

## IX. Conclusion générale

Ce travail sur modèles cellulaires de chondrocytes en culture répond aux principaux objectifs décrits dans le projet. Il démontre l'intérêt des cultures de chondrocytes pour la mise en évidence de marqueurs pertinents, notamment certains constituants de la matrice (collagènes et protéoglycannes), d'une part, et certains acteurs de la dégradation de cette matrice, comme la stromélysine, d'autre part.

Il est important de rappeler que l'action *in vitro* d'un produit sur les chondrocytes est hautement fonction de l'expérimentation (type cellulaire, conditions et milieux de culture, doses et durées d'exposition ...). Pour éviter les biais méthodologiques concernant le choix des cellules, nous avons préféré travailler sur des primocultures de cellules humaines achetées dans le commerce et certifiées. Les conditions de culture et l'utilisation d'un milieu de culture adapté ont été fixées en respectant les recommandations du fournisseur. Les concentrations de strontium et de manganèse ont été choisies en fonction des résultats obtenus après une étude du passage transmembranaire, concentrations susceptibles donc de se retrouver au contact du cartilage. Les durées d'exposition ont été fixées à 3, 7 et 21 jours.

Pour mettre en évidence un éventuel effet chondrostimulant, nous avons tout d'abord cherché à montrer un effet direct des éléments testés sur la production de matrice extracellulaire. En l'absence de résultat, nos essais se sont orientés vers la mise en évidence d'un effet chondroprotecteur après induction d'un déséquilibre de la balance synthèse/dégradation en utilisant une cytokine (IL-1 $\beta$ ). Les mêmes marqueurs ont été retenus pour évaluer l'effet du Sr et du Mn sur la synthèse de la matrice extracellulaire (collagène et GAG) et, en complément, l'effet catabolique a été estimé par la mesure de l'expression d'une métalloprotéase (MMP3).

L'ensemble des études réalisées *in vitro* n'ont pas montré d'effet du strontium et du manganèse sur la modulation de l'expression des protéines constituant la matrice extracellulaire. Nous ne pouvons donc en aucun cas, extrapoler sur des données *in vivo* en termes de chondromodulation.

On peut invoquer l'utilisation de doses relativement faibles par rapport à certaines publications. Nous avons délibérément choisi des doses utilisées dans la pratique thermique et n'induisant pas une altération des cellules, comme nous l'avons montré dans la partie sur la viabilité cellulaire.

Il est aussi possible que les substances testées ne soient pas inhibitrices directes de cytokine mais en réalité inhibitrices d'une des actions de la cytokine, selon le modèle expérimental utilisé. D'autres mécanismes d'action peuvent être évoqués. La difficulté de telles études doit toutefois nous amener à réfléchir à de nouveaux marqueurs biologiques.

Dans les perspectives que peut susciter notre travail pour d'autres équipes, il faudrait se poser la question de la pertinence de travailler sur des cellules cartilagineuses saines, quoique mises (ou non) en présence d'interleukine 1, agent retrouvé augmenté dans les tissus arthrosiques. Il faudrait peut être suggérer d'étudier des cellules issues de matériel humain arthrosique ou de lignées cartilagineuses pathologiques.