

E 11 Appareil locomoteur
Pr Hang-Korn Ea
Le 26/01/2017 de 15h30 à 17h30
Ronéotypeuse : Samia Haffiane
Ronéoficheuse : Marion Bourguelle

UE11 Cours 3 : Inflammation synoviale

Le professeur a accepté de relire la ronéo, les modifications seront mises en ligne.

PLAN

I- Caractéristiques de la membrane synoviale

- 1) Généralités sur l'articulation et la membrane synoviale
- 2) Eléments de la membrane synoviale
- 3) Structure de la membrane synoviale

II- Inflammation

- 1) Généralités sur l'inflammation classique
- 2) L'inflammation synoviale
- 3) Les principales cytokines de l'inflammation
 - a. $\text{TNF}\alpha$
 - b. IL-1

III- Perspectives, traitements thérapeutiques et modèles animaux

I- Caractéristiques de la membrane synoviale

1) Généralités sur l'articulation et la membrane synoviale

Une **articulation** correspond à une zone de contact entre 2 os. La **membrane synoviale** est une enveloppe possédant 2 faces : interne et externe. Cette membrane tapisse la face interne de la capsule articulaire et délimite une **cavité articulaire** qui est composée de deux extrémités osseuses, elles mêmes recouvertes par du **cartilage articulaire** ; et contenant le **liquide synovial** qui assure la lubrification de l'articulation. Cette cavité est close et fermée par la membrane synoviale.

A l'intérieur de la cavité articulaire, il n'y a généralement rien mis à part le liquide articulaire sauf au niveau du genou où l'on retrouve des ligaments internes et des ménisques et au niveau de l'articulation coxo-fémorale (de la hanche) où on a le ligament rond qui permet de tenir la tête fémorale sur le cotyle.

La partie interne de cette membrane est au contact de la lumière articulaire et la partie externe est en contact direct avec la capsule et les ligaments extérieurs pour stabiliser l'articulation.

La membrane synoviale comme toute les muqueuses n'est pas droite. En effet, elle s'organise en **replis et en franges synoviales**.

2) Eléments de la membrane synoviale

La membrane synoviale est constituée de :

- **Cellules** d'origine mésenchymateuse de 2 types
 - * Les **cellules B** (majoritaires), cellules fibroblastiques qui sécrètent des cytokines et des protéines de la matrice extra-cellulaire (MEC)
 - * Les **cellules A** (minoritaires), cellules de la lignée monocyto-macrophagique.
- **Matrice extra-cellulaire** :
 - * Forme un tissu avec les cellules et les sépare des autres tissus
 - * Forme un réseau serré qui permet la migration des cellules et les interactions entre elles.
 - * Fournit les protéines nécessaires à la prolifération et à l'activité cellulaire lors des agressions
- **Faible cellularité** : $<50-100/\text{mm}^3$ de monocytes, macrophages
- **Un dialysat** de protéines plasmatiques : $<2\text{g/L}$
- Une grosse glycoprotéine : **Acide hyaluronique**

L'acide hyaluronique possède plusieurs propriétés biomécaniques :

- résister aux contraintes de cisaillement : rôle de lubrifiant
- résister aux contraintes en charge : rôle d'absorption de choc
- Filtre cellulaire (en raison de sa grande taille)

La membrane synoviale produit le liquide synovial en **faible quantité** à l'état physiologique. Par exemple, le volume de liquide dans le genou (la plus grosse articulation) est de 2-3 mL seulement.

Cette faible abondance de liquide peut cependant augmenter dans certaines maladies donnant un gonflement articulaire que l'on peut ponctionner et analyser.

On distingue les maladies mécaniques des maladies inflammatoires par la concentration de cellules dans le transsudat : **Maladies mécaniques < 2000 cellules/mm³ < Maladies inflammatoires.**

La maladie mécanique la plus fréquente est **l'arthrose**, la membrane synoviale est stimulée et produit d'avantage de liquide articulaire mais qui contient peu de cellules (moins de 2000/mm³). Au cours de l'arthrose, la quantité d'acide hyaluronique est diminuée dans le liquide articulaire. On traite la maladie arthrosique en injectant dans le genou des patients de l'acide hyaluronique, il s'agit d'un traitement uniquement symptomatique. On parvient à diminuer la douleur mais pas à reconstruire le cartilage.

3) Structure de la membrane synoviale

On distingue **3 couches** dans la membrane synoviale : (les 2 premières sont les plus importantes)

- **L'intimale** (couche très fine) : directement en contact avec la cavité articulaire (30-40 µm). Elle contient 1 à 4 (le plus souvent 2) couches de synoviocytes fibroblastiques (B) en quantité beaucoup plus importante que les synoviocytes macrophagiques (A) ; organisées en franges dans une MEC riche en acide hyaluronique. Ces synoviocytes expriment des marqueurs plus ou moins propres comme : les molécules **HLA II**, des molécules d'adhésion cellulaire **ICAM-1**, des molécules d'adhésion à la MEC **intégrines**, et des marqueurs spécifiques comme le CD44 (récepteur de l'acide hyaluronique). Ces synoviocytes fabriquent l'acide hyaluronique qui est la composante majoritaire du liquide articulaire lui donnant des propriétés mécaniques de fluidification.
- La **sous-intimale**: en contact avec la capsule articulaire. Elle est plus riche en macrophages (B) en vaisseaux et en cellules de la lignée monocyto-macrophagique. Elle est très vascularisée et contient des vaisseaux, capillaires, artérioles, et vaisseaux lymphatiques, des fibroblastes, cellules de la lignée monocyto-macrophagique,, cellules endothéliales, histiocytes, et des mastocytes. Elle va réguler et servir de **sentinelle** face aux agressions et dégâts tissulaires qu'elle va détecter.

Les cellules vont exprimer les intégrines pour les protéoglycanes et les récepteurs des cytokines. Cette couche est riche en mucopolysaccharides et en fibre de collagène II. (les synoviocytes synthétisent le collagène de type 1 et 2).

- **Sub-synoviale** : très riche en mucopolysaccharides, collagène et cellules adipeuses. Elle sépare la membrane synoviale de la capsule articulaire et est presque virtuelle. Elle est parfois fusionnée avec la capsule.

Le **synoviocyte fibroblastique** se différencie des autres fibroblastes par l'expression de:

- * Molécule d'adhésion spécifique : **VCAM-1** qui se lie avec l'intégrine $\alpha 4\beta 1$
- * **Cadhérine-11** : molécule d'adhésion intercellulaire
- * **CD44** : qui possèdent de nombreux ligands dont l'acide hyaluronique
- * Uridinediphosphoglucose déshydrogénase (UDPGDH) permettant la synthèse de **l'acide hyaluronique**

=> Toutes ces molécules permettent aux synoviocytes d'interagir les uns avec les autres.

Cadhérine 11

La cadhérine 11 est une molécule d'adhésion intercellulaire **homophile** qui possède une portion extracellulaire composée de domaines **d'immunoglobulines** répétés. Elle joue un rôle majeur dans l'organisation des fibroblastes dans la membrane synoviale. En effet, elle intervient dans **l'adhésion jonctionnelle** entre 2 cellules. Cette cadhérine favorise l'adhésion cellulaire en interagissant avec le réseau de filaments **d'actine** sous-jacent

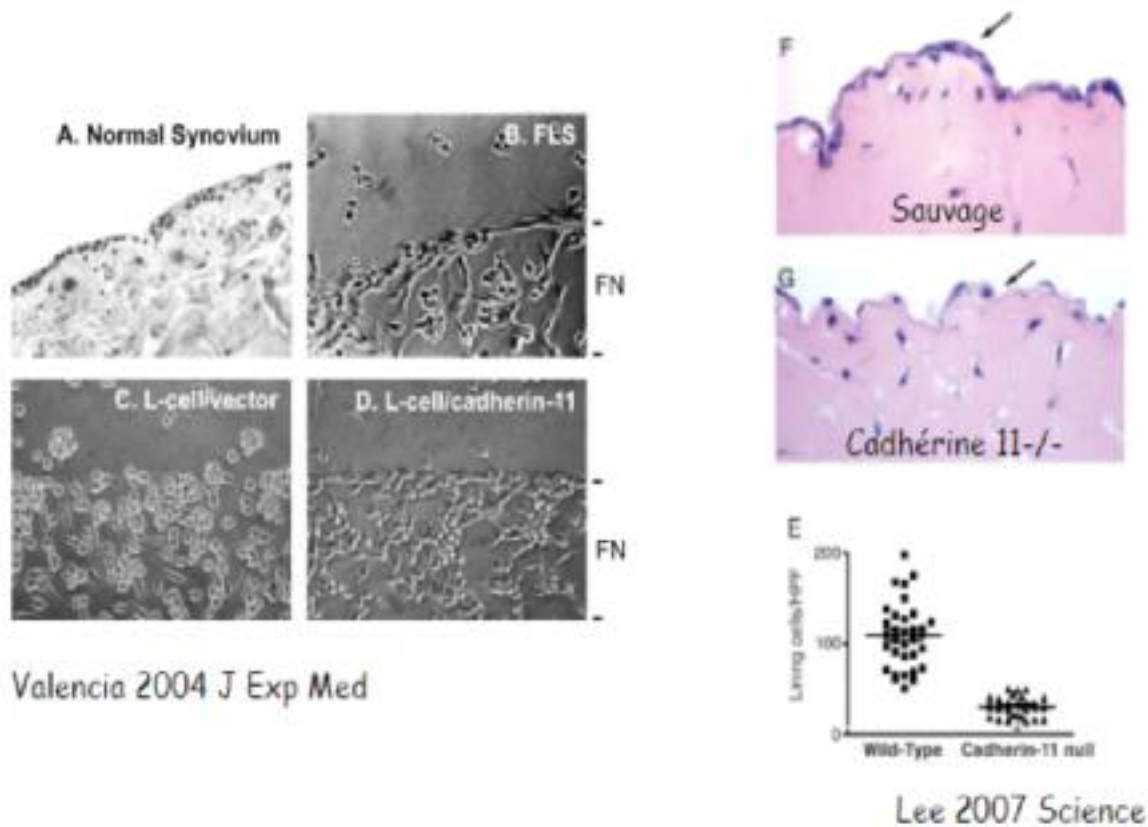


Image en haut à gauche : on a une membrane synoviale normale avec 2 couches de synoviocytes bien organisés. Lorsqu'on isole des cellules sauvages de la membrane synoviale et qu'on les met en culture, en situation physiologique les fibroblastes s'unissent et forment une ligne assez régulière en se joignant les uns aux autres.

Image en bas à gauche : Si on délète la cadhérine-11 dans des cellules, la structure est totalement désorganisée et on ne distingue plus aucune couche de cellules.

On a réalisé un modèle in vivo chez la souris. Chez une souris sauvage normale la membrane est organisée de façon physiologique. Chez une souris KO cadhérine-11, à la surface de la membrane synoviale les synoviocytes sont éparpillés et plus du tout jointifs.

On peut également remarquer que dans les cellules délétées en cadhérine-11, les fibres d'actine sont totalement désorganisées empêchant ainsi les cellules d'interagir entre elles et avec la cadhérine-11.

=>**La cadhérine-11** joue un rôle fondamental dans la formation de la structure de la membrane synoviale qui doit assurer plusieurs fonctions.

Cette membrane synoviale, à l'inverse du cartilage articulaire, est **très vascularisée**. C'est elle qui synthétise et résorbe le liquide articulaire qui a une part très importante dans les différents rôles de la membrane synoviale. Ces rôles sont les suivants :

- * **Nutritif** : pour le cartilage principalement (tissu non vascularisé dont la nutrition dépend des tissus avoisinants et les tissus les plus proches sont la membrane synoviale et l'os). Les nutriments vont diffuser de l'os et de la membrane synoviale vers le cartilage articulaire.
- * **Défensif** : rôle dans la réparation anti-microbienne et anti-agression de l'inflammation de l'articulation grâce à la présence de cellules de la lignée monocyto-macrophagique qui vont déterger les débris et dégâts articulaires.
- * **Mécanique** : dans l'amortissement des chocs subis par l'articulation lors de la mobilisation des différents membres et articulations. Le liquide a des propriétés de fluidification grâce à l'acide hyaluronique qui amorti les chocs.
- * **Echange et filtration** : production et résorption du liquide synovial.

Les problèmes majeurs que rencontre la membrane synoviale sont la lutte contre les agressions et les dérèglements de l'organisme par la manifestation des maladies inflammatoires ou auto-immunes.

II- Inflammation

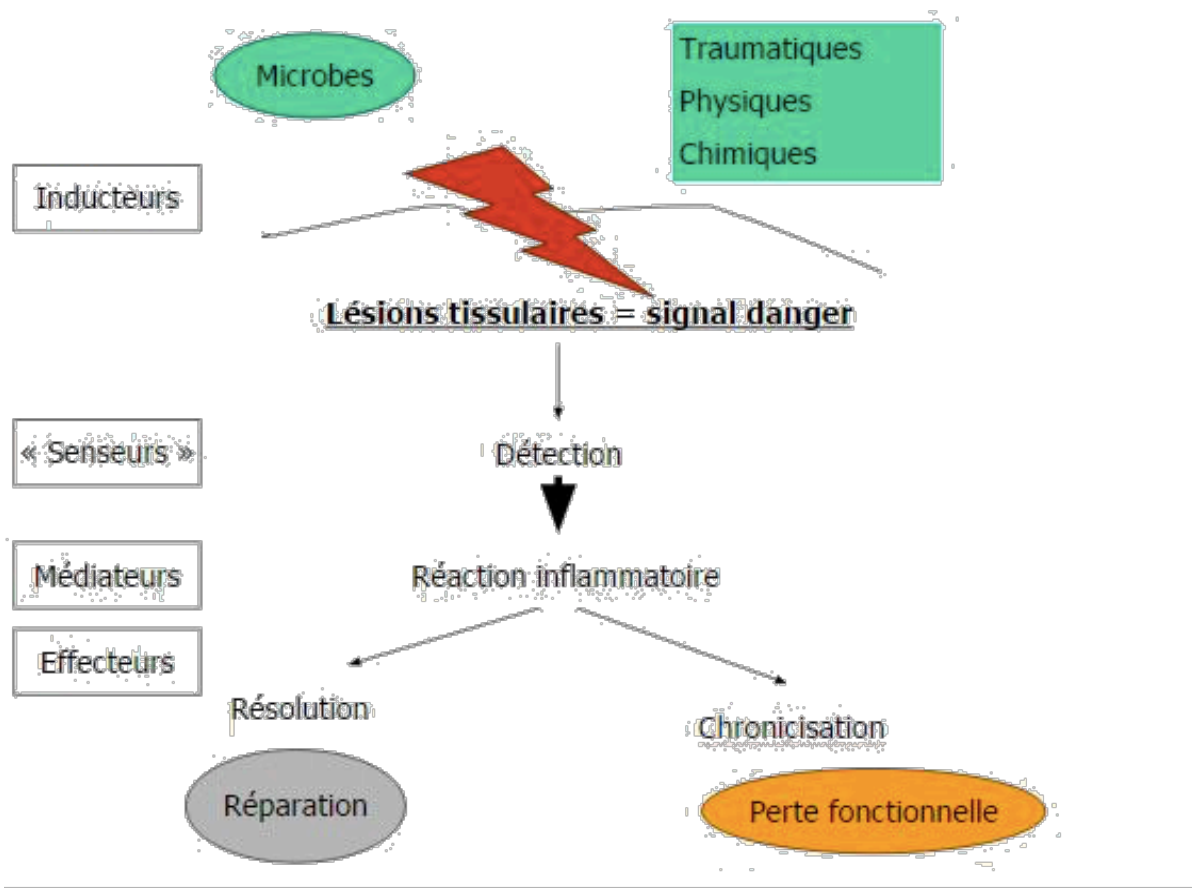
1) Généralités sur l'inflammation classique

La **réaction inflammatoire** est la réponse de l'organisme vis à vis d'un agresseur externe ou d'une perturbation de l'organisme. Elle vise à lutter contre l'agresseur et est donc bénéfique. En physiologie, elle se termine lorsque l'organisme a réussi à éliminer l'élément pathogène. On a alors une résolution de l'inflammation et une restitution de l'articulation. Si jamais l'agression persiste ou si le système immunitaire continue d'être perturbé l'inflammation va s'entretenir et se chroniciser. Cette **chronicisation** est délétère pour l'organe touché ici l'articulation.

On distingue 2 types d'inflammation dont l'une suit la précédente :

- * **L'inflammation aiguë** correspond à la réponse vasculaire face à un agresseur et est caractérisée par un afflux de polynucléaires neutrophiles et de mastocytes. En situation normale l'inflammation se résout, mais elle peut dans certain cas persister s'entretenir et se chroniciser.
- * Dans ce cas on parle **d'inflammation chronique** caractérisée par un afflux de cellules mononuclées (monocytes et lymphocytes) et la prolifération des synoviocytes.

L'inflammation se déroule comme suit :



Les **senseurs** sont des cellules qui vont détecter, par l'intermédiaire de récepteurs membranaire ou intracellulaire, le signal de danger émis par la lésion. En réponse, elles vont produire des **médiateurs solubles** permettant d'amplifier la réaction inflammatoire et de recruter d'autres cellules ou effecteurs qui vont arriver sur le site lésé grâce à des mécanismes de **chimiotactisme et de diapédèse** des cellules leucocytaires.

On a **3 principales phases** :

- * **Initiation** de l'inflammation sous la dépendance de facteurs spécifiques avec une **phase vasculaire** de vasodilatation sous l'action des amines vasoactives. Cette étape aboutit à l'activation des senseurs.
- * **Amplification** de la réponse grâce à la production de médiateurs et le recrutement de cellules immunitaires qui vont sécréter à nouveau des cytokines inflammatoires afin d'activer les effecteurs secondaires. Il s'agit de la **phase cellulaire**.
- * L'inflammation a 2 devenir possibles :
 - La **résolution** et réparation du cartilage
 - La **chronicisation** : inflammation chronique

On a alors une adhésion focale pour donner une réponse localisée avec des signes cardinaux spécifiques :

- **Rougeur**
- **Chaleur**
⇒ expliquées par la vasodilatation sous l'action des amines vasoactives et des histamines
- **Douleur** : expliquée par les bradykinines, la prostaglandines E2 et la substance P.
- **Tuméfaction** : expliquée par l'exsudat de plasma

Les récepteurs solubles peuvent également avoir une **action plus générale** :

- Fièvre
- Hypotension pouvant entraîner un choc –Cachexie (et anorexie)
- Production de protéines : Au niveau inflammatoire, on a des marqueurs inflammatoires dosables dans le sang. Un marqueur classique de l'inflammation est la **CRP** (C reactiv protein) qui augmente au cours de l'inflammation.

Toutes réactions immunitaires bien conduite et organisée doivent être généralement suivie par une production de **cytokines anti-inflammatoires** afin de résoudre l'inflammation. Il existe un **équilibre** entre la quantité de cytokines pro-inflammatoire et anti-inflammatoires qui empêche la réaction immunitaire de persister.

2) L'inflammation synoviale

Dans la membrane synoviale, les synoviocytes jouent le rôle des senseurs en cas d'inflammation synoviale par l'entrée de microbes ou en cas d'arthrite. Cela génère la réaction inflammatoire au sein de l'articulation qui va entraîner une douleur et un gonflement de l'articulation.

Les médiateurs sont de natures variées :

- * Cellulaires : cellules résidentes, leucocytes circulants, cellules endothéliales et plaquettes
- * Facteurs solubles : nombreux
 - **Cytokines pro inflammatoire (IL1 β , IL6, TNF α)/anti inflammatoires (IL10, IL4, TGF β)**
 - Facteurs de la coagulation
 - Système du complément
 - Système contact
 - **Amines vasoactives (histamines, sérotonine)** : pour la vasodilatation. Ils sont utilisés de façon classique dans les allergies. En effet, l'allergène déclenche une réponse inflammatoire provoquant la vasodilatation. On administre un anti-histaminique pour arrêter les symptômes.
 - **Facteurs lipidiques** (inflammatoires et non inflammatoires) : La prostaglandine est produite sous l'action de la COX. Par exemple *l'Aspirine* ou la *Voltaire* inhibe la COX et empêche la réaction inflammatoire de se produire par l'absence de production de prostaglandine E2 qui est un médiateur de la douleur et de l'inflammation.

(En gras : les médiateurs qui font l'objet de cibles thérapeutiques)

L'inflammation synoviale est une inflammation chronique conduisant à la destruction progressive des articulations par érosion de l'os. La membrane synoviale subit des modifications :

Au niveau intimale et sous intimale, on observe :

- Une **hyperplasie et hypertrophie** des synoviocytes
- Une **infiltration** macrophagique péri-vasculaire
- Une **hypervascularisation**

Au niveau de la sub-synoviale :

- Une **hypervascularisation**

- Des **nodules lymphoïdes** (observés uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde) avec des LT (4) et LB
- Une **invasion** macrophagique

L'inflammation synoviale possède 3 composantes :

- * **Néoangiogenèse** : activation de la vascularisation
- * **Réponse immunitaire** par l'activation des macrophages, lymphocytes B et T
- * **Modifications de l'activité des synoviocytes** : augmentation de la prolifération et de leur activité et diminution de l'apoptose. Les cellules acquièrent des propriétés tumorales.

Cette inflammation produit des **facteurs de croissance endothéliale** pour favoriser la néo-angiogénèse (VEGF). Ces signaux vont entraîner la migration des leucocytes vers les sites inflammatoires via l'expression de **molécules d'adhésion** (ICAM-1, VCAM-1) qui permettent la diapédèse des leucocytes. Elle s'accompagne d'une sécrétion de cytokines **pro-inflammatoires** induisant la production d'enzymes protéolytiques comme les **métalloprotéases** et diminuent les inhibiteurs des métalloprotéases. On a alors une destruction des tissus par les enzymes mais aussi par les cellules. En effet, l'érosion osseuse ne peut se faire que par le biais de l'activation des ostéoclastes. Pour être détruit, l'os doit être déminéralisé par les **ostéoclastes** (seules cellules capables de déminéralisation grâce à la chambre d'adhésion créée par l'ostéoclaste qui va acidifier cette chambre de résorption à l'aide de sa pompe à H⁺). Sans les ostéoclastes, l'inflammation persiste et il n'y a pas d'érosion osseuse.

La réaction inflammatoire persiste uniquement en cas de **déséquilibre** entre les cytokines pro/anti inflammatoires avec prédominance des cytokines pro-inflammatoires.

Pro-inflammatoires	Anti-inflammatoires
IL-1 α (action locale car membranaire)	IL-10
IL-1 β	IL-4
IL-6	TGF β
TNF α	IL-1sRII (récepteur intra cytosolique à la pro IL1)
IL-12/ IL-23 : qui vont induire l'IL-17	TNF-R (récepteur soluble au TNF)
IL-17 : sécrété par le lymphocyte th17 (récemment découvert)	IL-1Ra (antagoniste)

Les cytokines pro-inflammatoires ont différentes fonctions :

Activation	Inhibition
Inflammation : migration et perméabilité des cellules.	Synthèse de collagène
Néo-angiogénèse	Synthèse de protéoglycanes
Dégradation de la matrice : MMP, agréganases	
Douleur : prostaglandine	

La membrane synoviale peut être touchée dans de **nombreuses maladies** notamment les maladies inflammatoires. On étudie ici 3 maladies : **La polyarthrite rhumatoïde (PR), le rhumatisme psoriasique, et la goutte.**

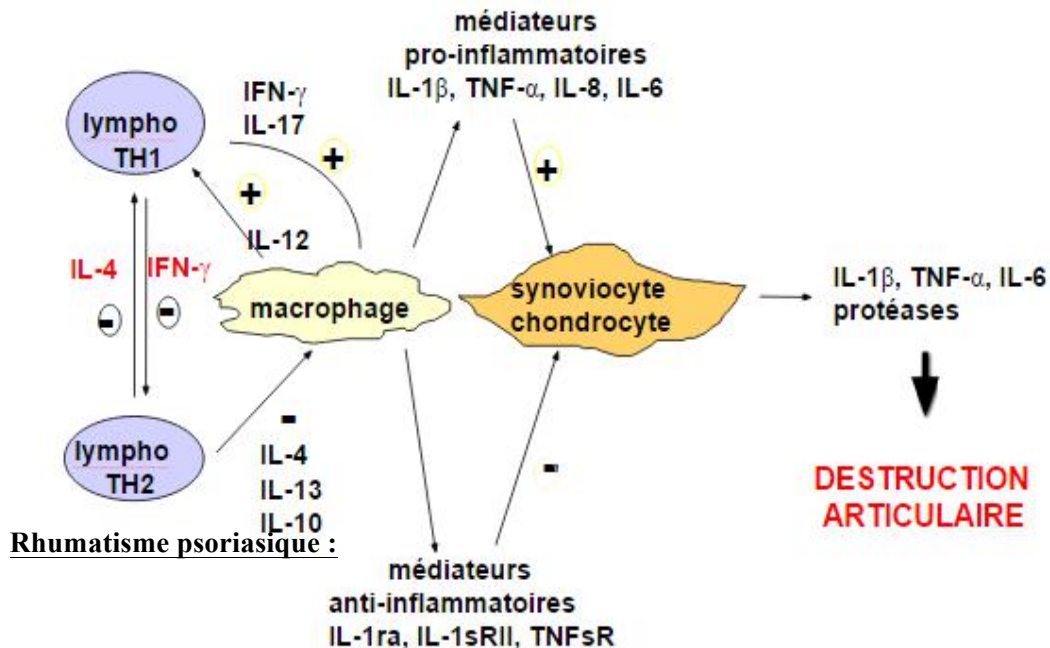
Polyarthrite rhumatoïde :

Il s'agit d'une **maladie auto-immune** caractérisée par la présence d'auto-anticorps que l'on peut doser dans le sang. Par exemple l'AC dirigé contre le **fragment FC** d'immunoglobuline et un autre plus spécifique : **Ac anti peptide citrulliné.**

La PR touche majoritairement les femmes entre **30 et 40 ans**. Elle se manifeste par des **inflammations récidivantes** surtout au niveau des petites articulations (mains et pieds), se traduisant par des douleurs et gonflements. L'articulation finit par être abîmée et détruite. On observe une érosion osseuse à l'endroit où s'insère la membrane synoviale. L'érosion osseuse est le premier signe qui caractérise la PR. Elle s'accompagne d'une hyperplasie des fibroblastes qui vont proliférer et entraîner un épaissement de la membrane synoviale.

Il y a alors formation d'un **PANNUS** qui peut être considéré comme une prolifération cancéreuse de l'articulation car les cellules qui constituent ce pannus ont des propriétés de cellules tumorales : **Diminution de l'apoptose, division en présence d'une faible concentration de facteurs de croissance, division sans qu'il y est inhibition de contact de prolifération.** Cela entraîne une hyperplasie et une hypertrophie de la couche intinale formant une synoviale épaisse. Le pannus ainsi formé sécrète des cytokines inflammatoires qui activent les ostéoclastes qui vont résorber l'os.

RESEAU DES CYTOKINES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE



Il s'agit d'une atteinte des **articulations associée à une inflammation de la peau** (psoriasis) responsable de la desquamation cutanée de l'hyperplasie du derme. 30 à 40 % des patients atteints de psoriasis développe un rhumatisme psoriasique. Ce dernier crée de l'inflammation synoviale et une destruction osseuse.

Rhumatisme inflammatoire micro cristallin :

Le plus fréquent est la goutte, caractérisée par la présence de **micro cristaux d'urate de sodium**. Elle touche surtout les hommes de **40-50 ans** et se manifeste par des **crises inflammatoires récidivantes** (souvent nocturnes). Ces crises sont déclenchées par la présence des cristaux d'urate de sodium dans l'articulation, qui sont reconnus comme un signal de danger par les cellules macrophagiques de la membrane synoviale. S'en suit une sécrétion d'IL-1 β et la production d'une inflammation locale très importante.

4) Les principales cytokines de l'inflammation

a. TNF α

Il s'agit d'une cytokine qui se fixe à **2 types de récepteurs membranaires** qui sont : -co-exprimés par la plupart des cellules

- partagent **28%** d'homologie de leur domaine extra-cellulaire
- activent des voies de signalisation différentes

TNF-R1 : p55

- * prédomine
- * la liaison du TNF induit sa trimérisation qui initie la transmission du signal -expression constitutive
- * ubiquitaire
- * induit un signal de mort par apoptose (via la molécule TRADD) et active NF- κ B

TNF-R2 : p75

- * active NF- κ B dans les lymphocytes
- * aide la liaison du TNF au TNF-R1 -expression inductible
- * présent sur : les cellules immunitaires, endothéliales et certaines cellules neuronales. => induit un signal de survie cellulaire

Le TNF produit par la cellule est ensuite adressé à la membrane pour être maturé par l'enzyme TAS/ADAM17. Cette enzyme va cliver la portion extra-cellulaire du TNF α pour qu'il soit sécrété. Le TNF va donc être soit soluble soit membranaire et va activer ses récepteurs. En fonction du type de récepteur activé on aura soit une survie soit une mort cellulaire.

La **régulation** de l'activité du TNF α se fait de différentes manières :

- Au niveau membranaire, par **inactivation du récepteur** suite au clivage du domaine extra-cellulaire.
- Par la production de **fractions solubles** du récepteur qui ne peut pas activer de voies de signalisation. -Utilisation **d'anticorps anti TNF**.

b. IL-1

Il s'agit d'une famille de cytokine de **régulation complexe**. Il en existe 2 types : l'**IL-1 α** qui est membranaire et a une action locale ; l'**IL-1 β** qui est sécrétée et a une action plus généralisée.

Pour être activée, l'IL-1 va se lier à son récepteur composé du récepteur **R1 et R3** qui ont tous les deux un domaine intracellulaire qui permet la régulation de la voie de signalisation. Ces deux récepteurs se dimérisent après fixation de l'IL-1. Il excite un troisième récepteur qui possède une portion intracellulaire très courte ne pouvant pas activer de voies de signalisation. Ce **récepteur 2** entre en compétition avec les récepteurs 1 et 3 il fixe l'IL-1 β mais n'entraîne aucune activité, il agit comme une sorte d'antagoniste.

L'**IL-1Ra** entre également en compétition avec l'IL-1 β (le ligand), ce qui empêche sa fixation et inhibe son activité.

Il est important de noter que **toutes les portions extracellulaires des récepteurs peuvent être clivées** pour donner des formes solubles incapables d'activer des voies de signalisation.

Il existe également un **récepteur intra cytosolique** qui permet de stocker la forme pro-active de l'IL-1 β et d'empêcher sa maturation et la sécrétion de l'IL-1 β diminuant ainsi sa quantité et sa disponibilité.

Une fois fixées, ces cytokines vont activer des voies de signalisation variées : **MAPK, NF- κ B, JAK/STAT**. Ces différentes voies peuvent également être prises comme **cibles thérapeutiques** par l'utilisation de médicaments qui inhibent spécifiquement l'une des voies.

III- Perspectives, traitements thérapeutiques et modèles animaux

Modèles animaux :

Lorsque l'on injecte du **TNF α** ou de l'**IL-1 β** chez des souris, elles vont développer des **arthrites** dans tous les cas. Si on bloque ces cytokines, on va bloquer le développement de ces arthrites. Les anti-TNF et anti-IL1 préviennent les arthrites.

Ces cytokines ont également un rôle dans la destruction osseuse. En effet, l'érosion osseuse est présente chez les souris KO TNF, et absente chez les souris KO IL1. Chez l'homme on observe le phénomène inverse.

- **IL-1** : intervient dans l'inflammation synoviale et la destruction osseuse.
- **TNF** : intervient uniquement dans l'inflammation synoviale.

Sur un modèle murin, on observe une destruction osseuse en cas d'administration d'anti-TNF.

Les traitements de l'inflammation :

Les cytokines inflammatoires actuellement utilisées comme **cibles thérapeutiques** dans la PR et autres rhumatismes inflammatoires ont un rôle important dans l'inflammation. En effet, il stimule la migration cellulaire, augmente la perméabilité vasculaire qui permet la diapédèse, et favorise la néoangiogenèse et la néovascularisation afin d'apporter d'avantage de nutriments à cette hypertrophie synoviale.

Actuellement, différents **traitements** sont utilisés pour réduire l'inflammation synoviale : AC anti-cytokines :

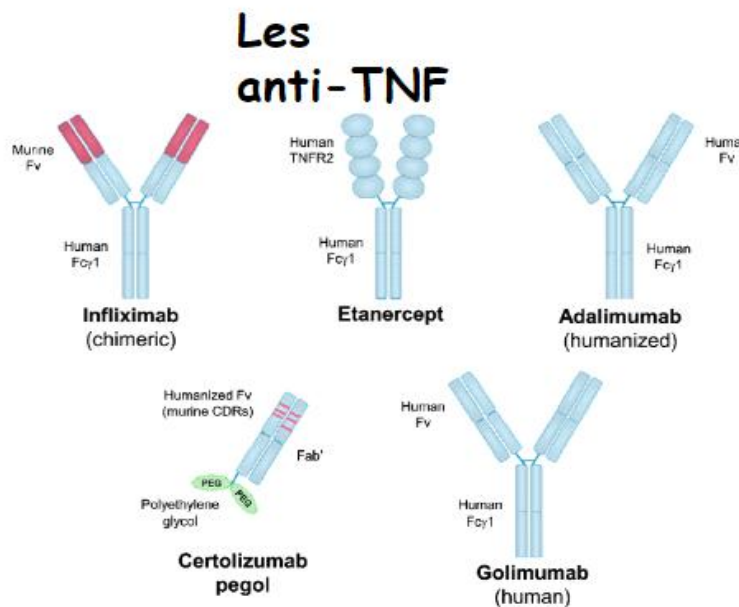
- * **Anti-TNF**
- * Récepteur antagoniste de l'**IL-1** -Anti-récepteur **IL-6**
- * **Anti-CD20** (anti lymphocyte B utilisé dans les cancers comme le lymphome et les maladies inflammatoires) ; il s'agit du médicament de référence qui permet d'induire un signal d'apoptose.
- * Inhibition de la **co-stimulation des LT** -**Anti-IL-17, anti-IL-23, anti-IL-12**

On réduit l'inflammation qui est facile à réduire mais on a une destruction osseuse plus difficile à réduire. Ces traitements préviennent la destruction de l'os et du cartilage.

Les différents médicaments vont essayer de limiter voire **inhiber la douleur**. En effet, les facteurs lipidiques ont un rôle majeur dans le déclenchement de la douleur et sont donc des cibles thérapeutiques (prostaglandine E2).

Les **amines vaso actives** sont utilisées depuis un certain nombre d'années pour **traiter les allergies** et éviter les œdèmes.

Les anticorps anti-TNF sont le traitement de référence depuis plus de **20 ans**. Il en existe différentes sortes :



Perspectives thérapeutiques :

Inhibition du TNF :

- **vaccination** anti-TNF
- **thérapie génique** anti-TNF : oligo-antisens ou (siRNA ou ARN synthétique empêche L'ARN qui code pour la cytokine d'être traduite) interférant.

Cependant, l'organisme perd le sentinelle (TNF), ce qui favorise les infections. C'est le principal effet secondaire de l'anti-TNF, il va infections dues aux mycobacterium tuberculosis.

Inhibiteurs des protéines de signalisation :

- **développement de cancers** et d'autres favoriser les cancers de la peau et les
- de la MAP kinase, de la JAK (des inhibiteurs de la voie JAK pour traiter la PR sont utilisés depuis plus de 5 ans aux Etats-Unis et se sont révélés très efficaces), Erk ou p38 MAPK
- inhibiteur du protéasome ou de IKB kinase

Inhibition de l'activation des protéases matricielles :

- inhibition des **métalloprotéases** et des aggrecanases
- stimulation des inhibiteurs des métalloprotéases inhibition de la destruction

Dédicaces de la Ronéolectrice

Aux Manoutes aka la meilleure équipe qui n'arrêtera jamais de faire zouker Mani :

A Michou et son style inimitable sur les pistes de ski mais surtout à ces poèmes du love (tk t'en aura un bientôt je travaille dessus).

A Forna « cause everytime we touch... » Parce que VP playlist boum boum tout simplement <3

A Soli parce que traverser le périph tous les matins avec toi est un vrai plaisir et que même si tu vas m'abandonner bientôt dans mon PC t'es une chouette fille (bcp trop d'intimité entre nous). T'es toujours al pour moi comme tu le dis !

A Gomez la seule et l'unique qui illumine les journées monotones à la BU par son rire (si peu sonore) et sa bonne humeur. Tkt je te refais un partage de connexion quand tu veux.

A Barna parce que je suis bcp trop furtive pour elle :p et que même quand elle perd son craker elle est pas du tout chiante.

A OK. partenaire de toilettes en boîte. Une minute de silence pour sa combi rose intégrale qui lui va si bien et son magnifique chasse la neige. Tkt l'année prochaine on ira à la piaule ensemble même s'il faut jeter ton lit par la fenêtre. Bref <3

A Dina qui même si elle préfère les A..... reste ma libanaise préférée.

A Sixtou avec qui ça se passe très bien et qui est la reine de just dance.

A Roxane parce que les rois du monde c'est bien et que les potins en fitness c'est encore mieux.

A Fayçal parce que je suis pas une bolosse et que en vrai tu m'adores.

A Maf parce que c'est Maf (oui tu voulais un hymne à ton honneur mais j'aurais pas la place alors je le fais dans ma tête).

A Marie G, Emma G et Clem (aka la chambre 205) pour les befores de l'ambiance au ski.

A l'AVC pour ce ski de folie et aux assos pour ces soirées... mémorables ^

A la chambre 203 <3

A Quentin ce déchet mais que j'aime bien quand même.

A Adrien A. mais je sais pas s'il mérite cette dédi car il sait même pas nos prénoms.

A Seb parce que je te massacre à la pyramide quand tu veux (non je t'assure c'est un message gentil).

A Galhiane et Souad et a notre CCA de neurochir.

A Romane, Victoire et Camille qui liront cette ronéo l'année prochaine parce que la P2 c'est mieux.

A Dimitri parce que c'est le meilleur référent.

Aux putes à pin's.

A la team Biarritz même si ya aucune raison qu'ils lisent cette page. Je vous aime.

Au meilleur parrain Guillaume qui est trop vieux pour lire ça mais c'est pas grave il est gentil.

A tous ces gens que j'ai croisé au ski et qui sont ouf !

A mes cousins parce que j'ai envie.

A la P2 et à cette semaine de rentrée productive comme jamais (oui jouer à la wii c'est bien).

A la skiose qui nous tiens.

Pleins de bisous de Bourgui.

