

GRAND ANGLE

ARTICULATIONS

Des rouages vitaux à mieux protéger

Dossier réalisé par
Kheira Bettayeb

Du 11 au 23 mai 2023 auront lieu, à Grenoble, les Journées nationales de rhumatologie, où des professionnels de santé de toute la France discuteront de nouvelles avancées dans ce domaine. Il y sera beaucoup question des maladies des articulations. Particulièrement douloureuses, invalidantes et touchant différentes tranches d'âge — et pas uniquement les personnes âgées —, ces pathologies ne bénéficient pas encore de traitements curatifs. Heureusement, la recherche dans ce domaine est très active. Le point sur les dernières avancées à l'Inserm contre les maladies articulaires.

Flexion, extension, rotation, écartement ou rapprochement d'un membre... Notre corps est une machine extraordinairement souple et mobile, capable de réaliser toutes sortes de mouvements complexes et précis, qui nous permettent de marcher, courir, nager, sauter, danser, nous pencher en avant, taper sur un clavier ou encore manier des couverts. Cette formidable dextérité, on la doit à des structures souvent négligées : les articulations. « *Considérées par beaucoup comme moins importantes que d'autres organes, tels le cœur et le cerveau, ces zones charnières sont pourtant tout aussi vitales* », souligne **Francis Berenbaum**, rhumatologue à l'hôpital Saint-Antoine à Paris et responsable d'une équipe Inserm au Centre de recherche Saint-Antoine.

Au total, notre squelette ne renferme pas moins de... 360 articulations ! : « *86 au niveau du crâne, 6 dans le larynx, 66 au niveau de la cage thoracique, 76 tout le long de la colonne vertébrale, 64 dans les jambes (2 lots de 32) et 62 au niveau des bras (2 fois 31)* », énumère le professeur. Pour comparaison, un corps adulte renferme « *206 os et 639 muscles* ».

De plus, il n'existe pas un mais trois types d'articulations : « *les articulations très mobiles (ou diarthroses), dont notamment celles des genoux, des hanches et des épaules ; les articulations légèrement mobiles (amphiarthroses), cartilagineuses, telles celles des côtes et des vertèbres de la colonne vertébrale ; et les articulations quasi immobiles (synarthroses), constituées d'un tissu fibreux, situées notamment au niveau du crâne.* »

Représentant plus de 80 % de ces rouages, les premières constituent un bijou d'ingénierie naturelle, à la mécanique bien huilée. « *Chacune est délimitée par une enveloppe en forme de sac : la capsule articulaire, formée d'un tissu conjonctif fibreux dense, et fixée aux os impliqués dans l'articulation. L'intérieur de cette capsule est tapissé par une membrane dite synoviale qui produit un liquide visqueux et clair : le liquide*

synovial. Composé de diverses molécules (glucose, protéines, acide hyaluronique...) et d'eau, ce fluide nourrit et lubrifie le cartilage articulaire. Constituant la pièce maîtresse de l'articulation, ce dernier a une fonction cruciale : il empêche les os sous-jacents de directement frotter les uns contre les autres », explique Francis Berenbaum.

Mais voilà, aussi sophistiquées soient-elles, nos articulations peuvent se gripper.

Ces petits grains de sable qui peuvent gripper nos rouages

Certains événements imprévus altèrent le fonctionnement des articulations de façon transitoire : il s'agit des troubles articulaires traumatiques, liés à une blessure au niveau d'une articulation (fracture) ou d'une structure à proximité, comme un ligament (entorse) ou un tendon (tendinite). D'autres ont des répercussions sur un plus long terme, voire à vie : les maladies articulaires chroniques. Un problème de santé publique majeur ! Selon un sondage Ifop mené en 2016 pour l'Inserm et l'initiative Ensemble contre les rhumatismes auprès

de 1 011 adultes, un sondé sur deux déclarait souffrir de douleurs articulaires au moment de l'étude.

« **Considérées par beaucoup comme moins importantes que d'autres organes, tels le cœur et le cerveau, ces zones charnières sont pourtant tout aussi vitales** »

Mais de quoi parle-t-on exactement ? Beaucoup mélangent rhumatisme, arthrose, arthrite et polyarthrite rhumatoïde. Or ces termes renvoient à des réalités différentes. « Rhumatisme » est un mot générique qui désigne

« *l'ensemble des maladies qui induisent des douleurs au niveau des articulations mais aussi des os, des muscles, des ligaments et des tendons. On parle aussi de maladies ostéoarticulaires* », éclaire Francis Berenbaum. Arthrose et arthrite constituent, elles, deux grands types de rhumatismes articulaires. « *Toutes deux sont liées à une destruction du cartilage ; ce qui entraîne des douleurs articulaires et des difficultés à faire des mouvements. Cependant, elles découlent de processus physiopathologiques différents* », éclaire **Marie-Christophe Boissier**, rhumatologue au centre hospitalier universitaire Avicenne, à Bobigny, et directeur d'une unité Inserm à l'université Sorbonne Paris Nord. De plus, elles se distinguent également par leurs symptômes : l'arthrose

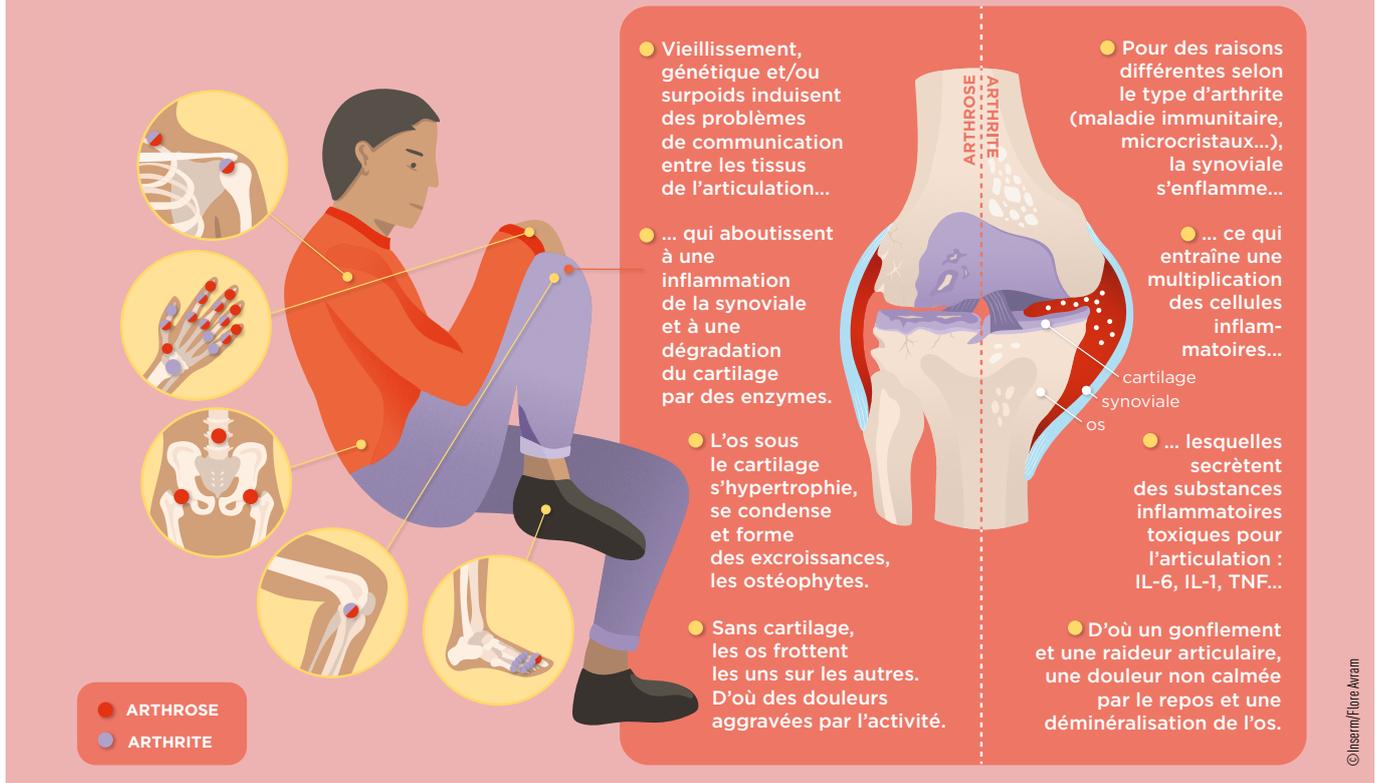


➔ Les danseurs et danseuses de ballet ont une activité particulièrement exigeante sur le plan ostéoarticulaire.

Francis Berenbaum : unité 938 Inserm/Sorbonne Université, Centre de recherche Saint-Antoine

Marie-Christophe Boissier : unité 1125 Inserm/Université Sorbonne Paris Nord, Physiopathologie, cibles et thérapies de la polyarthrite rhumatoïde

Arthrose/arthrite : deux maladies bien différentes



se manifeste notamment par une raideur articulaire de courte durée au lever le matin et des douleurs aggravées par l'activité et soulagées par le repos ; l'arthrite, par une enflure et une raideur dans une ou plusieurs articulations, et une douleur non calmée par le repos, notamment la nuit, qui s'atténue la journée avec l'activité physique. Enfin, ces deux maladies ont des conséquences différentes sur les os (voir infographie ci-dessus).

Concernant maintenant la polyarthrite rhumatoïde, il s'agit d'un type particulier d'arthrite... parmi plusieurs dizaines d'autres, différentes selon leur cause. Sachant que « ces maladies peuvent découler de l'infection d'une articulation (arthrite septique), d'un dépôt de microcristaux dans l'articulation (comme pour la goutte, due à des cristaux d'acide urique) ou d'une maladie auto-immune, un trouble où les cellules de l'immunité attaquent la membrane synoviale qui entoure l'articulation », explique Marie-Christophe Boissier. La polyarthrite rhumatoïde fait justement partie du dernier

groupe. Tout comme d'autres types d'arthrites : le lupus, les spondyloarthrites ou le rhumatisme psoriasique...

Des maladies fréquentes

Si on entend plus souvent parler de la polyarthrite rhumatoïde que des autres arthrites, c'est parce qu'elle est la plus courante : selon des données publiées en septembre 2022 par Epi-Phare, le groupement d'intérêt scientifique de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et de la Caisse nationale d'assurance maladie, elle touche 0,47 % de la population, soit près de 320 000 Français. Au total, tous types confondus, les arthrites concerneraient plus de 650 000 Français, soit 1 sur 100, selon la Société française de rhumatologie. Ceci dit, le rhumatisme articulaire le plus fréquent est l'arthrose : cette dernière touche 8 à 15 % de la population, soit environ un Français sur dix, toujours selon la société savante. Contrairement à une idée reçue, si les maladies articulaires concernent plus souvent les personnes âgées (par exemple, l'arthrose est rare

avant 40 ans alors qu'elle concerne 65 % des plus de 65 ans, selon la Société française de rhumatologie), elles ne sont pas l'apanage de la vieillesse ! Et pour cause : outre l'âge, ces pathologies peuvent également être favorisées par l'hérédité (surtout pour les arthrites), ainsi que – dans le cas de l'arthrose – le surpoids, l'activité physique excessive, le port fréquent de charges

👉 La goutte se caractérise par des dépôts d'acide urique dans l'articulation (ici, des cristaux d'urate dans l'orteil d'une personne atteinte).





↪ La baisse de la production d'œstrogènes s'accompagne de douleurs articulaires chez environ la moitié des femmes ménopausées.

lourdes et les traumatismes articulaires. Au total, lors de l'enquête susmentionnée, pas moins d'un tiers des 18-24 ans interrogés déclaraient souffrir d'une douleur articulaire.

Autre point important, ces maladies touchent plus les femmes que les hommes, notamment après la ménopause : « Les femmes représentent 60 % des cas d'arthrose et 80 % des cas de polyarthrite rhumatoïde », précise Francis Berenbaum. Cette inégalité face à ces pathologies « pourrait notamment être liée au chromosome X : contenant de nombreux gènes impliqués dans l'immunité, il est présent en deux exemplaires chez la femme, versus un seul chez l'homme », explique **Nathalie Lambert**, directrice de recherche Inserm à Marseille. Concernant spécifiquement la polyarthrite rhumatoïde, « une de nos études a révélé, de façon surprenante, que les hommes atteints de cette maladie

avaient dans leur sang, parmi leurs cellules masculines (XY), des cellules féminines (XX) et/ou de Klinefelter (XXY), lesquelles représentent jusqu'à 1,4 % de la totalité de leurs cellules, ajoute la chercheuse. Ceci illustre qu'un chromosome X supplémentaire peut changer la donne. »

Fait inquiétant, le nombre de personnes touchées par les maladies articulaires ne cesse de grimper. Selon une étude australienne, entre 1990 et 2019, l'incidence mondiale de l'arthrose a augmenté de... 48 % ! À l'avenir, « cela ne devrait pas s'arranger », soupire **François Rannou**, médecin de rééducation à l'hôpital Cochin à Paris, responsable d'une équipe Inserm et co-auteur d'un article intitulé « Facteurs de risque et fardeau de l'arthrose » paru en 2016. En cause, « no-

tamment, le vieillissement de la population et l'épidémie d'obésité : deux facteurs de risques majeurs ».

Or les maladies articulaires peuvent littéralement gâcher la vie ! Lors d'une enquête franco-belge menée en 2021 auprès de 3 465 patients arthrosiques, ceux-ci ont souvent rapporté un impact important sur le moral (81 %), les loisirs (78,1 %), la vie de famille (61,9 %), les activités sociales (58 %), la vie professionnelle (43,7 %) et la capacité à se déplacer à pied (67,4 %), ainsi que des difficultés à s'endormir (50 %), des réveils nocturnes (67,6 %) et une fatigue « difficile à vivre » (47,9 %). Pire, « à terme, la diminution de la mobilité liée peut entraîner d'autres pathologies favorisées par la sédentarité, potentiellement mortelles : infarctus, accidents vasculaires cérébraux, cancers... », souligne Francis Berenbaum. Selon une étude suisse de 2011, qui a porté sur 1 163 patients, l'arthrose est associée à un surrisque de mort prématurée, toutes causes confondues de... 55 % !

Enfin, les maladies articulaires ont également un poids économique important. « Les pathologies ostéoarticulaires [qui englobent aussi l'ostéoporose et les maux de dos, entre autres, ndlr.] représentent la première cause d'arrêt maladie », précise Francis Berenbaum. Mais surtout, elles impliquent souvent des traitements à vie, dont certains particulièrement onéreux... Selon l'étude Coart France de 2005 (toujours d'actualité), sur les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France,

Nathalie Lambert : unité 1097 Inserm/Aix-Marseille Université, Arthrites auto-immunes

François Rannou : unité 1124 Inserm/Université Paris Cité, Toxicité environnementale, cibles thérapeutiques, signalisation cellulaire et biomarqueurs

G. V. Martin *et al. Sci Rep.*, 9 septembre 2019 ; doi : 10.1038/s41598-019-49309-4

D. J. Hunter *et al. Lancet*, 4 novembre 2020 ; doi : 10.1016/S0140-6736(20)32230-3

C. Palazzo *et al. Ann Phys Rehabil Med.*, juin 2016 ; doi : 10.1016/j.rehab.2016.01.006

C. Mathy *et al. Rev Rhum.*, décembre 2021 ; doi : 10.1016/j.rhum.2021.10.229

E. Nüesch *et al. BMJ*, 8 mars 2011 ; doi : 10.1136/bmj.d1165

C. Le Pen *et al. Joint Bone Spine*, 8 juin 2005 ; doi : 10.1016/j.jbspin.2005.01.011

↪ Rapidement, chez les patients atteints d'arthrite, la destruction de l'articulation est visible sur les radiographies : pincement des cartilages, destruction de l'os voisin, luxation des articulations...





⚙️ Une arthroplastie peut être proposée aux patients chez lesquels l'arthrose de la hanche engendre un handicap sévère. Cette intervention consiste à remplacer tout ou partie de l'articulation malade par une articulation artificielle (prothèse).

© Adlibre Stock

les coûts liés aux consultations médicales, aux prescriptions de médicaments et aux séjours à l'hôpital dépassent 1,6 milliard d'euros par an, soit environ 1,7 % des dépenses du système de santé français. Bref, faire reculer les maladies articulaires est une nécessité absolue.

Un besoin impérieux de traitements efficaces

Pour ce faire, il faut bien sûr mieux prévenir leur apparition, notamment en sensibilisant davantage les Français sur l'importance de préserver leur capital articulaire, en mangeant équilibré, en faisant de l'exercice... Mais cela ne suffira pas. En parallèle, insiste Francis Berenbaum, « il faut absolument accélérer la recherche pour trouver des traitements plus efficaces contre ces pathologies ». Un chantier énorme ! Car les options thérapeutiques disponibles à ce jour sont limitées.

« C'est dans le domaine de l'arthrose que les besoins de traitements efficaces sont les plus importants », souligne le rhumatologue. En effet, malgré la fréquence de cette maladie et son retentissement sur la vie quotidienne, la prise en charge des patients qui en souffrent repose seulement sur quelques médicaments « symptomatiques », destinés à soulager la douleur et la gêne perçue lors de la réalisation de mouvements (antalgiques, anti-inflammatoires...). Certes, en cas de handicap sévère du genou ou de la hanche, il est possible de poser une articulation artificielle, ou

prothèse, afin de remplacer tout ou partie de l'articulation malade. Cependant, en plus d'être lourde et de présenter des risques inhérents à toute chirurgie (infections notamment), cette intervention échoue à soulager la douleur dans plus de 20 % des cas, selon une étude britannique de 2012. Voilà pourquoi en 2018 l'agence américaine du médicament, la Food and Drug Administration, a ajouté l'arthrose à la liste des « maladies graves », pour lesquelles il est nécessaire d'accélérer la recherche de solutions thérapeutiques. En outre, que ce soit pour l'arthrose ou pour les arthrites, à ce jour, il n'existe aucun traitement permettant de guérir définitivement ces maladies...

Pour trouver de nouvelles thérapies contre les maladies articulaires, la recherche fondamentale reste un atout majeur ! Car un de ses grands objectifs est d'en savoir plus sur les mécanismes moléculaires « physiopathologiques » qui déclenchent et perpétuent l'arthrose et les arthrites. Or « décrypter de façon précise ces mécanismes – encore très peu compris – est essentiel pour identifier de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques sur lesquelles agir pour empêcher ou freiner ces pathologies », explique Francis Berenbaum.

« C'est dans le domaine de l'arthrose que les besoins de traitements efficaces sont les plus importants »

Lors de ces 20 dernières années, les chercheurs ont découvert que, contrairement à ce qu'ils ont longtemps pensé, l'arthrose ne découle pas d'une usure passive du cartilage, mais d'un mécanisme actif impliquant tous les tissus de l'articulation et différents processus, dont une inflammation de la membrane synoviale et une dégradation du cartilage par des enzymes. Toutefois, « de nombreuses inconnues persistent... Notamment, les mécanismes moléculaires qui aboutissent à toutes les altérations structurales observées dans l'arthrose ne sont pas encore bien compris », regrette Francis Berenbaum. Récemment, grâce à plusieurs techniques de pointe permettant l'étude de la structure et de la composition du cartilage à l'échelle des atomes, son équipe a réussi à préciser les mécanismes d'action de deux enzymes impliquées dans la dégradation du cartilage, la hyaluronidase et la collagénase.

Côté polyarthrite rhumatoïde, « selon de nombreux résultats obtenus ces dernières décennies, plusieurs événements de nature génétique, environnementale et immunitaire mènent à cette maladie : la présence de certains gènes, notamment celui de la protéine HLA-DRB1 ; le développement d'une réaction immunitaire anormale (auto-immunité) vis-à-vis d'une ou plusieurs molécules du

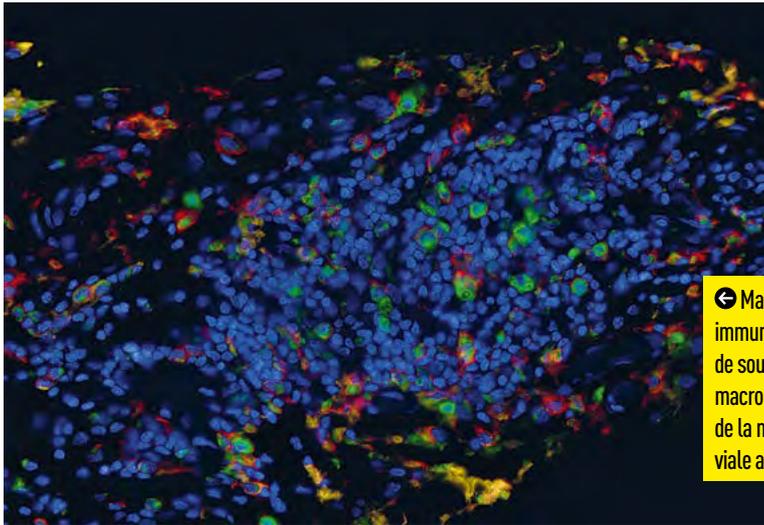
« soi » ; un défaut de régulation de l'immunité via les cellules T régulateurs... », développe Marie-Christophe Boissier, co-auteur d'une récente revue sur ce sujet. Mais voilà, « il est encore difficile de hiérarchiser ces événements dans le temps ». En 2020, après étude des protéines contenues dans les globules rouges de 29 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente (de moins de 2 ans), le chercheur et ses collègues ont découvert que ces cellules produisent une substance absente chez les personnes saines : l'ergothionéine.

🔗 A. D. Beswick *et al.* *BMJ Open*, 22 février 2012 ; doi : 10.1136/bmjopen-2011-000435

🔗 I. L. Jaabar *et al.* *Nanoscale*, 23 juin 2022 ; doi : 10.1039/d2nr00474g

🔗 M.-C. Boissier *et al.* *Rev. Rhum.*, 19 novembre 2019 ; doi : 10.1016/S1169-8330(19)30353-9

🔗 J. Sigaux *et al.* *Rev. Rhum.*, décembre 2020 ; doi : 10.1016/j.rhum.2020.10.040



➡ Marquage par immunofluorescence de sous-types de macrophages au sein de la membrane synoviale arthrosique

© Marie-Astrid Boutet

Cette substance est-elle impliquée dans la survenue de la polyarthrite rhumatoïde ? Le rhumatologue le pense. « *S'il s'avère que c'est bien le cas, l'étude plus poussée de cette molécule pourrait mener à des traitements pour prévenir ou soulager la polyarthrite rhumatoïde.* »

La recherche fondamentale, essentielle pour une médecine de précision

Par ailleurs, reprend Francis Berenbaum, « *la recherche fondamentale sur les mécanismes physiopathologiques des maladies articulaires pourrait aussi aider à identifier des marqueurs biologiques (molécules, cellules...) qui permettraient de distinguer différents sous-groupes au sein d'une même maladie articulaire et, ainsi, d'aller vers une médecine de précision.* » Pour comprendre, il faut savoir que lors des dernières décennies de nombreux médicaments ont été évalués contre l'arthrose... hélas sans succès. Selon les chercheurs, ces échecs à répétition pourraient notamment s'expliquer par l'existence non pas d'une arthrose mais de plusieurs, impliquant des processus physiopatholo-

giques différents, et qui nécessiteraient donc chacune des traitements adaptés. D'où l'idée d'essayer d'identifier plusieurs sous-groupes d'arthrose.

À Nantes, le groupe de **Marie-Astrid Boutet**, du laboratoire Inserm Médecine régénératrice et squelette, espère arriver à décrire plusieurs types d'arthrose qui diffèrent notamment selon les caractéristiques moléculaires des macrophages, des cellules immunitaires présentes dans la membrane synoviale des patients. Lancé en janvier 2022, ce projet en est à ses tout débuts. « *Nous espérons identifier de premières molécules de macrophages dignes d'intérêt d'ici la fin de 2023* », précise la chercheuse.

En attendant que la recherche fondamentale aboutisse à de nouvelles connaissances susceptibles d'ouvrir des pistes thérapeutiques inédites, de son côté, la recherche clinique explore d'ores et déjà plusieurs voies prometteuses.

« *À plus ou moins court terme, le but de la recherche thérapeutique anti-arthrose est de développer de nouveaux traitements symptomatiques* », commence Francis Berenbaum. En effet, les traitements utilisés actuellement (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens et, pour les cas sévères, injections intra-articulaires de corticoïdes ou d'acide hyaluronique) ne sont pas toujours efficaces

et/ou sûrs. Ainsi, lors d'une méta-analyse publiée en 2017, Bruno da Costa de l'université de Berne en Suisse et ses collègues se sont penchés sur les résultats de 76 essais (58 451 patients au total) et ont conclu que le paracétamol... n'a pas d'« *efficacité cliniquement significative* » ! Le médicament le plus efficace contre les douleurs s'est avéré un anti-inflammatoire non stéroïdien. Or, pris sur une longue durée, ce type de traitement expose à plusieurs effets indésirables, dont certains graves : infarctus du myocarde, hémorragie gastrique, insuffisance rénale, allergies...

Le besoin de traitements symptomatiques efficaces est criant notamment pour l'arthrose de la base du pouce (rhizarthrose). « *Exceptée l'orthèse de repos rigide sur mesure, aucune solution, médicamenteuse ou non, n'a démontré rigoureusement son efficacité pour soigner ce type d'arthrose* », explique **Christelle Nguyen**, médecin de médecine physique et de réadaptation à l'hôpital Cochin-Port Royal de Paris et membre d'une équipe Inserm.

Du Botox® pour soulager l'arthrose du pouce

Lors d'un essai qui a porté sur 60 patients, publié en juin 2022, le groupe de recherche de Christelle Nguyen a évalué une approche prometteuse : l'injection intra-articulaire de

toxine botulique de type A (Botox®). Et bingo, cette stratégie s'est avérée 62 % plus efficace contre la douleur que le placebo (injection intra-articulaire de sérum salé). Le tout, sans effet indésirable sévère. Malheureusement, cette efficacité ne s'est pas maintenue au-delà de 3 mois. D'où l'idée de réaliser une injection

de la même dose de Botox® tous les 3 mois. Afin de tester ce schéma thérapeutique, les chercheurs projettent un nouvel essai clinique qui portera cette fois sur 120 patients. Si tout se passe bien, « *cette étude pourrait démarrer au premier trimestre 2024* », indique la chercheuse.

Au CHU de Dijon, l'équipe de **Paul Ornetti**, rhumatologue et coordonnateur de la plateforme Inserm d'investigation technologique du centre d'investigation clinique

« À plus ou moins court terme, le but de la recherche thérapeutique anti-arthrose est de développer de nouveaux traitements symptomatiques »

Marie-Astrid Boutet : unité 1229 Inserm/Université de Nantes/Oniris

Christelle Nguyen : unité 1124 Inserm/Université Paris Cité

Paul Ornetti : unité 1093 Inserm/Université de Bourgogne, Cognition, action et plasticité sensori-motrice ; CIC 1432 Inserm/Université de Bourgogne

↳ B. R. da Costa *et al. Lancet*, 8 juillet 2017 ; doi : 10.1016/S0140-6736(17)31744-0

↳ C. Nguyen *et al. Lancet Rheumatol.*, 23 juin 2022 ; doi : 10.1016/S2665-9913(22)00129-1

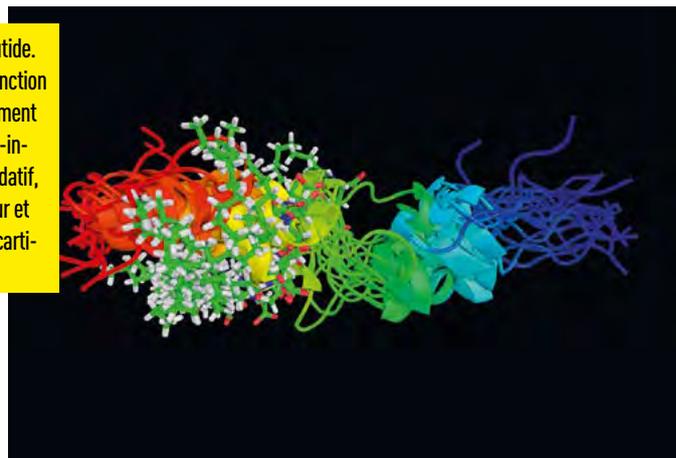
Les prothèses dans le viseur des chercheurs

Il n'y a pas que les médicaments ! Côté prothèses aussi, la recherche innove. Si à ce jour 20 % des patients ayant bénéficié de la pose d'une prothèse totale de genou en sont insatisfaits, c'est notamment à cause de défauts mécaniques de la prothèse, d'une rééducation mal menée ou d'une infection de l'articulation. Pour parer à ces problèmes, au centre hospitalier régional universitaire de Brest, l'équipe d'**Éric Stindel**, chirurgien orthopédiste et directeur d'une unité Inserm, tente de développer... la première prothèse du genou connectée ! C'est le projet FollowKnee lancé en 2018. « Destiné à être conçu sur mesure et à être imprimé en 3D, notre dispositif intégrera différents capteurs capables de mesurer divers paramètres (pH, température, accélération...) et permettant la détection précoce d'infection, défaut mécanique ou lacune de rééducation », explique le médecin. Un premier prototype devrait être testé chez des patients dans environ deux ans.

Éric Stindel : unité 1101 Inserm/Université de Bretagne-Occidentale/IMT Atlantique Bretagne-Pays de la Loire École Mines-Télécom, Laboratoire de traitement d'information médicale

plurithématique, évalue un autre traitement innovant destiné à soulager, cette fois, une arthrose très invalidante : celle du

➔ **Modélisation du liraglutide.** Indépendamment de sa fonction antidiabétique, ce médicament pourrait avoir un effet anti-inflammatoire et anti-dégradatif, et ainsi diminuer la douleur et ralentir la destruction du cartilage dans l'arthrose.



© Adobe Stock

genou. L'idée ? Injecter dans l'articulation une dose unique d'acide hyaluronique réticulé (formant un maillage de molécules), combiné avec du plasma autologue (issu du patient même) riche en plaquettes. « Plusieurs études indiquent que certaines protéines secrétées par les plaquettes ont un rôle anti-inflammatoire et cicatrisant sur le cartilage articulaire », explique le chercheur. Depuis février 2023, ce traitement est testé dans le cadre de l'essai Regenmatrix, qui devrait inclure au total 280 patients, suivis dans 15 centres dans toute la France (CHU de Dijon, Toulouse, Montpellier, Créteil...). Les premiers résultats ne devraient pas être communiqués avant la fin de 2024.

À plus long terme, « l'enjeu majeur de la recherche anti-arthrose est de trouver des traitements d'un nouveau genre, dont aucun n'existe à ce jour : des thérapies "de fond" capables de freiner la

progression de la maladie et ainsi de retarder voire d'éviter la pose de prothèse », reprend Francis Berenbaum.

Lui et son équipe se focalisent sur une famille de molécules particulière « qui pourrait devenir le premier traitement de fond de l'arthrose » : les analogues du *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Ces molécules sont déjà utilisées depuis 2012 pour une autre maladie : le diabète de type 2 (le plus fréquent), caractérisé par un fort taux de sucre dans le sang (hyperglycémie). En effet, le GLP-1 est une hormone qui permet de diminuer la glycémie. Mais, résultat intéressant, lors de récents travaux sur des tissus d'articulations humaines et chez la souris, publiés par le rhumatologue et ses collègues, il est apparu que, injectés dans des articulations arthrosiques, les analogues de GLP-1, en particulier l'un d'eux appelé liraglutide, pourraient avoir un effet anti-inflammatoire et anti-dégradatif et, ainsi, à la fois atténuer la douleur et ralentir la destruction de l'articulation à long terme ; le tout, indépendamment de leur activité anti-diabétique. Forts de ces premiers résultats, à l'automne 2022, dans le cadre d'une start-up qu'il a fondé, 4Moving Biotech, le chercheur et son équipe ont lancé le premier essai clinique chez des patients souffrant d'arthrose du genou. Le but : évaluer l'innocuité de cette stratégie chez 32 malades. « Les premiers résultats seront disponibles à l'automne 2023 », termine-t-il.

Mais il n'y a pas que les analogues de GLP-1. D'autres pistes – moins avancées – laissent entrevoir de nombreux autres pos-



© Luciano/Adobe Stock

➔ **L'orthèse, par opposition à la prothèse qui remplace un membre manquant, est un dispositif médical qui permet de suppléer, compenser, soutenir ou protéger une partie du corps.**

sibles traitements susceptibles de freiner la progression de l'arthrose. Ainsi, depuis 2017, l'équipe de **Martine Cohen-Solal**, rhumatologue et directrice d'une unité Inserm à l'hôpital Lariboisière de Paris, a identifié pas moins de trois potentielles cibles thérapeutiques qui pourraient mener à ce type de thérapie : l'interleukine IL6, une molécule de l'inflammation ; la sphingosine 1-phosphate (S1P), un lipide qui régule diverses fonctions biologiques (formation de vaisseaux sanguins ou de neurones, inflammation...); et la protéine Lin28a, impliquée dans la régulation de l'expression des gènes. « Grâce à diverses expériences de biologie moléculaire et chez la souris, nous avons découvert qu'inhiber l'IL6 ou la S1P, ou stimuler Lin28a pourrait bloquer la progression de l'arthrose.

Nous avons confirmé nos résultats sur des cellules puis sur des échantillons de tissus articulaires humains », détaille Martine Cohen-Solal. Reste à identifier des molécules capables de moduler l'activité de ces trois substances chez l'humain, sans induire d'effets secondaires graves... « Si tout se passe bien, on pourrait lancer les premiers essais chez des patients arthrosiques dans 5 ou 6 ans. »

Des facteurs anti-âge en ligne de mire

Au laboratoire Médecine régénératrice et squelette de Nantes, l'équipe de **Claire Vinatier** suit une autre piste intéressante, susceptible également de mener à des traitements de fond de l'arthrose. Elle repose



⬇ L'arthrose serait induite par un dysfonctionnement des chondrocytes (ici, un chondrocyte dans le cartilage d'un tibia).

©Koh Young (CC-BY-NC 4.0)

Ça bouge aussi côté diagnostic !

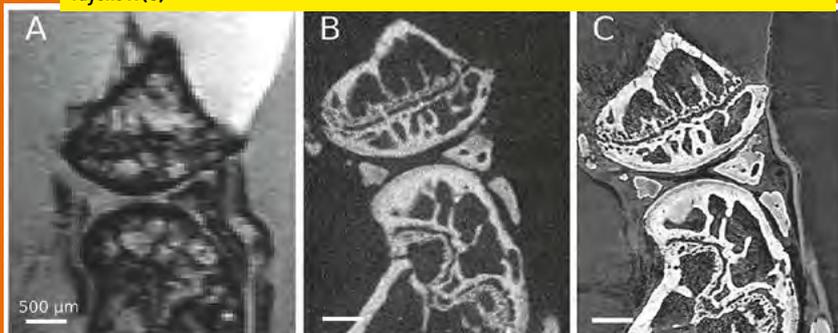
Pour évaluer de futurs traitements capables de freiner une arthrose débutante, encore faut-il pouvoir « voir » les os de l'articulation, mais aussi les tissus cartilagineux et mous* ! Or la radiographie, la technique d'imagerie de référence pour diagnostiquer l'arthrose et suivre son évolution à ce jour, ne visualise que les os. D'où la nécessité de développer de nouvelles techniques d'imagerie non invasives capables de révéler en haute définition tous les tissus touchés. **Emmanuel Brun** et ses collègues du laboratoire Rayonnement synchrotron pour la recherche biomédicale à Grenoble, développent une nouvelle technique prometteuse : l'imagerie par contraste de

phase aux rayons X (PIC). Comme la radiographie, celle-ci repose sur la mesure de l'absorption de rayons X par les tissus traversés, ce qui permet de voir les os. Mais, grand plus, elle mesure aussi la déviation des rayons X par les tissus, permettant ainsi de visualiser également les tissus mous et cartilagineux, lesquels dévient 2 000 fois plus les rayons X qu'ils ne les absorbent. Selon le chercheur, « si tout se passe bien, cette technologie pourrait être disponible en clinique d'ici cinq ans ».

Emmanuel Brun : unité UA7 Inserm/Université Grenoble Alpes/European synchrotron radiation facility

* Voir Magazine de l'Inserm n° 51, C'est pour demain « Maladies articulaires. Bientôt de nouvelles techniques pour "voir" l'arthrose ? » p.16-17

⬇ Images d'un échantillon de genou arthrosique de souris observé par plusieurs techniques d'imagerie : IRM (A), scanner à rayons X conventionnel (B) et image de contraste de phase par rayons X (C)



sur l'hypothèse que la maladie résulterait d'une sorte de vieillissement prématuré du genou. Celui-ci diminuerait une fonction clé des cellules du cartilage, les chondrocytes : l'autophagie, un processus d'auto-nettoyage qui permet l'élimination des molécules endommagées. La moindre efficacité de ce mécanisme déboucherait sur un dysfonctionnement des chondrocytes, lequel induirait l'arthrose. D'où l'idée de booster l'activité de certains facteurs anti-âge qui ont montré un potentiel à augmenter l'autophagie des chondrocytes. Parmi ces molécules, une protéine semble particulièrement pertinente : Klotho. C'est celle sur laquelle se concentrent Claire Vinatier et ses collègues. « Actuellement, nous tentons de vérifier chez la souris que l'arthrose peut être liée à une moindre activité de Klotho », indique la chercheuse. Si c'est bien le cas, « une solution pour stopper l'arthrose pourrait être d'augmenter la production de Klotho dans l'articulation malade ». Les biologistes ont déjà une idée précise de comment ils pourraient procéder : « en recourant à la thérapie génique », une technique qui consiste à introduire un

Martine Cohen-Solal : unité 1132 Inserm/Université Paris Cité, Biologie de l'os et du cartilage

Claire Vinatier, Jérôme Guicheux : unité 1229 Inserm/Université de Nantes/Oniris

⌚ A. Latourte et al. *Ann Rheum Dis.*, 27 octobre 2016 ; doi : 10.1136/annrheumdis-2016-209757

⌚ C. Cherifi et al. *Osteoarthr Cartil.*, 16 juin 2021 ; doi : 10.1016/j.joca.2021.06.001

⌚ Y. Jouan et al. *Sci Adv.*, 26 août 2022 ; doi : 10.1126/sciadv.abn3106

gène « médicament » – celui de Klotho ici – dans les cellules à traiter. Mais pour savoir où précisément cette piste pourrait mener, il faudra patienter. Car « *plusieurs années de recherche sont encore nécessaires* ».

Mais le Graal de la recherche anti-arthrose reste d'arriver un jour à régénérer le cartilage lésé... un tissu qui, de lui-même, se renouvelle peu. Ici, beaucoup de chercheurs misent sur des systèmes biologiques fascinants : les cellules souches, des entités indifférenciées issues de l'embryon, du fœtus, ou de tissus adultes, qui ont le pouvoir de se multiplier à l'infini et de se différencier en divers types cellulaires. « *Très prometteuses, ces entités peuvent non seulement se transformer en cellules du cartilage, mais aussi sécréter des molécules "médicaments" comme des anti-inflammatoires* », fait remarquer

Jérôme Guicheux, directeur du laboratoire Inserm Médecine régénératrice et squelette, à Nantes.

L'une des stratégies les plus avancées à ce jour dans ce domaine vise à

faire de « simples » injections de cellules souches adipeuses autologues (issues du tissu adipeux du patient), dans l'articulation malade. C'est l'approche testée dans le cadre du grand projet européen Adipoa (pour *Adipose-derived stromal cells for osteoarthritis*). Lancé en 2010 et coordonné par **Christian Jorgensen**, rhumatologue au CHU de Montpellier et directeur de l'Institut de médecine régénératrice et de biothérapie, ce programme a pour but de développer une thérapie pour l'arthrose du genou débutante. Après des tests d'efficacité et d'innocuité concluants chez la souris, l'équipe a démarré en 2015 un essai clinique pour évaluer cette stratégie chez 100 patients

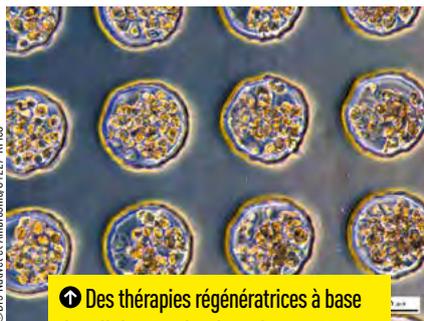
* Voir *Science&Santé* n° 38, C'est pour demain « Médecine régénératrice. Des pansements pour nos cartilages », p.16-17

Christian Jorgensen : unité 1183 Inserm/Université de Montpellier, Régénération tissulaire, cellules souches, plasticité cellulaire et immunothérapie des maladies

Nadia Benkirane-Jessel : unité 1260 Inserm/Université de Strasbourg

↳ M. ter Huurne *et al.* *Arthritis Rheumatol.*, 7 septembre 2012 ; doi : 10.1002/art.34626

↳ F. Nativel *et al.* *Mater Today Bio.*, avril 2023 ; doi : 10.1016/j.mtbio.2023.100581



©Drs Nativel et Ambrusino/01729-RMS

↳ Des thérapies régénératrices à base de cellules souches humaines sont en cours de développement. Ici, ces cellules sont encapsulées dans de l'alginate, un matériau obtenu à partir d'algues brunes.

« Très prometteuses, les cellules souches peuvent se transformer en cellules du cartilage, mais aussi sécréter des molécules "médicaments" »

suivis pendant un an. La moitié a reçu une injection de cellules souches et l'autre (groupe contrôle), une simple piqûre – sans aucune

injection, juste pour que les patients pensent qu'on leur a administré un produit. « *En cours de publication, nos premiers résultats montrent une amélioration modeste mais significative au niveau de la*

douleur et de la capacité à bouger l'articulation malade », explique Christian Jorgensen. Concernant la régénération du cartilage ? « *Il est trop tôt pour conclure ici, l'analyse des images IRM recueillies étant encore en cours.* »

Des microcapsules de cellules souches bientôt testées

Quoi qu'il en soit, le lancement d'un essai plus large est déjà en discussion avec des industriels pharmaceutiques... Et sans plus attendre, à Nantes, l'équipe de Jérôme Guicheux travaille déjà à améliorer cette approche dans l'espoir de booster son potentiel thérapeutique ! Pour ce faire, les chercheurs ont eu l'idée d'enfermer les cellules souches adipeuses dans des microcapsules de 150 microns (0,150 millimètre), à base de microgels d'alginate, un matériau obtenu à partir d'algues brunes, mis au point dans leur laboratoire. « *Ainsi protégées, les cellules souches devraient survivre plus longtemps dans l'articulation et y être donc efficaces plus longtemps* », espère Jérôme Guicheux. Lors de travaux chez le lapin publiés en avril 2023, le biologiste et ses collègues ont apporté la

preuve de la faisabilité, de la sécurité et de l'efficacité de leur stratégie : à 6 et 12 semaines après l'injection, ils ont noté « *une tendance à une diminution de la sévérité de l'arthrose* » et « *une expression accrue de l'agrécane* », un composant essentiel du cartilage. Désormais, « *nous prévoyons de tester nos microsystèmes chez des chiens arthrosiques, suivis au centre hospitalier de l'école nationale vétérinaire de Nantes* », indique le directeur de recherche Inserm. Si les résultats sont encourageants, l'équipe pourra passer aux tests chez l'humain.

Ceci dit, pour les lésions de cartilage importantes, allant au-delà de simples fissures dans ce tissu, il faudra sans doute recourir à d'autres approches... Justement, à Strasbourg, **Nadia Benkirane-Jessel**, directrice du laboratoire Nanomédecine régénératrice, et ses collègues développent un pansement à base de cellules souches autologues, précisément pour ce type de situation !

« *Destiné à combler des lésions de 1 à 5 cm², notre dispositif consiste en un pansement thérapeutique conçu pour régénérer non seulement le cartilage mais aussi l'os sous l'articulation** », détaille Nadia Benkirane-Jessel. Dans le détail, « *il comprend une membrane à base d'un polymère et d'une technologie brevetée par notre laboratoire, destinée à régénérer un os nouveau, et une couche d'hydrogel qui contient – entre autres – les fameuses cellules souches, susceptibles de favoriser la régénération du cartilage sur le socle osseux nouvellement formé* ».

En 2020, la directrice de recherche Inserm a créé une start-up, Lamina Therapeutics, pour accompagner le développement de ce dispositif. Pour évaluer l'efficacité de ce



↳ La technologie développée par la start-up Lamina Therapeutics comprend un pansement biodégradable comportant des nano-réservoirs de produits actifs associé à des cellules souches issues du patient.

©Inserm UMRI1260 Strasbourg & Lamina Therapeutics

« médicament combiné de thérapie innovante », en novembre 2023, devrait démarrer un essai clinique sur 24 patients, suivis au CHRU de Strasbourg et à l'hôpital Erasme de Bruxelles. En pratique, l'implant sera introduit dans l'articulation via une petite ouverture chirurgicale. D'autres essais plus larges devraient avoir lieu entre 2025 et 2027, chez 60 et 200 patients. Si tout se déroule comme prévu, « ce nouveau traitement pourrait être disponible en clinique dans 6 ans », termine la chercheuse.

Mais il n'y a pas que l'arthrose du genou ! À terme, un autre type d'arthrose pourrait bénéficier du formidable potentiel thérapeutique des cellules souches : la discarthrose, dite communément « arthrose du dos ». À l'origine des douleurs chroniques de 42 % des patients qui se plaignent couramment de douleur au bas du dos, et donc très fréquente, cette maladie induit une dégénérescence progressive des disques intervertébraux, ces cartilages fibreux qui parcourent la colonne vertébrale assurent sa souplesse et amortissent les chocs. À ce jour, pas moins de deux grands projets européens visent à développer une thérapie à base de cellules souches pour cette maladie : ReSpine, coordonné par Christian Jorgensen, qui évalue l'injection de cellules souches de moelle osseuse isolées et qui devrait se terminer à la fin de 2023 ; et iPSine prévu jusqu'en 2024, qui inclut les laboratoires de Christian Jorgensen et de Jérôme Guicheux, avec pour objectif de développer une thérapie à base de cellules souches pluripotentes induites ou iPS (de l'anglais *induced pluripotent stem cells*), des cellules obtenues par reprogrammation de cellules adultes normales et capables de

« Contrairement à l'arthrose, la lutte contre la polyarthrite rhumatoïde a déjà bénéficié de nombreuses retombées de la recherche »

se différencier en tout type cellulaire. « Très active, la recherche anti-arthrose devrait ainsi permettre d'étoffer significativement notre arsenal thérapeutique contre cette maladie, dans les années à venir », estime Francis Berenbaum.

Contrairement à l'arthrose, la lutte contre la polyarthrite rhumatoïde a déjà bénéficié de nombreuses retombées de la recherche. Notamment, depuis 20 ans, sont arrivées plusieurs biothérapies tels les anti-TNF, des médicaments d'origine biologique (produits par des cellules génétiquement modifiées), qui ciblent des molécules de l'inflammation (TNF et autres cytokines) et bloquent leur action. « Ces molécules ont littéralement révolutionné la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère »,

observe **Jean Roudier**, rhumatologue à l'hôpital Sainte-Marguerite et directeur d'une unité Inserm à la faculté de médecine de Marseille. Hélas, « elles présentent plusieurs limites. Notamment, au bout de plusieurs années, certains pa-

tients n'y répondent plus ». Dans l'espoir de remédier à cette situation, à Toulouse, l'équipe de **Guy Serre**, directeur d'unité Inserm à l'institut Infinity, développe un nouveau traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Celui-ci vise des molécules dont les cibles ont été découvertes au début des années 1990 par ce groupe et qui sont impliquées spécifiquement dans la genèse de la maladie : les auto-anticorps anti-

protéines citrullinées ou ACPA (en anglais *anti-citrullinated protein antibodies*). Présents chez environ 70 % des patients, ils se fixent sur un composant présent dans les articulations enflammées : une forme modifiée de fibrine porteuse de molécules de citrulline, un acide aminé reconnu par les ACPA. Leur fixation entraîne une inflammation locale à l'origine de la polyarthrite rhumatoïde. D'où l'idée d'éliminer spécifiquement ces ACPA de l'organisme des malades ! Comment ? « Par *aphérèse* [filtration du sang, ndlr.], grâce à des colonnes contenant des peptides de fibrine citrullinés, destinés à piéger les ACPA quand le sang du patient passe à leur contact. La technologie a été protégée par un brevet puis des colonnes ont été développées avec la société suédoise Glycorex », explique Guy Serre. Le premier essai clinique pour évaluer ce traitement sera mené dans les prochains mois dans les hôpitaux de Marseille. Ses résultats seront disponibles dans un an environ.

Vers une guérison de la polyarthrite rhumatoïde ?

Mais à plus long terme, il pourrait y avoir mieux ! En effet, depuis 2018, le groupe de Guy Serre suit également une autre piste plus ambitieuse, destinée cette fois... à guérir la polyarthrite rhumatoïde ! « Piloté par la société Toulouse Tech Transfer et mené en partenariat avec deux unités Inserm montpellieraines, dirigées par Christian Jorgensen et **Pierre Martineau**, et avec la société Arthritis R&D, ce projet vise à développer des molécules biologiques capables de détruire les lymphocytes B, des cellules immunitaires productrices des ACPA pathogènes », développe-t-il. En mars 2022, le consortium a déposé des demandes de brevet pour protéger plusieurs traitements de ce type. Les premiers essais chez l'Homme sont prévus dans 3 à 4 ans.

À Marseille, l'équipe de Jean Roudier espère aussi développer une thérapie qui empêcherait la production des anticorps ACPA. Mais leur stratégie est toute autre ! Depuis des résultats publiés en 2017, le rhumatologue et ses collègues pensent que la production des ACPA serait déclenchée par le développement d'une réaction immunitaire anormale (auto-immunisation) dirigée contre une famille de molécules qui transforment l'arginine (un autre acide aminé) en citrulline : les enzymes PAD (pour peptidyl-arginine désiminases). Aussi, tentent-ils de trouver un moyen de bloquer cette auto-immunisation anti-PAD. Résultat encourageant, lors d'expériences

Les tissus articulaires de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde contiennent un nombre élevé de cellules β (en blanc).



© Jennifer H. Anolik, M.D./University of Rochester

Jean Roudier : unité 1097 Inserm/Aix-Marseille Université, Arthrites auto-immunes

Guy Serre : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires (Infinity)

Pierre Martineau : unité 1194 Inserm/Université de Montpellier/Institut du cancer de Montpellier, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier

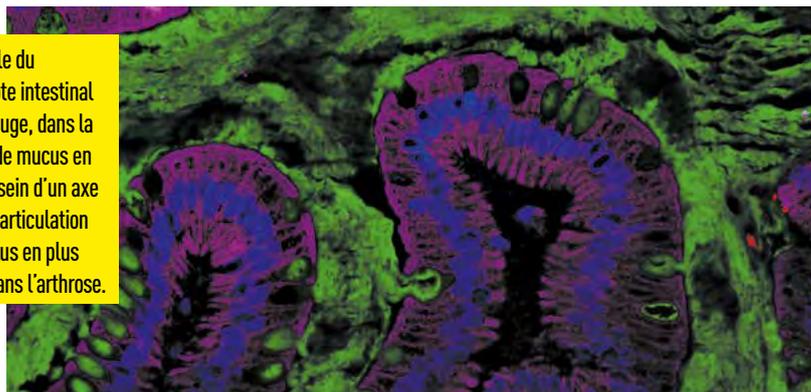
M. Simon *et al.* *J Clin Invest.*, septembre 1993 ; doi : 10.1172/JCI116713 (à valider)

F. Arnoux *et al.* *PNAS*, 31 novembre 2017 ; doi : 10.1073/pnas.1713112114

chez des souris – non encore publiées –, ils ont réussi à éteindre la formation des ACPA, grâce à l'injection de constructions génétiques développées spécialement par la biotech danoise Novonordisk pour amener l'immunité à ne plus considérer PAD comme un ennemi. « *C'est un bon début !* », estime le chercheur. Reste à confirmer ce résultat chez l'humain. La recherche a également d'autres formes d'arthrites dans son viseur ! Parmi elles : la spondyloarthrite, qui touche environ 0,3 % de la population, selon l'Assurance maladie. « *Les biothérapies utilisées contre la polyarthrite rhumatoïde – prescrites également pour la spondyloarthrite – sont inefficaces chez 50 % de mes patients atteints par cette pathologie* », pointe **Maxime Breban** rhumatologue à l'hôpital Ambroise-Paré à Boulogne-Billancourt et codirecteur d'un laboratoire Inserm.

Ce dernier étudie une stratégie de rupture, qui cible... le microbiote intestinal, cet ensemble de micro-organismes qui peuple notre tube digestif. En 2017, puis à la fin de 2022, le chercheur et ses collègues ont noté un déséquilibre dans la composition de cette microflore (dysbiose) chez des patients atteints de spondyloarthrite, avec une diminution de certaines espèces bactériennes considérées comme bénéfiques et une augmentation d'autres jugées délétères. D'où l'hypothèse que ce type de dysbiose pourrait engendrer la maladie et, de là, l'idée de rééquilibrer le microbiote des patients par l'administration d'une microflore saine. Cette stratégie sera évaluée dans le cadre du projet Miriad (pour *Microbiome research initiative on spondyloarthritis and dysbiosis*) : pendant 4 semaines, 20 patients recevront quotidiennement 3 gélules contenant un microbiote

➔ Le rôle du microbiote intestinal (ici en rouge, dans la couche de mucus en vert) au sein d'un axe intestin-articulation est de plus en plus étudié dans l'arthrose.



©Bernot Chassagny/Inserm

sain, versus un médicament factice pour le groupe témoin. Les premiers résultats sont attendus à la fin de 2024. Ceci dit, le besoin de nouveaux traitements est criant surtout pour quatre autres arthrites, liées à des maladies auto-immunes dites systémiques, où tous les organes – systèmes – peuvent être atteints : « *le lupus systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodémie et les myopathies inflammatoires* », liste **Xavier Mariette**, rhumatologue à l'hôpital Bicêtre et directeur d'unité Inserm.

Bientôt un plan Maladies ostéoarticulaires ?

Touchant respectivement moins de 1 personne sur 1 000, moins de 4 personnes sur 1 000, moins de 4 personnes pour 10 000 et moins de 10 personnes sur 1 000 000, selon la Société française de rhumatologie, et donc relativement rares, ces arthrites potentiellement très invalidantes ont longtemps été reléguées à l'arrière-plan de la recherche anti-arthrites. Mais bonne nouvelle, les choses bougent ici aussi ! Notamment, un médicament efficace contre le lupus, l'anifrolumab, devrait être commercialisé avant la fin de l'année. Concernant le syndrome de Gougerot-Sjögren, lors d'une étude publiée en décembre 2022, qui a porté sur 80 patients, Xavier Mariette et ses collègues ont conclu que combiner le belimumab et le rituximab, deux biothérapies utilisées jusque-là séparément pour le lupus, permet de contrer efficacement l'hyperactivité des cellules B à l'origine des symptômes de la maladie. Bref, la recherche contre les maladies articulaires avance sur différents fronts. Or voilà, « *nous manquons de financements* », alerte Francis Berenbaum. C'est que cette recherche souffre d'un manque de visibilité. « *Il traîne encore beaucoup d'idées reçues – et fausses ! – comme le fait*

que les pathologies articulaires toucheraient seulement les personnes âgées ou qu'elles seraient moins graves que le cancer ou les maladies cardiovasculaires... alors que ce sont les maladies les plus handicapantes au monde ! », regrette le rhumatologue. En 2014, il a créé l'initiative Ensemble contre les rhumatismes, qui fêtera ses 10 ans cette année à l'occasion du World Arthritis Day le 12 octobre 2023. Portée par l'Inserm, l'alliance Aviesan, la fondation Arthritis et la Société française de rhumatologie, ainsi que 15 associations de patients, cette initiative a justement pour missions de sensibiliser sur l'importance de financer la recherche sur ces maladies et de développer les connaissances sur les rhumatismes. Avec un grand objectif à terme : « *impulser un plan national Maladies ostéoarticulaires, similaire à ceux lancés pour améliorer la lutte contre les cancers, l'obésité ou les maladies cardiovasculaires* », espère Francis Berenbaum. De quoi accélérer la recherche sur les maladies articulaires ? ■

Pour en savoir plus :

L'initiative Ensemble contre les rhumatismes a pour mission de promouvoir la recherche en rhumatologie. Elle propose de nombreuses ressources et en particulier des podcasts sur cette thématique.

ensemblecontrelesrhumatismes.org

L'Inserm proposera, le 23 mai 2023 à 20 h 30, une émission 30' santé consacrée à l'arthrose avec Francis Berenbaum, Nadia Benkirane-Jessel et Françoise Alliot-Launois, présidente de l'Association française de lutte anti-rhumatismale (Aflar). À voir en direct sur :

La chaîne Youtube de l'Inserm

Maxime Breban : unité 1173 Inserm/Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Infection en inflammation

Xavier Mariette : unité 1184 Inserm/CEA/Université Paris-Saclay, Immunologie des maladies virales auto-immunes hématologiques et bactériennes

📄 M. Breban et al. *Ann Rheum Dis.*, septembre 2017 ; doi : 10.1136/annrheumdis-2016-211064

📄 M. Berland et al. *Arthritis Rheumatol.*, janvier 2023 ; doi : 10.1002/art.42289

📄 X. Mariette et al. *JCI Insight*, 8 décembre 2022 ; doi : 10.1172/jci.insight.163030

📻 Enregistrement du podcast de l'initiative Ensemble contre les rhumatismes



©EFR