, H. Salminen, and M.M. Hyttinen**, *Transgenic mouse models for studying the role of cartilage macromolecules in osteoarthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2002. 41(8): p. 848-56.
96. **Mabuchi, K. and H. Fujie**, *Use of robotics technology to measure friction in animal joints*. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 1996. 11(3): p. 121-125.
97. **Axelsson, S., A. Holmlund, and A. Hjerpe**, *An experimental model of osteoarthrosis in the temporomandibular joint of the rabbit*. *Acta Odontol Scand*, 1992. 50(5): p. 273-80.
98. **Arokoski, J.P., J.S. Jurvelin, U. Vaatainen, and H.J. Helminen**, *Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading*. *Scand J Med Sci Sports*, 2000. 10(4): p. 186-98.
99. **Klunder, K.B., B. Rud, and J. Hansen**, *Osteoarthritis of the hip and knee joint in retired football players*. *Acta Orthop Scand*, 1980. 51(6): p. 925-7.
100. **Gross, P. and B. Marti**, Risk of degenerative ankle joint disease in volleyball players: study of former elite athletes. *Int J Sports Med*, 1999. 20(1): p. 58-63.

101. **Vingard, E., L. Alfredsson, I. Goldie, and C. Hogstedt**, *Sports and osteoarthritis of the hip. An epidemiologic study*. Am J Sports Med, 1993. 21(2): p. 195-200.
102. **Felson, D.T. and Y. Zhang**, An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis Rheum, 1998. 41(8): p. 1343-55.
103. **Konradsen, L., E.M. Hansen, and L. Sondergaard**, *Long distance running and osteoarthritis*. Am J Sports Med, 1990. 18(4): p. 379-81.
104. **Buckwalter, J.A.**, Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse, and abuse: experimental studies. J Rheumatol Suppl, 1995. 43: p. 13-5.
105. **Buckwalter, J.A. and N.E. Lane**, *Athletics and osteoarthritis*. Am J Sports Med, 1997. 25(6): p. 873-81.
106. **Buckwalter, J.A. and H.J. Mankin**, Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. Instr Course Lect, 1998. 47: p. 487-504.
107. **Buckwalter, J.A.**, *Articular cartilage injuries*. Clin Orthop, 2002(402): p. 21-37.
108. **Chikanza, I. and L. Fernandes**, *Novel strategies for the treatment of osteoarthritis*. Expert Opin Investig Drugs, 2000. 9(7): p. 1499-510.
109. **Clyman, B.**, *Exercise in the treatment of osteoarthritis*. Curr Rheumatol Rep, 2001. 3(6): p. 520-3.
110. **Deyle, G.D., N.E. Henderson, R.L. Matekel, M.G. Ryder, M.B. Garber, and S.C. Allison**, *Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 2000. 132(3): p. 173-81.
111. **Singer, F., G. Wostry, and W. Wolk**, *[Physical and occupational therapy considerations in osteoarthritis]*. Wien Med Wochenschr, 1995. 145(5): p. 119-22.
112. **Levy, A.S., J. Lohnes, S. Sculley, M. LeCroy, and W. Garrett**, *Chondral delamination of the knee in soccer players*. Am J Sports Med, 1996. 24(5): p. 634-9.

113. **Lane, N.E., D.A. Bloch, H.H. Jones, W.H. Marshall, Jr., P.D. Wood, and J.F. Fries,** *Long-distance running, bone density, and osteoarthritis.* Jama, 1986. 255(9): p. 1147-51.
114. **Sandmark, H. and E. Vingard,** *Sports and risk for severe osteoarthrosis of the knee.* Scand J Med Sci Sports, 1999. 9(5): p. 279-84.
115. **Johnson, R.J., B.D. Beynnon, C.E. Nichols, and P.A. Renstrom,** *The treatment of injuries of the anterior cruciate ligament.* J Bone Joint Surg Am, 1992. 74(1): p. 140-51.
116. **Fetto, J.F. and J.L. Marshall,** *The natural history and diagnosis of anterior cruciate ligament insufficiency.* Clin Orthop, 1980(147): p. 29-38.
117. **Clatworthy, M. and A. Amendola,** *The anterior cruciate ligament and arthritis.* Clin Sports Med, 1999. 18(1): p. 173-98, vii.
118. **Constantine, V.S. and R.W. Mowry,** *Selective staining of human dermal collagen. I. An analysis of standard methods.* J Invest Dermatol, 1968. 50(5): p. 414-8.
119. **Junqueira, L.C., G. Bignolas, and R.R. Brentani,** *Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections.* Histochem J, 1979. 11(4): p. 447-55.
120. **Mankin, H.J., H. Dorfman, L. Lippiello, and A. Zarins,** *Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data.* J Bone Joint Surg Am, 1971. 53(3): p. 523-37.
121. **Galois L, E.S., Grossin L, Cournil C, Pinzano A, Mainard D, Netter P, Gillet P,** *Moderate impact exercise is associated with a decreased severity of experimental rat OA.* Rheumatology (Oxford), 2002. Sous presse.
122. **Lammi, M.J., T.P. Hakkinen, J.J. Parkkinen, M. Hyttinen, M. Jortikka, H.J. Helminen, and M. Tammi,** *Effects of long-term running exercise on canine femoral head articular cartilage.* Agents Actions Suppl, 1993. 39: p. 95-9.
123. **Lammi, M.J., T.P. Hakkinen, J.J. Parkkinen, M.M. Hyttinen, M. Jortikka, H.J. Helminen, and M.I. Tammi,** *Adaptation of canine femoral head articular cartilage to long distance running exercise in young beagles.* Ann Rheum Dis, 1993. 52(5): p. 369-77.

124. **Gordon, P.M., G.W. Heath, A. Holmes, and D. Christy**, *The quantity and quality of physical activity among those trying to lose weight*. Am J Prev Med, 2000. 18(1): p. 83-6.
125. **Fogelholm, M. and K. Kukkonen-Harjula**, *Does physical activity prevent weight gain--a systematic review*. Obes Rev, 2000. 1(2): p. 95-111.
126. **DiPietro, L.**, Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues. Med Sci Sports Exerc, 1999. 31(11 Suppl): p. S542-6.
127. **DiPietro, L.**, Physical activity, body weight, and adiposity: an epidemiologic perspective. Exerc Sport Sci Rev, 1995. 23: p. 275-303.
128. **DiPietro, L., D.F. Williamson, C.J. Caspersen, and E. Eaker**, The descriptive epidemiology of selected physical activities and body weight among adults trying to lose weight: the Behavioral Risk Factor Surveillance System survey, 1989. Int J Obes Relat Metab Disord, 1993. 17(2): p. 69-76.
129. **Coggon, D., I. Reading, P. Croft, M. McLaren, D. Barrett, and C. Cooper**, *Knee osteoarthritis and obesity*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. 25(5): p. 622-7.
130. **Cooper, C., S. Snow, T.E. McAlindon, S. Kellingray, B. Stuart, D. Coggon, and P.A. Dieppe**, *Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis*. Arthritis Rheum, 2000. 43(5): p. 995-1000.
131. **Wong, M., P. Wuethrich, M.D. Buschmann, P. Eggli, and E. Hunziker**, Chondrocyte biosynthesis correlates with local tissue strain in statically compressed adult articular cartilage. J Orthop Res, 1997. 15(2): p. 189-96.
132. **Little, C.B. and P. Ghosh**, Variation in proteoglycan metabolism by articular chondrocytes in different joint regions is determined by post-natal mechanical loading. Osteoarthritis Cartilage, 1997. 5(1): p. 49-62.
133. **Little, C.B., P. Ghosh, and R. Rose**, The effect of strenuous versus moderate exercise on the metabolism of proteoglycans in articular cartilage from different weight-bearing regions of the equine third carpal bone. Osteoarthritis Cartilage, 1997. 5(3): p. 161-72.
134. **Panush, R.S. and D.G. Brown**, *Exercise and arthritis*. Sports Med, 1987. 4(1): p. 54-64.

135. **Saxon, L., C. Finch, and S. Bass**, Sports participation, sports injuries and osteoarthritis: implications for prevention. *Sports Med*, 1999. 28(2): p. 123-35.
136. **Murray, R.C., C.F. Zhu, A.E. Goodship, K.H. Lakhani, C.M. Agrawal, and K.A. Athanasiou**, *Exercise affects the mechanical properties and histological appearance of equine articular cartilage*. *J Orthop Res*, 1999. 17(5): p. 725-31.
137. **Frost, H.M.**, Joint anatomy, design, and arthroses: insights of the Utah paradigm. *Anat Rec*, 1999. 255(2): p. 162-74.
138. **Cheng, Y., C.A. Macera, D.R. Davis, B.E. Ainsworth, P.J. Troped, and S.N. Blair**, *Physical activity and self-reported, physician-diagnosed osteoarthritis: is physical activity a risk factor?* *J Clin Epidemiol*, 2000. 53(3): p. 315-22.
139. **Vingard, E., L. Alfredsson, and H. Malchau**, Osteoarthritis of the hip in women and its relationship to physical load from sports activities. *Am J Sports Med*, 1998. 26(1): p. 78-82.
140. **Panush, R.S., C. Schmidt, J.R. Caldwell, N.L. Edwards, S. Longley, R. Yonker, E. Webster, J. Nauman, J. Stork, and H. Pettersson**, *Is running associated with degenerative joint disease?* *Jama*, 1986. 255(9): p. 1152-4.
141. **Roos, H.**, [Increased risk of knee and hip arthrosis among elite athletes. Lower level exercise and sports seem to be "harmless"]. *Lakartidningen*, 1998. 95(42): p. 4606-10.
142. **Machner, A., T. Pap, H. Schwarzberg, H.W. Neumann, and G. Pap**, [Joint loading as a possible etiology for arthrosis development. Results of animal experiment studies of the rat model]. *Zentralbl Chir*, 2000. 125(6): p. 536-42.
143. **Otterness, I.G., J.D. Eskra, M.L. Bliven, A.K. Shay, J.P. Pelletier, and A.J. Milici**, *Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster*. *Arthritis Rheum*, 1998. 41(11): p. 2068-76.
144. **Lequesne, M.G., N. Dang, and N.E. Lane**, *Sport practice and osteoarthritis of the limbs*. *Osteoarthritis Cartilage*, 1997. 5(2): p. 75-86.

Annexe 1

Score histologique de MANKIN modifié.

Cartilage

Structure (surface)

- Normale
- Irrégulière avec pannus
- Fissures jusqu'à la zone de transition
- Fissures jusqu'à la zone radiale
- Fissures jusqu'à la zone calcifiée
- Désorganisation complète

Cellules (Répartition))

- Normale
- Hypercellularité diffuse
- Clusters
- Hypocellularité

Coloration au Bleu de Toluidine

- Homogène et intense (normal)
- Décoloration faible
- Décoloration modérée
- Décoloration sévère
- Pas de coloration notée

Epaisseur de la couche de chondrocytes hypertrophiques

- Normale
- Diminution modérée
- Diminution totale

Architecture (des fibres de collagène en lumière polarisée)

- Homogène et légèrement plus intense en superficie (normale)
- Intensification de la coloration de la couche superficielle
- Intensification de la coloration jusqu'à la couche moyenne
- Intensification de la coloration jusqu'à la couche de cartilage calcifiée

Coloration des collagènes

- Homogène et légèrement plus intense en superficie (normal)
- Intensification de la coloration de la couche superficielle
- Intensification de la coloration jusqu'à la couche moyenne
- Intensification de la coloration jusqu'à la couche de cartilage calcifiée

Synoviale**Fibrose**

Non fibreux

Modéré

Sévère

Hyperplasie

Non

Oui

Angiogenèse

Non

Oui

Remaniements osseux**Ostéoides/chondroides**

Pas de remaniement osseux

Remaniement osseux

Ostéolyse

Non

Oui

RESUME DE LA THESE

L'arthrose expérimentale chez le rat par section du ligament croisé antérieur est un modèle récemment caractérisé, proche de certaines conditions physiopathologiques rencontrées en clinique. L'effet de l'exercice sur un cartilage sain ou lésé reste controversé, dans le cadre d'anomalies de répartition des charges sur une articulation. Ce travail, mené chez le rat, à l'aide d'un exercice calibré, tente de quantifier l'influence de l'intensité de l'effort sur un cartilage lésé par une rupture du LCA. L'étude expérimentale conduite, basée principalement sur des critères histologiques, a permis de conclure qu'un exercice modéré chez le rat (course de 15 et 30 Km sur 30 jours) permet de protéger dans une certaine mesure le cartilage fémoro-tibial de rat. Ce travail ouvre de nouvelles voies de recherche, en insistant sur la nécessité de cerner une plage bénéfique d'intensité de l'effort dans le cadre d'une rééducation d'un genou instable, au delà de laquelle ne pas aller. De plus, ce travail ouvre d'intéressantes perspectives dans les domaines des cibles pharmacologiques de l'arthrose et plus particulièrement certains mécanismes anti-apoptotiques, dont la surexpression des protéines de choc thermique.

TITRE EN ANGLAIS

Effect of strenuous running in an experimental model of rat osteoarthritis.

Influence du surmenage articulaire lors d'un modèle d'arthrose expérimentale chez le rat

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE ANNÉE 2002

MOTS CLEFS :

Arthrose, Rupture du ligament croisé antérieur, Exercice, Rat, Modèle expérimental

INTITULE ET ADRESSE DE L' UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex