

UE11 : Appareil locomoteur

Pr Hang-Korng Ea

Le 25/01 de 15h30 à 17h30

Ronéotypeuse : Hannah SZWAGIER

Ronéoelectrice : Alma SARFATI

## Cours 2 : Biologie cellulaire et moléculaire du cartilage

*La ronéo a été relue par le professeur.*

*Il n'a pas voulu dire le type de question tombable mais il faut selon lui bien connaître le schéma général de la formation du cartilage, tout en intégrant les facteurs de croissance aux différentes étapes.*

## **Plan :**

### Introduction

#### I/ La plaque de croissance (régulation et dérèglements)

- a) La formation osseuse
- b) Différenciation chondrocytaire : les facteurs mis en jeu

#### II/ Le cartilage articulaire chez l'adulte

- a) Topographie des cartilages
- b) Composition et organisation
- c) Remodelage du cartilage
- d) Interaction os-cartilage
- e) Stimulations mécaniques et mécanosenseurs
- f) Vieillessement du cartilage

Intro :

Il existe deux types de cartilages, très différents :

- Le **cartilage de croissance**, contenu dans la plaque de croissance. Il est **transitoire**, remplacé par l'os à la puberté. Cet arrêt de croissance est probablement dû à la libération d'œstrogènes qui induit l'apoptose des chondrocytes et donc la fermeture de la plaque de croissance. Rôle : croissance de l'os.
- Le **cartilage articulaire**, qui permet aux articulations de mouvoir sans trop de frottement entre les extrémités osseuses. Celui-ci est mature pratiquement d'emblée et **persiste**, sauf en cas de maladie s'il est détruit, jusqu'à la fin de la vie. Le cartilage articulaire (qui se trouve au niveau des extrémités osseuses) est composé en grande partie de matrice (majoritairement du collagène de type II dont la demi vie = 120 ans -> normalement persiste en l'absence de destruction). Son rôle est d'amortir les forces mécaniques lors de la locomotion (station debout, marche..) et d'empêcher la transmission délétère de cette force mécanique sur les tissus osseux sous-jacents : l'articulation peut se mouvoir sans trop de frottements donc permet de limiter les douleurs. En effet, le cartilage (articulaire ou croissance) n'est pas innervé.

La formation osseuse se fait par deux mécanismes différents :

- le premier mécanisme est l'**ossification endochondrale** qui concerne les os longs surtout et les vertèbres, via une matrice cartilagineuse. Les  $\phi$  mésenchymateuses se différencient en  $\phi$  cartilagineuses (sous la dépendance de SOX9 +++), puis la plaque de croissance va devenir mature et synthétiser une matrice. Cette matrice cartilagineuse mature en matrice osseuse avec l'arrivée de la vascularisation.
- Le second mécanisme est l'**ossification endomembranaire** qui intéresse surtout les os plats, et en particulier les os du crâne. Les  $\phi$  mésenchymateuses se condensent et mûrissent directement vers la lignée ostéoblastique sans passer par une phase cartilagineuse. Mécanisme sous la dépendance et sous la régulation de facteurs de transcription et de différenciation spécifiques : majoritairement RUNX2 +++

Différentes étapes de l'ossification endochondrale :

1<sup>ère</sup> étape : condensation des  $\phi$  **mésenchymateuses** sous l'influence de SOX9 donne les premières lignées des chondrocytes avec des marqueurs spécifiques (comme l'agrécan).

2<sup>ème</sup> étape : organisation de la plaque de croissance et **invasion** qui apporte des facteurs spécifiques, en particulier IHH, qui est un facteur de transcription important qui induit formation du périchondre (deviendra l'enveloppe osseuse) et régule la prolifération de cette plaque de croissance.

3<sup>ème</sup> étape : la plaque de croissance grandit et la **vascularisation** induit des facteurs de croissance qui entraînent la **différenciation ostéoblastique**, ce qui permet in fine la **formation de l'os**

La plaque de croissance est **très organisée**. Sur un os longs, il y a généralement 2 points d'ossification (= centres d'ossification secondaires), qui permettent de débiter la formation et la croissance des os. La première couche, appelée chondrocytes de repos, correspond à la **réserve chondrocytaire** mais ils vont rentrer en croissance grâce à des facteurs et proliférer de façon organisée en colonne puis vont s'hypertrophier (augmentation du volume). Il y a ainsi plusieurs couches successives (on distingue les chondrocytes pré-hypertrophiques des chondrocytes hypertrophiques). Puis **la plupart des chondrocytes hypertrophiques meurt par apoptose** et l'autre partie se différencie en ostéoblastes : changement de lignée, c'est la **transdifférenciation** : ils commencent à former le tissu osseux (immatures)

Chaque type de chondrocytes est marqué par l'expression de **protéines spécifiques** : possibilité de les identifier (ex : chondrocytes de repos => agrécane, collagène de type II /chondrocytes hypertrophique => coll de type X, VEGFa qui induit la synthèse de néovaisseaux, ce qui permet la vascularisation du coté hypertrophique -> communication avec la lignée hématopoïétique).

Tant que le cycle de formation continue grâce aux facteurs spécifiques, l'os continue à croître à chaque extrémité.

### **I/ La plaque de croissance, sa régulation et ses dérèglements**

*(Le plus souvent, on a soit une hypertrophie accélérée, soit un retard d'hypertrophie chondrocytaire, qui causent tous deux un os plus court)*

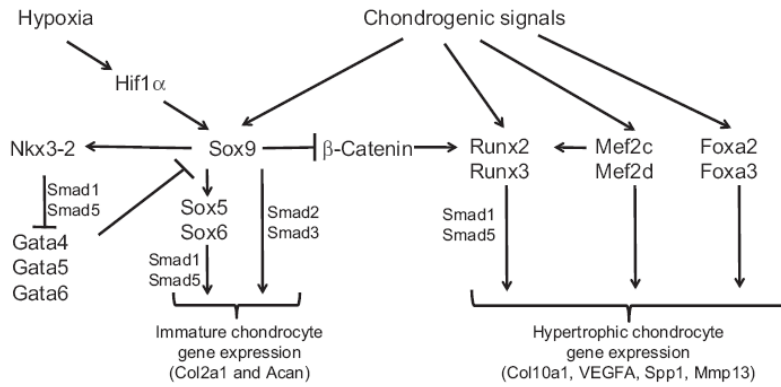
#### a) La formation osseuse

Une  $\phi$  souche mésenchymateuse peut donner différentes lignées selon les facteurs de transcription associés (myocytes, ostéoblastes, adipocytes et chondrocytes).

Chaque étape du développement du cartilage est régulée finement par plusieurs facteurs de transcription et cytokines (*ne pas connaître tous les facteurs indiqués sur la diapositive mais savoir qu'ils ne sont pas exclusifs*). C'est l'**équilibre**, le résultat final de ces facteurs de transcription, qui va réguler la formation de cette plaque de croissance.

*Ce qui est important à retenir* : au début, les  $\phi$  mésenchymateuses expriment du collagène I. Quand elles deviennent des chondrocytes, elles expriment surtout du coll II et de l'agrécane. Plus le chondrocyte mature, moins il exprime de coll de type I et plus il exprime du type II et d'autres types de collagène minoritaires (IX, X, XI). Le collagène de type X est le marqueur caractéristique des chondrocytes hypertrophiques.

De plus, il y a une répartition spatiale des différents acteurs. En effet, on a une **expression différentielle** des récepteurs par les cellules, par perte de contact, ce qui induit que les ligands n'agissent pas sur tous les stades de chondrocytes.



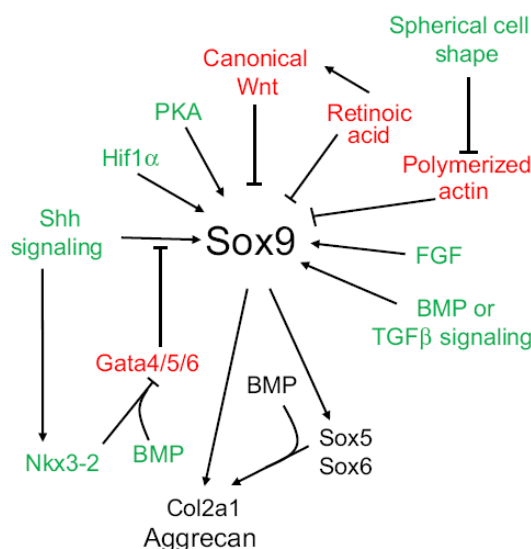
**SOX9** (fact de  $\neq^{\circ}$  principal de l'ossification endochondrale) est régulé négativement ou alors positivement (par l'hypoxie via HIF1 par exemple). Il initie, **stimule la prolifération et inhibe la différenciation** en inhibant RUNX2 via la B-caténine (RUNX2 favorise la lignée ostéoblastique ++ et l'hypertrophie chondrocytaire, lui-même régulé par Mef), avec une importance des voies Smad.

*Généralement, une cellule qui mature ne se différencie pas, et inversement une cellule qui se différencie ne mature pas. Elle fait l'un ou l'autre en fonction des signaux reçus*

b) Différenciation chondrocytaire : les facteurs mis en jeu

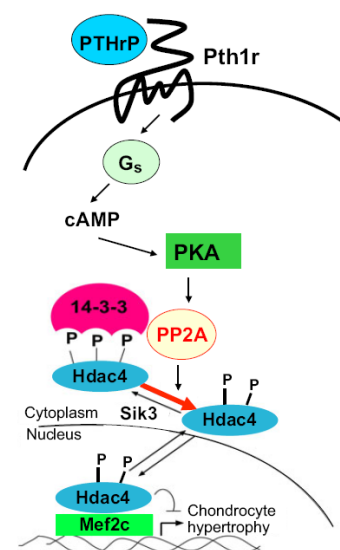
- **Sox 9** (cofacteurs sox 5 et 6) : ces trois facteurs **stimulent la prolifération** chondrocytaire, en induisant la condensation mésenchymateuse et **inhibent l'hypertrophie** chondrocytaire (inhibition de  $\beta$ -caténine, Runx2, expression de *col10*, *vegf*). Si Sox 9 invalidé = létal, absence de la 1ere étape de condensation. Sox9 se lie sur le promoteur de Col II

SOX9 est, une fois de plus, un facteur très bien régulé :

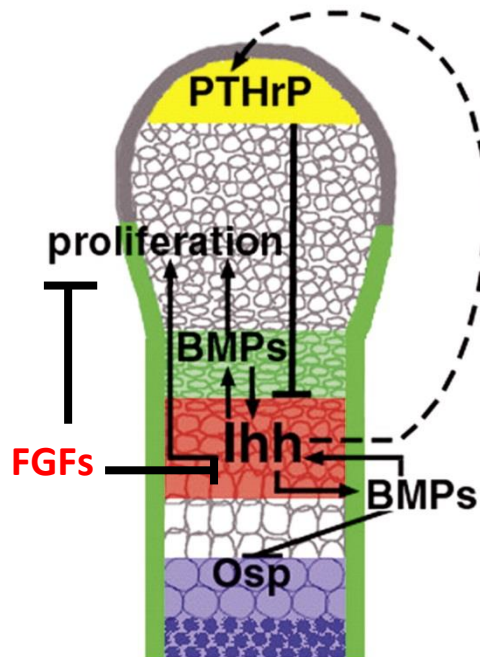


Chez l'homme, il existe des maladies dues à des mutations non fonctionnelles de SOX9 = anomalie du squelette avec : dysplasie campomélique, hypoplasie de tous les os, une ambiguïté sexuelle chez les sujets XY, et les anomalies osseuses étant tellement importantes qu'elles causent la mort à la naissance par insuffisance respiratoire car la cage thoracique ne fonctionne pas.

- **Sox5 et 6** : activité redondante car si KO de l'un ou de l'autre, très peu d'anomalies. En revanche, si délétion des deux = phénotype sévère avec mortalité in utero. La 1ere étape de condensation mésenchymateuse ne dépend pas de sox5 et 6, en revanche toutes les étapes suivantes (prolifération et différenciation) nécessitent l'action de ces deux facteurs de transcription pour que Sox9 puisse agir. La plaque de croissance est altérée : il y a donc une hypertrophie chondrocytaire accélérée et précoce.
- **Runx2 et Runx3** (Runt-domain family) : Exprimé dans ostéoblastes, chondrocytes pré- et hypertrophiques. Induit la différenciation ostéoblastique.  
Si KO de Runx2= absence d'ossification endochondrale et intramembraneuse et induit l'inhibition de l'hypertrophie chondrocytaire.  
Induit directement l'expression de Ihh, du Coll X, de Vegfa et du Mmp13.  
Il existe une certaine redondance entre runx2 et 3 mais rôle prédominant de Runx2.
- **Mef2 et Mef3** (Myocyte enhancer factors) : exprimés par les chondrocytes pré et hypertrophiques  
Si délétion Mef2 dans tissus chondrocytaires uniquement (grâce à une méthode de marquage de gène avec Cre recombinase – Flox : c'est la délétion tissu spécifique sous promoteur collagène II ou agrécane) : phénotype d'un retard de croissance avec os courts et absence de minéralisation sternale -> trouble de minéralisation et de croissance osseuse (surtout au niveau du tibia)  
Mef2 a donc un rôle au niveau de la maturation chondrocytaire entre l'étape pré-hypertrophique et hypertrophique : elle favorise la maturation et l'hypertrophie en stimulant RUNX2, mais elle stimule également Ihh qui a un rôle dans la prolifération.  
Par ailleurs, Mef2 est inhibée par HDAC4.
- **HDAC4** (histone déacétylase) : Exprimé par chondrocytes pré-hypertrophiques  
A l'inverse de Mef2, la délétion dans les chondrocytes entraîne une ossification prématurée (os longs, vertèbres, côtes) d'où petite taille  
Hyperexpression dans chondrocytes : pas d'ossification -> phénotype de souris identique à celui observé chez les souris Runx2 KO (pas d'ossification endochondrale)  
HDAC4 intervient donc en régulant l'expression de Runx2
- **PTHrP** : une mutation non fonctionnelle du récepteur de la PTHrP donne des anomalies avec hypoplasie de tous les os et surtout une mort précoce, à la naissance.  
Agit aussi au niveau de la plaque de croissance, exprimée par les chondrocytes immatures (= **zone de réserve**) et induit prolifération chondrocytaire et inhibe la diff<sup>o</sup> hypertrophique.  
Son récepteur est un rec à 7 domaines transmembranaires (RCPG), phosphoryle la PKA qui active d'autres voies de signalisation intraç et en particulier active la Phosphatase 2A, qui enlève un phosphate de HDAC4 (habituellement stockée sous forme inactive dans la cellule par la prot chaperonne 14-3-3).  
HDAC4 est alors activée et se dissocie alors de 14-3-3, passe dans le noyau et va donc inhiber l'action de Mef2 (et de Runx2), d'où une inhibition de l'hypertrophie.



- **BMP** (Bone morphogenetic proteins = famille des TGF- $\beta$ ) : rôle dans l'ossification endochondrale : si on induit son expression dans les tissus cartilagineux, on favorise in vitro la formation de cartilage. Au contraire, lorsqu'on l'inhibe, il y a défaut de formation de cartilage. Agit en intracellulaire, induit les voies de signalisation de Smad et stimule SOX9,5,6 : stimule donc la prolifération chondrocytaire.  
Les BMPs interagissent avec les autres facteurs de transcription (FGF, PTHrP et IHH +++)
- **IHH = Indian Hedgehog** : importante dans le développement de l'os endochondral. Agit au niveau d'un récepteur membranaire « patched » qui, lorsqu'il se lie à IHH, active « smoothed » (protéine intracellulaire) qui active des facteurs de transcription primordiaux pour la formation du périchondre (enveloppe de l'os mature) autour duquel se trouvent les cellules souches ostéoblastiques.  
Souris KO Ihh : plus de périchondre donc perturbation de la formation de la plaque de croissance mais maturation chondrocytaire accélérée, ce qui donne des souris petite taille avec os long qui sont courts.



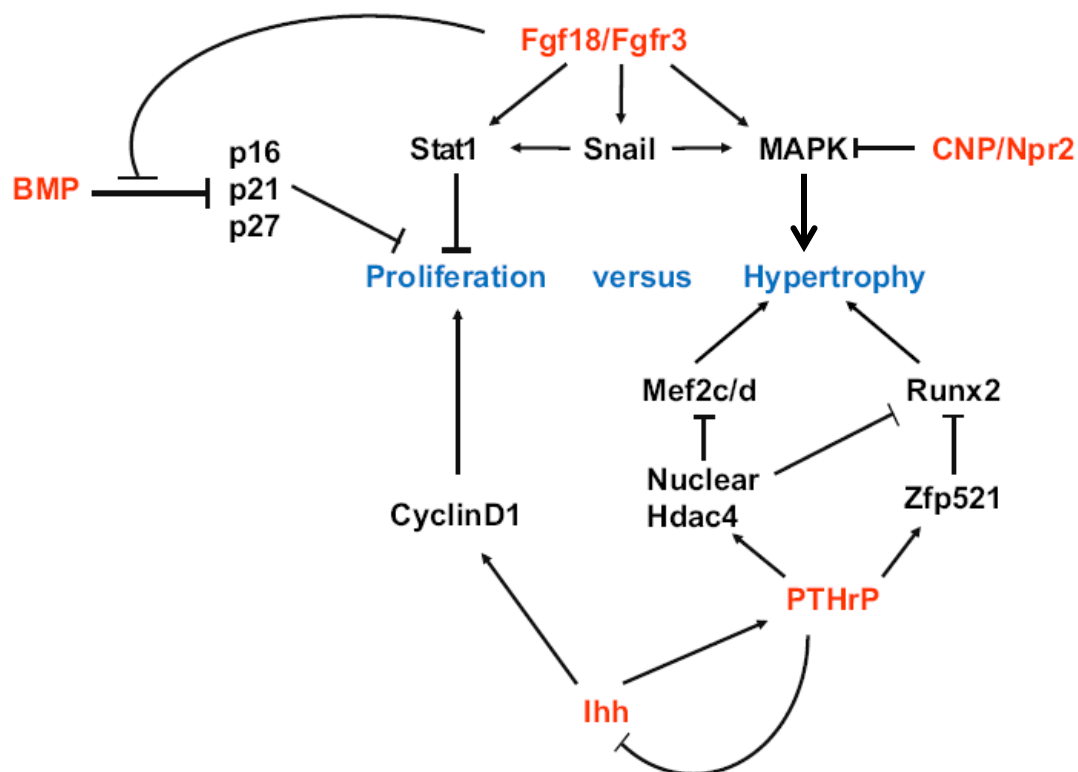
Synthèse : Toutes les protéines précédemment vues interagissent entre elles. En particulier, on a une interaction de BMP et Ihh avec la **PTHrP** qui est sécrétée par les chondrocytes de repos mais ceux-ci n'expriment pas le récepteur à la PTHrP, qui est au contraire exprimé sur les chondrocytes proliférants. Ainsi, en proliférant, la colonne va s'élargir : l'action de la PTHrP est alors dissipée, il y a donc un arrêt de la prolifération de l'os en formation car il sort du contrôle de la PTH => il s'agit d'un **mécanisme spatial**.

- **FGF** (fibroblast growth factor) : grande famille de facteurs de croissance qui agit sur de nombreux récepteurs -> accélère la différenciation des chondrocytes vers le phénotype hypertrophique et diminue leur prolifération. La mutation activatrice FGFR3 induit une maturation trop rapide de la plaque de croissance. Il s'agit de la mutation la plus fréquemment retrouvée dans les achondroplasies = nanisme +++

**Achondroplasie** = nanisme le plus fréquent (prévalence= 4/1000). Majoritairement due à une mutation activatrice dans le domaine trans-membranaire du FGFR 3 : différenciation accélérée chondrocytes de la plaque de croissance.

- **CNP** (C-type natriuretic peptide) : facteur exprimé par les chondrocytes prolifératifs et pré hypertrophiques, tout comme son récepteur Npr2.  
Souris KO = phénotype de nanisme avec une couche hypertrophique qui diminue d'épaisseur : accélération de la différenciation chondrocytaire.  
A l'inverse, une hyperexpression de CNP peut correspondre à un « traitement » du nanisme par inhibition de l'hyperactivation de FGFR3 (*on peut espérer récupérer un phénotype de croissance « normal » en donnant du CNP synthétique, mais pour l'instant juste chez la souris et en cours d'exploration chez l'homme*). En effet, FGFR3 active la voie de MAPK qui elle-même peut être inhibée par CNP.

Schéma bilan :



*Tous les facteurs ne sont pas à retenir, seulement ceux vus ci-dessus*

- ⇒ La plaque de croissance est donc régulée de manière très fine, et si la régulation est perturbée, on a un phénotype osseux plus ou moins atteint.

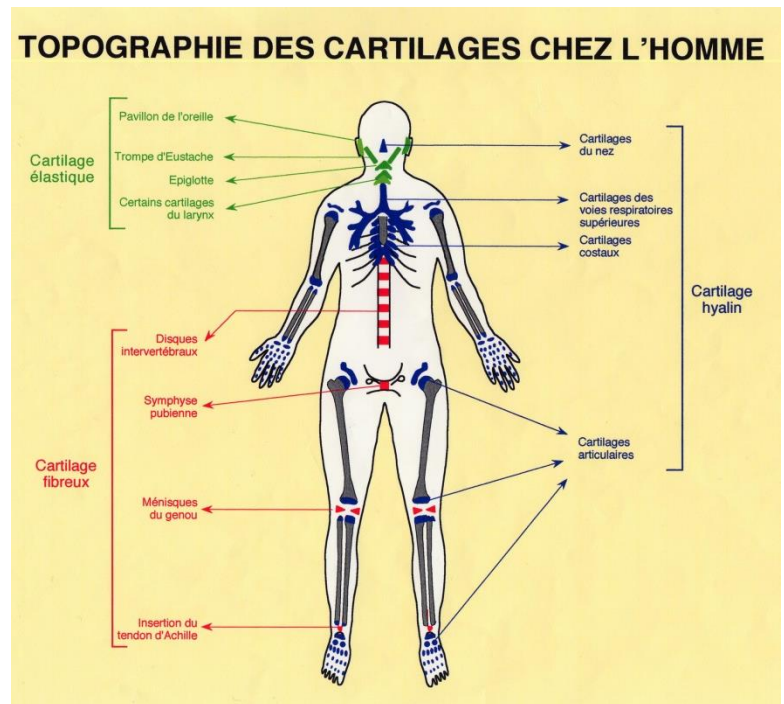


## II/ Le cartilage articulaire chez l'adulte

### a) Topographie des cartilages

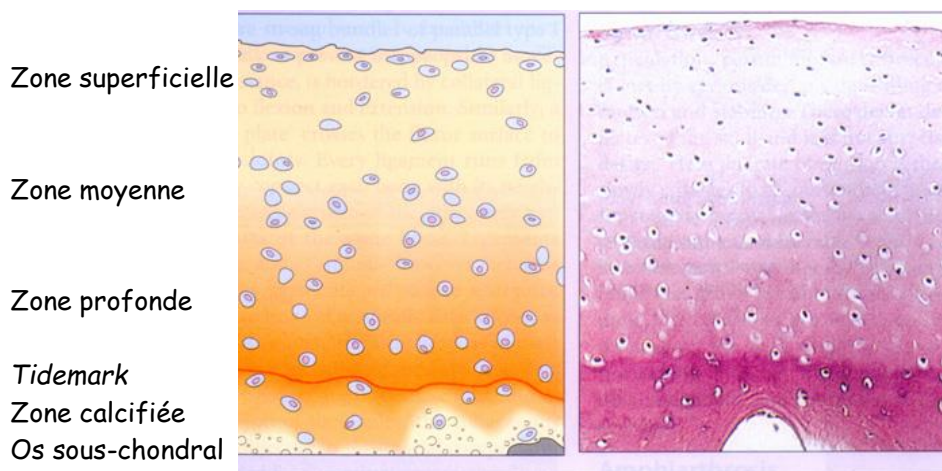
Il existe 3 différents types de cartilages articulaires en fonction de la structure que contient la MEC :

- Le plus souvent : du **fibrocartilage** (au niveau des disques intervertébraux et ménisques)
- **Cartilage élastique** (trachée, arbre respiratoire, pavillon de l'oreille)
- **Cartilage hyalin** +++ (compose la plupart des cartilages des articulations : se trouve aux extrémités des os longs)



### b) Composition et organisation

Le cartilage est un tissu **très spécialisé, ni innervé, ni vascularisé**, et ne contient pas de système lymphatique. Il est composé uniquement d'un seul type de cellule = **le chondrocyte** (représente 2 à 5% du tissu et le reste est composé par la MEC dont 30% protéines et 70% eau). Il s'agit donc d'un **tissu très hydraté** qui contient des protéines dont la demi-vie est élevée.



Ce cartilage est **organisé** (zone superficielle à la surface de l'articulation, zone moyenne et profonde, qui correspond à l'interface entre le cartilage articulaire et l'os puis on a la zone calcifiée et l'os sous chondral, délimités par la tidemark). Les chondrocytes sont tous au **même stade de**

**maturation** (contrairement au cartilage de croissance dont les chondrocytes sont à des niveaux de maturation différents). La plupart sont matures, peu proliférant, et dans la couche la plus profonde uniquement, on retrouve des chondrocytes hypertrophiques et du collagène X.

La MEC = matrice extracellulaire (qui représente 95% du cartilage) contient de façon majoritaire du collagène, surtout du **type II**, qui est un collagène fibrillaire (90 à 95% du réseau collagénique), spécifique du cartilage et de la vitrée et des **collagènes mineurs** (VI : adhésion des chondrocytes à la matrice, IX : non fibrillaire associé au II, XI : initie la nucléation fibrillaire, X dans couche profonde : marqueur des chondrocytes hypertrophiques, minéralisation du cartilage) qui permettent de **stabiliser** le collagène de type II. La matrice contient également d'autres **protéines non collagéniques** telles que : les **protéoglycanes** (majoritaires avec le collagène) et autres petites molécules non collagéniques, et des **molécules riches en leucine** (petites quantités mais rôle majeur de stabilisation du collagène II : une seule molécule déletée -> possible maladie arthrosique chez la souris.)

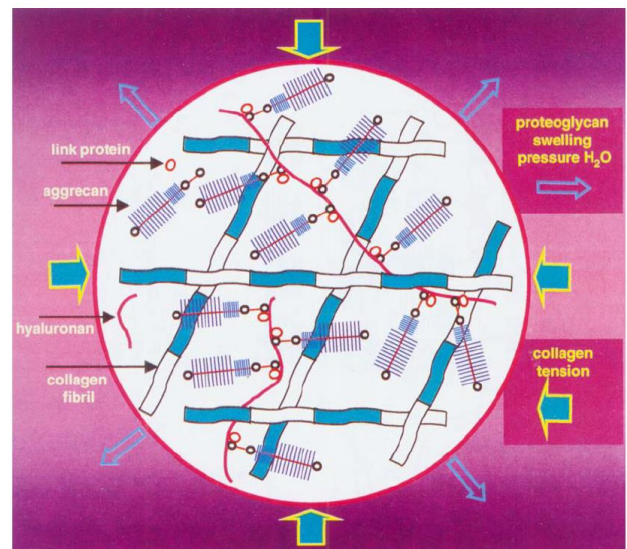
Lorsque le cartilage est abimé, on parle **d'arthrose**, qui est une maladie dont la prévalence est de 30% chez les +50/60 ans, douloureuse mais peut aussi être indolore, asymptomatique, car le cartilage n'est pas vascularisé ni innervé. Maladie qui va aboutir à la destruction du cartilage articulaire, qui fait intervenir une multitude de facteurs. On observe un remaniement des chondrocytes et les 1ers signes sont une prolifération des chondrocytes et diff° chondrocytaire en hypertrophiques, ce qui **ressemble à une diff° de la plaque de croissance**. Le cartilage articulaire, **au lieu de rester quiescent** avec un renouvellement très lent, perd ses signaux d'inhibition et rentre dans la diff° et la prolifération. Il y a alors une perte de la capacité de réparation et donc une **destruction complète du cartilage** (c'est un cercle vicieux). Le traitement de la maladie arthrosique sévère = prothèse. Mais il n'existe pas de traitement capable de ralentir le processus de destruction : traitement symptomatique uniquement puis chirurgical lorsqu'il n'est plus efficace car trop abimé.

Autres composés importants de la MEC :

- **Glycosaminoglycanes** GAG : disaccharides répétés : ils sont chargés négativement donc retiennent les cations pour avoir un tissu électriquement neutre. Ainsi, il y a augmentation de la pression osmotique du tissu, ce qui permet de retenir l'eau : c'est pour cette raison que le cartilage articulaire est très hydraté (contient bcp de GAG)  
Ex : Acide hyaluronique : 25000 disaccharides (la plupart des molécules vont faire des connexions avec cette acide hyaluronique afin de former des gros agrégats)

- **Protéoglycanes**

Ex : Agrécane : un des plus gros protéoglycanes : formé d'un corps protéique (avoir 3 domaines globulaires G1 G2 G3) qui fait des liaisons avec l'ac. Hyaluronique. Il y a alors un réseau collagénique (performant) qui emprisonne les agrégats d'agrécanes => **résistance aux forces de compression** (en effet, quand le patient se lève, l'eau est chassée -> propriétés biomécaniques grâce aux phénomènes d'hydratation et de compression du cartilage)

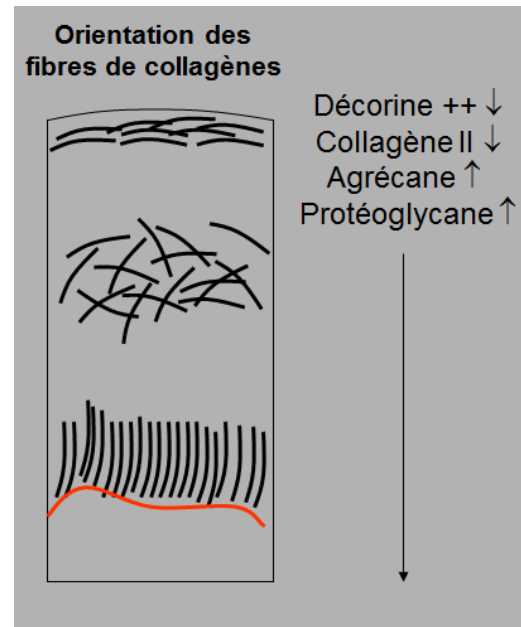


- **Les SLRP** = petites molécules riches en leucine, plusieurs familles (*rôles majeurs comme vu précédemment*)
- **Les protéines non collagéniques** = fibronectine, vitronectine, matrilines, tenascine, thrombospondine, Matrix Gla protéine : empêche la minéralisation du cartilage articulaire, élastine (dans le cartilage élastique)...

On retrouve une certaine organisation des fibres de collagènes :

- zone **superficielle** -> parallèles par rapport à la surface articulaire pour résister aux **forces de cisaillement**, de friction
- zone **profonde** -> fibres de collagène organisées de façon perpendiculaire par rapport à la surface pour résister aux **forces de compression**
- entre les deux zones -> de manière aléatoire, sans organisation précise.

Les autres protéines de la matrice ont également une organisation spécifique : il y a plus d'agrécane et de protéoglycanes en profondeur pour résister aux compressions.



#### c) Remodelage du cartilage

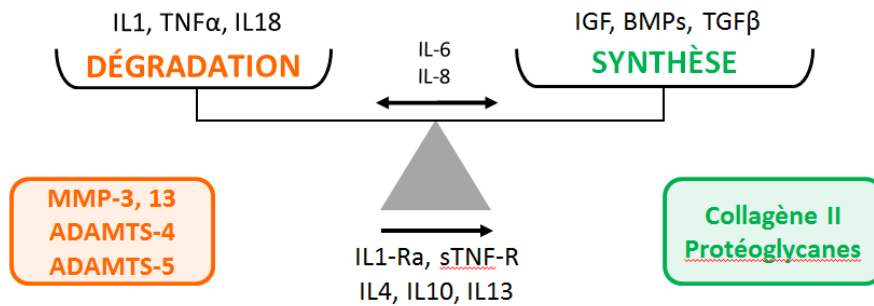
La plupart des protéines de la matrice, synthétisées par les chondrocytes, ont une demi-vie très longue et n'ont pas besoin d'être renouvelées. Néanmoins, il y a toujours un remodelage du cartilage pour que le tissu **garde des propriétés biomécaniques de qualités**.

Seules les chondrocytes sont responsables du renouvellement (**synthèse + dégradation**) de la matrice. La dégradation passe par la synthèse d'enzymes protéolytiques = les protéases : métalloprotéases dont « agrécanases » et dérivés oxygénés. Leur expression est régulée par des facteurs locaux dans l'articulation (cytokines et facteurs de croissance) sécrétés par les chondrocytes ou les cellules de voisinage (synoviocytes, cellules osseuses et inflammatoires) et il existe également une régulation systémique. Le chondrocyte est lui-même régulé par son environnement.

#### d) Interaction os-cartilage

Le cartilage est non vascularisé mais il est tout de même nécessaire que des **nutriments** arrivent aux chondrocytes, par diffusion soit via le liquide articulaire (synthétisé par la membrane synoviale) soit via les diffusions de cytokines produits par le tissu osseux sous le cartilage. Des petites molécules peuvent diffuser passivement entre le cartilage et l'os. Il y a également diffusion de **cytokines** possible. Ces cytokines peuvent être **cataboliques** (métalloprotéases) **ou anaboliques**.

⇒ **communication** et régulation des deux tissus (mises en évidence via l'injection de fluorochromes)



Quand des protéines sont détruites, on sait que des fragments de ces protéines peuvent générer des signaux délétères et donc entretenir un cercle vicieux qui va aggraver le processus de lésion.

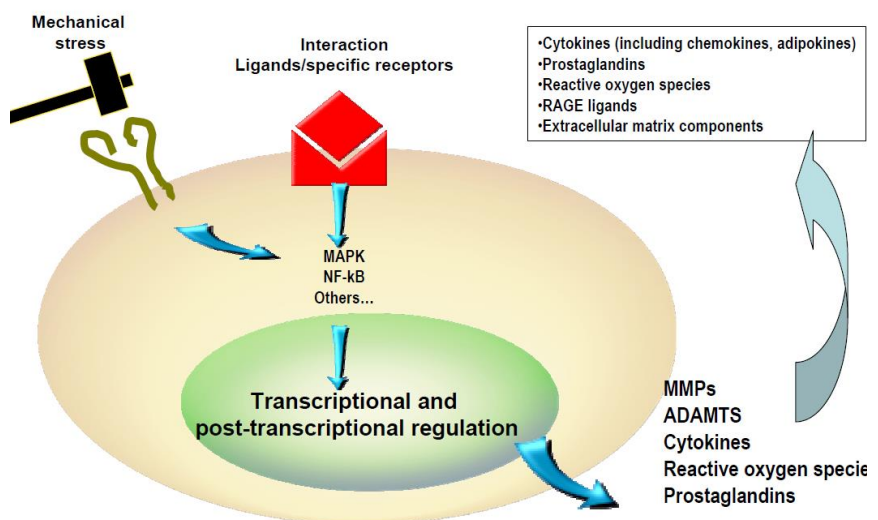
A l'état normal, il y a un certain **équilibre entre production et dégradation de la MEC** (assurant l'**homéostasie** dans un cartilage sain). Les aggrecanases (ADAMTS) étant très délétères pour le cartilage articulaire.

e) Stimulation mécanique et mécanosenseurs

La fonction principale du cartilage articulaire est l'amortissement des chocs mécaniques. Les chondrocytes sont sensibles à la pression statique et cyclique : l'étirement, la tension, la pression, le flux liquidien et les déchirures. Ces cellules possèdent des **mécanorécepteurs dont le principal est l'intégrine**. Lors d'un stress mécanique, on va avoir une activation du mécanorécepteur et celui-ci va induire une voie de signalisation intracellulaire spécifique qui va activer des gènes cibles entraînant une modification du comportement cellulaire en fonction de la stimulation mécanique initiale (qui peut être anabolique ou encore catabolique).

Ex : pour un patient qui a été alité longtemps, le cartilage articulaire a des propriétés biomécaniques qui ont bcp diminué car le cartilage devient beaucoup moins résistant.

Ex : les astronautes n'ont plus du tout de stimulation mécanique : quand ils reviennent sur Terre, leur cartilage est de la même manière beaucoup moins résistant aux stimulations mécaniques.



F. Berenbaum Primer in the Rheumatic Diseases, 13th Ed. (dec 07)

⇒ L'absence ou l'excès de stimulation mécanique sont tous deux délétères

#### f) Vieillessement du cartilage

La maladie arthrosique (maladie la plus fréquente du cartilage articulaire) augmente avec l'âge. Le vieillissement induit des **modifications cellulaires donc des modifications de la matrice**.

Avec l'âge, les **cellules** ont :

- une capacité de prolifération bcp moins importante
- une capacité de réponse à des stimulations **anabolique diminuée**
- une réponse **catabolique excessive** (dommages oxydatifs)

Avec l'âge, la **matrice** :

- accumulation de **fragments** de la matrice (emmagasinés au fur et à mesure de la vie)
- **accumulation de produits de glycation avancée** (Les **AGEs** : dérivent de la glycation non enzymatique des produits de la MEC) = on parle de « caramélisation » du cartilage articulaire au cours du vieillissement. Ces produits de glycation modifient les propriétés biomécaniques du tissu car créent des liaisons entre les différentes protéines de la MEC.

Les AGE **diminuent** la synthèse des **protéoglycanes** et **augmentent** la **dureté** du cartilage.

Le rec RAGE avec les AGEs vont entrainer un signal délétère cad produire des enzymes protéolytiques et des cytokines inflammatoires, ce qui favorise la destruction du cartilage.

- diminution de la taille des agrécans et du contenu en eau.

#### Caramelization of cartilage

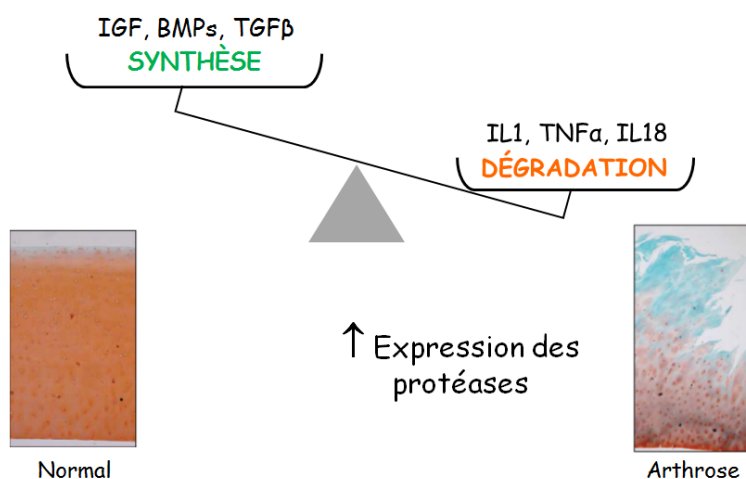


14 years



68 years

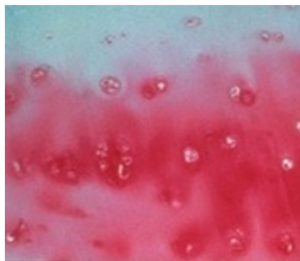
## Cartilage arthrosique



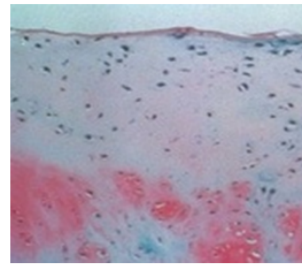
Dans la maladie arthrosique, on a un **déséquilibre** de la balance entre la synthèse et la dégradation de la MEC, vers la destruction du cartilage articulaire, due à une augmentation de l'expression de protéases.

## MODIFICATIONS QUANTITATIVES

- Dégradation de la matrice +++
- Perte cellulaire



NORMAL



OA

## MODIFICATIONS QUALITATIVES

- Synthèse d'une matrice de moindre qualité
- Modification de l'état de différenciation des chondrocytes
- Calcification de la matrice

---

---

### Dédicaces :

A ma ronéoficheuse Alma, que du love <3

Au smooth power, de l'atelier pizza au Rocky Horror Show, en passant par les caves : Margaux (la plus charmante, partenaire de besoin de dodo en toute circonstance), Audrey (toujours détère pour les soirées même avec 6,2 d'Hb n'est-ce passsss), Mathilde (la plus dans l'excès), Flo (la plus mignonne sans maquillage #choquémais pas décue), Léna (celle avec qui j'ai partagé le salon / le sol pour dormir au ski) et encore Alma (la meilleure cuisto du Val d'Allos) + dédicace à Pauline Cousin keuur

Aux soirées bourbiers qui deviennent de moins en moins bourbières : Paul (merci pour tous ces before), Mehdi (le sang dla veine frr), Amir (qui nous force à reprendre 20x une même photo pour qu'il soit bien dessus), Ellington (depuis la 6<sup>ème</sup> frère), Estienne (qui arrive à taper sa sieste sur de l'electro), Jerem (coucouuu toi) et Thomas (on se rappelle de ton rap en 113), et toujours les filles <3

Aux P1 de cette année qui seront de braves P2 l'année prochaine : Jo, Léa, Ania (p2 de quelle filière ? seul l'avenir nous le dira bb), Khalif et pleins d'autres <3

A la team Fouluche et Boulette pour leur tisane au ski, parce qu'ils sont drôles et qu'ils m'ont supplié pour être mentionné <3

A ma costagiaire de septembre Marie (qui est chef ronéo cette semaine, coucouuuu) et à mes costagiaires de la fougère Alice, Elisabeth et Hakim