

ARTHROSE ET THÉRAPIES CELLULAIRES

GRITTEN M (1), KAUX JF (1)

RÉSUMÉ : L'arthrose, pathologie dégénérative du système ostéo-articulaire, provoque une détérioration du cartilage, générant douleurs et incapacités fonctionnelles. Sa présentation clinique, polymorphe, découle de multiples phénotypes et profils moléculaires. Les facteurs de risque incluent l'âge avancé, le sexe féminin, l'obésité et les traumatismes articulaires. Parmi les thérapeutiques innovantes, les cellules souches mésenchymateuses (CSM) offrent des perspectives prometteuses. Ces cellules, dérivées de la moelle osseuse, du tissu adipeux et de tissus ombilicaux, présentent des propriétés régénératrices et immunomodulatrices. En parallèle, les exosomes dérivés des CSM, porteurs de facteurs régénératifs, sont également source d'innovation, nécessitant validations pour une application clinique optimale.

MOTS-CLÉS : *Arthrose - Cellule souche mésenchymateuse - Thérapie cellulaire - Exosomes*

OSTEOARTHRITIS AND CELLULAR THERAPEUTICS

SUMMARY : Osteoarthritis, a degenerative disorder of the osteoarticular system, leads to progressive cartilage deterioration, resulting in pain and functional impairment. Its clinical presentation is heterogeneous, reflecting a diversity of phenotypes and molecular profiles. Risk factors include advanced age, female sex, obesity and joint trauma. Among emerging therapeutic strategies, mesenchymal stem cells (MSCs) offer promising prospects. These cells, derived from bone marrow, adipose tissue, and umbilical tissues, exhibit regenerative and immunomodulatory properties. In parallel, MSC-derived exosomes, which carry regenerative bioactive factors, represent another avenue of innovation, though their clinical application still requires further validation.

KEYWORDS : *Osteoarthritis - Mesenchymal stem cell - Cellular therapy - Exosome*

INTRODUCTION

L'arthrose constitue la pathologie la plus rencontrée au sein des affections ostéo-articulaires. Elle impacte environ 595 millions de personnes en 2020 dans le monde, ce qui représente 7,6 % de la population mondiale (1). Il s'agit d'une pathologie dégénérative chronique caractérisée par une destruction progressive du cartilage par des phénomènes mécano-inflammatoires et des dysrégulations métaboliques, causant une symptomatologie douloureuse et une perte fonctionnelle articulaire (2).

Elle touche divers composants de l'articulation, notamment le cartilage, l'os sous-chondral, les ménisques, le tissu synovial, les tendons/ligaments et les muscles.

Cette maladie se présente sous différentes formes cliniques et réagit de manière variable aux traitements, reflétant une hétérogénéité tant au niveau des caractéristiques cliniques que des facteurs biochimiques impliqués dans sa progression. Il est désormais admis que l'arthrose est un ensemble de différents phénotypes cliniques avec des profils moléculaires distincts, contribuant à une variété de symptômes et de dysfonctionnements (2).

Les facteurs de risque majeurs incluent l'instabilité mécanique, les traumatismes, le sexe féminin, l'âge avancé, l'obésité, la présence d'un syndrome métabolique et l'hypersollicitation des articulations (2, 3). Les altérations du cartilage articulaire s'accompagnent d'un remodelage

de l'os sous-chondral avec développement de vaisseaux sanguins sous forme de néoformations vasculaires. Ces néoformations possèdent des terminaisons nerveuses sensorielles qui contribuent au versant douloureux clinique. Par ailleurs, les chondrocytes, en réponse à de multiples stimulations, expriment un sous-ensemble de facteurs tels que les cytokines, les chimiokines, les alarmines, qui contribuent aussi à cette dégradation cartilagineuse.

Abréviations:

β -caténine : beta caténine (protéine intracellulaire). **CSE** : Cellules souches embryonnaires. **CSM** : Cellules souches mésenchymateuses. **CSPi** : Cellules souches pluripotentes induites. **ECR** : Étude clinique randomisée. **EVA** : Échelle visuelle analogique. **FGF2** : Fibroblast Growth Factor 2 (Facteur de croissance des fibroblastes 2). **FGF18** : Fibroblast Growth Factor 18 (Facteur de croissance des fibroblastes 18). **IKDC** : Comité international de documentation du genou. **KOOS** : Score de résultats des blessures du genou et de l'arthrose. **MO** : Moelle osseuse. **miARN** : Micro ARN. **NFkB** : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Facteur nucléaire kappa B des lymphocytes B activés). **STAT 3** : Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (Transducteur de signal et activateur de transcription 3). **TG-C** : TissueGene-C. **TGF beta 1** : Transforming Growth Factor beta 1 (facteur de croissance beta 1). **VE** : Vésicule extracellulaire = exosome. **VE-CSM** : Exosomes dérivés de cellules souches mésenchymateuses. **VE-CSMA** : Exosomes dérivés de cellules souches mésenchymateuses issues de tissu adipeux. **VE-CSME** : Exosomes dérivés de cellules souches mésenchymateuses issues de tissus embryonnaires. **VE-CSM-MO** : Exosomes dérivés de cellules souches mésenchymateuses issues de moelle osseuse. **VE-CSMS** : Exosomes dérivés de cellules souches mésenchymateuses issues de tissus synoviaux. **VEGF** : Vascular endothelial growth factor (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). **WNT** : Wingless / Integrated (Ailé / Intégré). **WOMAC** : Index d'Ostéoarthrose de l'Université de l'Ontario occidental et de McMaster.

(1) Service de Médecine Physique, CHU Liège, Belgique.

VARIATIONS ENDOTYPIQUES ET PHÉNOTYPIQUES

L'arthrose est une pathologie complexe qui se présente sous divers phénotypes cliniques, incluant des symptômes très variés avec des manifestations mécaniques, métaboliques, inflammatoires, osseuses et cartilagineuses atteignant, à partir parfois d'atteintes articulaires organiques minimales (2). Les patients peuvent être caractérisés en endotypes moléculaires complexes à l'aide de biomarqueurs, comme les données transcriptomiques, lipidomiques et micro-ARN (miARN) (2). Ainsi, identifier le phénotype clinique et l'endotype de la maladie pourrait être crucial pour obtenir les résultats cliniques les plus favorables lors de l'utilisation des CSM (2). L'utilisation combinée d'outils diagnostiques tels que l'échographie, l'IRM, l'analyse des biomarqueurs sériques et du liquide synovial, ainsi que d'autres méthodes de profilage des cellules immunitaires pourraient permettre une stratification plus précise des patients et optimiser la réponse au traitement (2).

THÉRAPIE CELLULAIRE

La thérapie cellulaire consiste en une approche thérapeutique reposant sur l'utilisation de cellules obtenues soit directement à partir du patient lui-même (thérapie autologue), soit à partir de donneurs (thérapie allogénique) (Tableau I). Les cellules souches sont des cellules non spécialisées ayant la capacité de se diviser en différents types cellulaires bien spécifiques et de se renouveler par division cellulaire. Il en existe trois types à potentiel thérapeutique dans l'arthrose : les cellules souches embryonnaires (CSE), les cellules souches pluripotentes induites (CSPi) modifiées et reprogrammées en laboratoire pour atteindre un état similaire à celui des CSE et, enfin, les cellules souches mésenchymateuses (CSM) (3).

Les CSE et CSPi peuvent être manipulées en laboratoire afin d'en obtenir divers types cellulaires, notamment les chondrocytes. Leur potentiel thérapeutique est notable en raison de leur capacité à être multipliées en grandes quantités et à être programmées pour se spécialiser en cellules spécifiques nécessaires à la réparation

Tableau I. Tableau récapitulatif

Approche	Origine / Type	Mécanismes d'action	Avantages	Limites / Défis
Cellules souches mésenchymateuses (CSM)	Moelle osseuse, tissu adipeux, cordon ombilical	Immunomodulation, effets paracrines, propriétés pro-angiogéniques, potentiel chondrogénique	- Effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs - Sécrétion de facteurs trophiques	- Pas de consensus sur la source optimale - Hétérogénéité des réponses cliniques - Risque de tumorigénicité - Durée d'effet incertaine
Exosome	Vésicules extracellulaires issues de CSM	Transport ciblé de microARN/protéines anti-inflammatoires, stimulation de la réparation tissulaire	- Variété des gènes d'intérêt pour de multiples profils pathologiques - Faible immunogénicité - Vecteurs naturels de signaux thérapeutiques	- Procédures d'isolement non standardisées - Profil biologique variable selon la source - Données cliniques limitées
Thérapie génique	TissueGene-C (TGF-β1)	Activation de la synthèse de matrice extracellulaire, stimulation de collagène II	- Stimulation de la formation cartilagineuse - Amélioration clinique EVA, IKDC)	- Encadrement réglementaire strict - Durée d'effet à long terme non confirmée - Risques liés aux cellules transformées
	Loxecivint (inhibiteur Wnt/β-caténine)	Inhibition des voies Wnt, NF-κB et STAT3; réduction de l'inflammation et du catabolisme chondral	- Ciblage des voies cataboliques et inflammatoires - Effets symptomatiques rapides	- Pas d'effet démontré sur la régénération cartilagineuse - Données limitées à court terme
	Sprifermine (FGF18 recombinant)	Activation des récepteurs FGFR3 ; stimulation de la prolifération chondrocytaire et de la synthèse de matrice	- Stimulation de l'anabolisme cartilagineux - Réduction dose-dépendante de la perte de cartilage fémoro-patellaire	- Effets cliniques fonctionnels modérés - Résultats encore en débat selon la zone articulaire étudiée - Bénéfice clinique modeste ; efficacité localisée ; coût élevé

du cartilage. Néanmoins les CSE et les CSPi ont des caractéristiques intrinsèquement pluripotentes, exposant à un risque non négligeable de déclenchement d'une réponse immunitaire indésirable (2). Depuis quelques années, de nombreuses équipes de recherche envisagent des thérapies cellulaires à l'aide de cellules souches mésenchymateuses (CSM).

CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES (CSM)

ORIGINE DES CSM

Les CSM sont d'origines multiples, celles provenant de la moelle osseuse, du tissu adipeux et de tissus ombilicaux, plus spécifiquement de sang du cordon, sont les plus fréquemment utilisées (4). Pour une même quantité prélevée, la concentration en CSM obtenue diffère, notamment au niveau du tissu adipeux où elle est nettement supérieure à celle contenue dans la moelle osseuse (4). Des études récentes considèrent le coussinet adipeux infrapatellaire comme une source prometteuse de CSM pour la régénération du cartilage en raison de leur capacité chondrogénique. Cependant, leur capacité régulatrice semble être influencée par l'environnement pathologique (3). Actuellement, il n'y a pas de consensus quant à la source tissulaire la plus efficace dans le contexte de l'arthrose et les données cliniques sont limitées. Des recherches supplémentaires demeurent nécessaires pour comprendre comment la source tissulaire affecte l'efficacité du traitement par CSM dans l'arthrose (2).

MÉCANISME D'ACTION

Les CSM, par leur influence paracrine étendue, modifient le comportement des cellules avoisinantes (4), agissant de manière immunomodulatrice et chondroprotectrice. Elles sécrètent une variété de cytokines, facteurs de croissance («Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) et «Fibroblast Growth Factor 2» (FGF2)), conférant des propriétés pro-angiogéniques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Les CSM présentent également des effets anti-fibrotiques, influençant les tissus synoviaux et cartilagineux en modulant les cellules immunitaires, ce qui favorise la néovascularisation. Elles peuvent aussi interagir avec les cellules osseuses en réduisant la sénescence des ostéoblastes, en ralentissant la résorption osseuse sous-chondrale ainsi qu'en modifiant la structure des ménisques et des ligaments articulaires (2).

CSM : ALLOGÉNIQUES OU AUTOLOGUES

Le choix entre les CSM allogéniques ou autologues peut affecter leurs mécanismes d'action. Les CSM allogéniques offrent l'avantage de pouvoir sélectionner des donneurs sains, produire en grande quantité et réduire les coûts de fabrication. Cependant, l'immunité du receveur peut reconnaître les CSM allogéniques, entraînant la production d'alloanticorps. Une étude clinique randomisée réalisée par Wang et coll. (5) a identifié la présence d'alloanticorps chez des patients ayant subi une plastie du ligament croisé antérieur suivie d'une injection intra-articulaire de CSM allogénique en combinaison à une injection d'acide hyaluronique. Néanmoins, des améliorations significatives des scores KOOS (score combiné des résultats des blessures du genou et de l'arthrose) et une réduction du rétrécissement de l'espace articulaire ont été observées dans le groupe CSM + acide hyaluronique par rapport au groupe ayant bénéficié de l'acide hyaluronique seul, suggérant que la reconnaissance allogénique n'avait pas entravé l'efficacité du traitement dans cette étude (2).

L'utilisation de CSM autologues peut éviter cette production d'alloanticorps, mais des considérations telles que la morbidité du site donneur et la variabilité de l'aptitude thérapeutique des CSM doivent être prises en compte. Les CSM provenant de donneurs plus âgés peuvent être plus sujettes à la sénescence, ce qui peut limiter leur efficacité thérapeutique.

Néanmoins, des stratégies sont en cours de développement pour améliorer les CSM autologues comprenant l'amorçage *in vitro* avec des cytokines exogènes, des facteurs de croissance ou des agents sénolytiques, ainsi que l'utilisation de techniques de génie génétique pour renforcer leur potentiel thérapeutique, comme abordé plus loin (2).

THÉRAPIE BASÉE SUR LES EXOSOMES DE CELLULES SOUCHES

Le potentiel thérapeutique régénérateur et immunomodulateur des CSM, précédemment citées, est essentiellement attribuable à leur activité paracrine. Leurs divers facteurs aux propriétés anti-inflammatoire, anti-apoptotique et pro-régénérative sont véhiculées via des vésicules extracellulaires (VE) appelées «exosomes» (6-7). Depuis quelques temps ces mécanismes paracrines font l'objet de nombreuses études. De cette communication intercellulaire naît deux axes de recherche principaux:

l'un se concentrant sur le rôle diagnostique et biologique des exosomes dans l'arthrose, l'autre explorant leur potentiel thérapeutique, notamment par le prétraitement des VE ou via des transferts de gènes (8).

ORIGINE

L'approche thérapeutique actuelle se porte davantage vers les exosomes dérivés de CSM (VE-CSM). Les VE-CSM sont d'origines multiples telles ceux issus de moelle osseuse (VE-CSM-MO), de tissus synoviaux (VE-CSMS) et adipeux (VE-CSMA) et, enfin, ceux provenant de résidus embryonnaires (VE-CSME) (6). Peu d'études ont comparé les différentes sources et leurs efficacités respectives. Néanmoins, les résultats suggèrent que les VE-CSM issues de moelle osseuse ont une efficacité thérapeutique plus grande que les VE-CSM issues du tissu adipeux (7). Une étude menée par Shen et coll. (9) de 2023, sur base d'expérimentations animales, a démontré que l'injection de VE-CSM-MO en intra-articulaire régulaient de façon significative le remodelage osseux par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$), en augmentant l'activité des chondrocytes et en diminuant leur sénescence.

L'obtention des VE se doit d'être standardisée afin de garantir leur pureté et leur fonctionnalité (7) via des méthodes d'isolement spécifiques en laboratoire telles que l'ultracentrifugation, les techniques basées sur la taille, la purification par immunoaffinité, la précipitation et les techniques microfluidiques. Leur identification repose, entre autres procédés, sur l'analyse microscopique de nanoparticules, la cytométrie en flux et la technique de Western Blot (6).

Les exosomes sont dérivés de multiples structures : des tissus sous-chondraux, du coussin adipeux infrapatellaire, des tissus tendineux et ligamentaires, jouant ainsi chacun un rôle dans l'expression génotypique et phénotypique de l'arthrose. Pour rappel, la physiopathologie cellulaire de l'arthrose est, notamment, attribuée à une sénescence excessive de chondrocytes engendrant une perte irréversible de matrice extracellulaire cartilagineuse (10). Une identification précise de cette physiopathologie contribuerait à la caractérisation de profils pathologiques arthrosiques distincts, facilitant ainsi l'élaboration de stratégies thérapeutiques ciblées (6).

INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE : MICROARN

Les VE-CSM contiennent divers types de matériel génétique, y compris des microARN

(miARN), des ARN longs non codants, de l'ADN, des lipides et des protéines. Les miARN, en particulier, jouent un rôle crucial dans les effets thérapeutiques des exosomes sur l'arthrose, en régulant des processus cellulaires tels que la prolifération cellulaire, l'inflammation et la régénération tissulaire (6). Ainsi l'identification d'un gène d'intérêt sur base de miARN contenu dans certains types de VE-CSM permettrait d'établir des pistes thérapeutiques intéressantes. Une fois identifié et isolé, il est répliqué et amplifié *in vitro* en laboratoire. Dès lors, ces nombreux profils en miARN au sein des VE peuvent varier selon les cellules sources et les profils pathologiques (6-7).

LIMITES ET PERSPECTIVES

En comparaison aux CSM, les VE-CSM représentent une certaine sécurité en raison de leur incapacité à se répliquer, réduisant ainsi le risque de tumorigénicité potentielle. De plus, elles affichent une faible immunogénicité en raison d'une expression réduite des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (11). Les perspectives d'avenir pour les VE-CSM sont prometteuses. Elles offrent ainsi de multiples avantages, notamment via leurs nombreuses voies d'action immunomodulatrices et pro-anaboliques (11) et leur capacité à traverser les barrières biologiques telles que la barrière vasculaire et la matrice extracellulaire, notamment via le potentiel thérapeutique des miARN (10). Toutefois, des défis subsistent concernant la standardisation, la gestion de la variabilité inter-donneurs et de la reproductibilité entre les lots de VE. La réalisation d'essais cliniques de phase III randomisés et contrôlés par placebo, reste nécessaire afin d'évaluer leurs innocuité et efficacité à long terme (7).

THÉRAPIE GÉNIQUE

La thérapie génique montre un intérêt certain dans le traitement de l'arthrose, notamment grâce à la mise au point récente de nouveaux médicaments se basant sur l'hétérogénéité endo-phénotypique de l'arthrose (12). Deux méthodes de transfert de gènes sont utilisées : d'une part, l'injection *in vivo*/administration intra-articulaire; d'autre part, l'exposition *ex vivo*/réculte de cellules du patient transférées au vecteur puis injection des cellules modifiées en intra-articulaire (3). Selon le profil pathologique, certaines thérapies vont cibler des gènes codant pour des modifications de l'os sous-chondral comme celles médiées par

le facteur de croissance bêta 1 (TGFβ1), tandis que d'autres visent le remaniement cartilagineux via la voie de signalisation «Wingless/Integrated/β-caténine» (Wnt-β-caténine) ou le facteur de croissance fibroblastique 18 (FGF18) (11-12).

TGF-β1 ET TISSUEGENE-C (TG-C)

TGFβ1 est une cytokine-clé dans le maintien de l'homéostasie ostéo-cartilagineuse, la formation de matrice extracellulaire et l'inhibition des processus cataboliques (11-12). Son potentiel thérapeutique a conduit au développement du TissueGene-C (TG-C). Ce produit de thérapie génique à médiation cellulaire délivre des chondrocytes génétiquement modifiés pour stimuler la transcription de TGFβ1, ce qui induit une expression de collagène de type II et favorise la capacité de formation de cartilage (11-13). Ce traitement aurait démontré une efficacité clinique dans l'arthrose du genou (3). Une étude de phase III randomisée en double aveugle (14) a mis en évidence des améliorations significatives des scores de douleur (échelle EVA) et de fonction articulaire (score IKDC) à 52 semaines comparativement au placebo.

INHIBITION DE LA VOIE WNT/B-CATÉLINE : LORECEVIVINT

La voie de signalisation WNT joue un rôle dans l'arthrose en engendrant des phénomènes cataboliques et pro-inflammatoires au niveau des articulations en réponse à des stimuli traumatiques (11). Le lorecevivint (SM04690), un inhibiteur de la voie Wnt-β-caténine, présente des capacités anti-inflammatoires en inhibant les voies de signalisation «Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells» (NFκB) et «Signal Transducer and Activator of Transcription 3» (STAT3) (8) responsables de la destruction articulaire. Un essai de phase IIb a montré une amélioration considérable du score de douleur (WOMAC) après 13 semaines de traitement par rapport au placebo, néanmoins sans effet sur la préservation de cartilage (11).

FGF18 RECOMBINANT : SPRIFERMINE

La sprifermine, forme recombinante du FGF18, est un facteur de croissance favorisant l'anabolisme cartilagineux. Une étude, randomisée en double aveugle de phase II, a montré des améliorations significatives du cartilage au niveau de l'articulation fémoro-patellaire ainsi

qu'une réduction dose-dépendante de la perte d'épaisseur de volume du cartilage (11-13).

LIMITES ET PERSPECTIVES

Les thérapies géniques offrent des perspectives de traitements ciblés, personnalisés selon le profil phénotypique et moléculaire du patient. Les résultats cliniques préliminaires (3-14), notamment avec TG-C, sont prometteurs en termes de régénération cartilagineuse et d'amélioration de la symptomatologie. Cependant, la mise en œuvre de ces nouvelles thérapeutiques reste limitée par des contraintes réglementaires, un coût élevé et des incertitudes quant à la durabilité de l'effet et aux risques potentiels à long terme.

CONCLUSION

Les mécanismes d'action des thérapies cellulaires, et en particulier des CSM, sont multimodaux, d'une très grande complexité. Ces traitements devront probablement être couplés aux phénotypes cliniques et à l'endotype pour mieux identifier les patients réceptifs ou non à ce nouvel arsenal thérapeutique. L'abord thérapeutique sur l'activité paracrine des CSM véhiculée par les exosomes pourrait être une cible plus adaptée et plus spécifique aux processus délétères arthrosiques. Le potentiel thérapeutique génique sera déterminant pour renforcer et spécifier l'effet thérapeutique cellulaire et paracrine. Nous sommes à l'aube d'une évolution thérapeutique majeure où la recherche doit encore apporter des preuves scientifiques reproductibles et indéniables dans des essais contrôlés.

BIBLIOGRAPHIE

1. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol* 2023;5:e508-22.
2. Copp G, Robb KP, Viswanathan S. Culture-expanded mesenchymal stromal cell therapy: does it work in knee osteoarthritis? A pathway to clinical success. *Cell Mol Immunol* 2023;20:626-50.
3. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci* 2021;22:2619.
4. Hauzeur J-P. Quel futur pour les cellules-souches mésenchymateuses dans les affections ostéoarticulaires ? *Rev Monographies* 2020; 87:225-8.
5. Wang Y, Shimmin A, Ghosh P, et al. Safety, tolerability, clinical, and joint structural outcomes of a single intra-articular injection of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients following anterior cruciate ligament reconstruction: a controlled double-blind randomised trial. *Arthritis Res Ther* 2017;19:180.

6. Ni Z, Zhou S, Li S, et al. Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis. *Bone Res* 2020;**8**:25.
7. Bertolino GM, Maumus M, Jorgensen C, Noël D. Therapeutic potential in rheumatic diseases of extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells. *Nat Rev Rheumatol* 2023;**19**:682-94.
8. van den Bosch MH. Osteoarthritis year in review 2020: biology. *Osteoarthritis Cartilage* 2021;**29**:143-50.
9. Shen X, Qin J, Wei Z, Liu F. Bone marrow mesenchymal stem cell exosome-derived lncRNA TUC339 influences the progression of osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization and chondrocyte apoptosis. *Biomed Pharmacother* 2023;**167**:115488.
10. Wu C, He Y, Yao Y, et al. Exosomes treating osteoarthritis: hope with challenge. *Heliyon* 2023;**9**:e13152.
11. Li S, Cao P, Chen T, Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2023;**15**:1759720X231169839.
12. Jiang Y. Osteoarthritis year in review 2021: biology. *Osteoarthritis Cartilage* 2022;**30**:207-15.
13. Jones IA, Togashi R, Wilson ML, et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;**15**:77-90.
14. Kim MK, Ha CW, In Y, et al. A multicenter, double-blind, Phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a cell and gene therapy in knee osteoarthritis patients. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2018;**29**:48-59.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Gritten M, service de Médecine Physique/Réadaptation fonctionnelle, CHU Liège, Belgique.
Email : margaux.gritten@chuliege.be