

I. CARACTERISTIQUES DE LA MEMBRANE SYNOVIALE

Définition : La membrane synoviale tapisse la face interne de la capsule articulaire et délimite une cavité contenant le liquide synovial (assure la lubrification de l'articulation). Elle s'organise en replis et en franges. C'est une sorte d'enveloppe de l'articulation. Des ligaments assurent sa stabilité.

Constitution :

- * Cellules : fibroblastes (type B d'origine mésenchymateuse) qui sécrètent des cytokines et des protéines de la MEC + cellules de la lignée monocyto-macrophagique.
- * MEC : permet la formation d'un tissu et d'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 des cellules lors des agressions.

Histologie : 3 couches

- * Intimale : en contact avec la cavité, face interne, 1 à 4 couches de synoviocytes de type B+++ (fibroblastes). MEC riche en acide hyaluronique. Expriment CMH II et ICAM-1 (molécule d'adhésion).
- * Sous-Intimale : en contact avec la capsule, très vascularisée, contient 50% de fibroblastes (type B) + cellules endothéliales, histiocytes et mastocytes. Expriment intégrines (liaison aux protéoglycanes de la MEC) et les récepteurs aux cytokines. Riche en mucopolysaccharides et fibres de collagène II.
- * Sub-synoviale : riche en mucopolysaccharides, collagène et cellules adipeuses. Presque virtuelle.

Le synoviocyte fibroblastique se différencie des autres fibroblastes par l'expression de l'uridine diphosphoglucose déshydrogénase (synthèse de l'acide hyaluronique), VCAM-1 (liaison avec $\alpha 4\beta 1$), cadhérine-11 (molécule d'adhésion intercellulaire par interaction avec le réseau d'actine), CD44 (nombreux ligands dont ac. hyaluronique).

Rôles de la membrane synoviale :

- * Nutritif
- * Mécanique : amortissement des chocs
- * Macrophagique : défense avec élimination des débris
- * Filtration et échanges : production et résorption du liquide synovial

Liquide synovial : Produit par la membrane synoviale en faible quantité à l'état physiologique. Contient une faible cellularité (<50-100 cellules/mm³). Lors d'une inflammation la cellularité augmente -> >2000 c/mm³. Lors d'une maladie mécanique (arthrose) la membrane synoviale peut être stimulée et induire une sécrétion de liquide mais il contient toujours peu de cellules, on parle de liquide mécanique si <2000 c/mm³.

Le liquide contient aussi un dialysat de protéines plasmatiques et de l'acide hyaluronique (grosse glycoprotéine) qui donne certaines propriétés biomécaniques au tissu : résister aux contraintes de cisaillement (rôle de lubrifiant), aux contraintes en charge (rôle d'absorption de choc) et un rôle de filtre cellulaire + propriétés cellulaires : il est capable de favoriser la synthèse de protéine de la MEC par les chondrocytes. *Il diminue dans l'arthrose, traitement injection Acide Hyaluronique.*

II. INFLAMMATION :

L'inflammation est la réponse d'un tissu à une agression et contient 2 étapes :

- * Aiguë : réponse vasculaire avec l'afflux de PNN et de mastocytes.
- * Chronique : si la réponse inflammatoire ne se résorbe pas. Afflux de cellules mononuclées (monocytes et lymphocytes) + prolifération des synoviocytes.

Mécanisme de la réponse inflammatoire :

Les lésions tissulaires dues à des agressions (microbes, physiques, chimiques, traumatiques) sont perçues comme des signaux de danger par des cellules « senseurs ». Cela va entraîner la réaction inflammatoire via la production de médiateurs de l'inflammation qui activent les effecteurs par amplification. On aboutit soit à la résolution avec la réparation du tissu soit à la chronicisation associée à une perte fonctionnelle.

Les médiateurs peuvent être :

- * Cellulaire (cellules résidentes et leucocytes circulants, c. endothéliale et plaquettes)
- * Des facteurs solubles : cytokines pro/anti-inflammatoire (IL-1b, TNF α , IL-10, TGF β), facteurs de coagulation, système du complément, système contact, amines vasoactives (histamine, sérotonine) , facteurs lipidiques (Acide Arachidonique, COX...). Ils peuvent être des cibles thérapeutiques.

Réponse locale : signes cardinaux -> rougeur et chaleur (vasodilatation) tumeur (exsudat), douleur (bradykinines et prostaglandines).

Réponse systémique (suite à la propagation des facteurs solubles) : signes plus généraux -> fièvre, cachexie, anorexie, production de protéines inflammatoires hépatiques (ex CRP qui augmente lors d'une inflammation), baisse de la TA.

Inflammation synoviale : inflammation chronique de la synoviale qui conduit à la destruction progressive des articulations. La destruction débute à l'insertion de la synoviale sur le tissu osseux. On observe une hypertrophie et une hyperplasie des synoviocytes, une infiltration macrophagique péri-vasculaire et une hyper vascularisation + des nodules lymphocytaires.

→ La néo-angiogénèse (activation vasculaire), activée par des facteurs de croissance produits par les fibroblastes, notamment le VEGF.

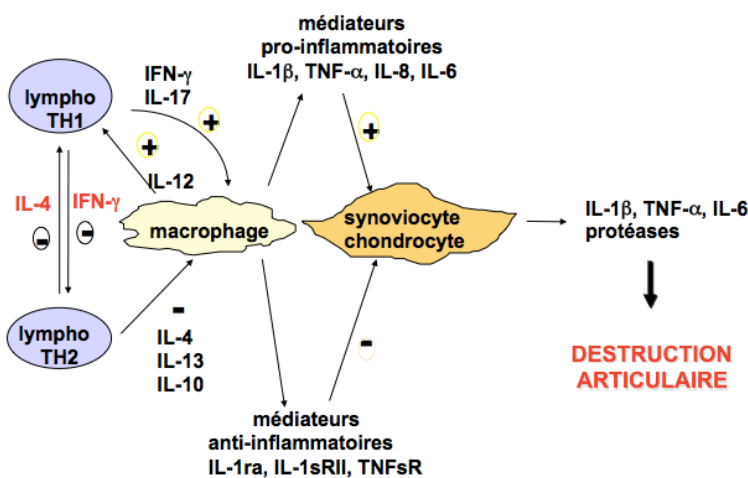
→ La réponse immune (activation macrophages et LB et LT) : l'infiltrat de cellules lymphocytaires et macrophagiques -> chronicisation de l'inflammation. Production de molécules d'adhésion comme V-CAM et I-CAM, favorisant la diapédèse et la production de cytokines inflammatoires (IL-1 β , TNF α et IL-6) qui vont activer les cellules voisines (ostéoclastes ++), -> fabrication d'enzymes protéolytiques (métalloprotéases) -> destruction du tissu cartilagineux articulaire et érosion osseuse + diminution des inhibiteurs des métalloprotéases.

→ La modification des synoviocytes : prolifèrent +++, leur activité augmente et leur capacité d'apoptose diminue : ils deviennent immortels. Ils acquièrent les propriétés d'une cellule tumorale, c'est-à-dire que la croissance se fait malgré une diminution des facteurs de croissance présents, il y a une perte d'inhibition de contact. Ils activent des voies de signalisation : la voie MAPK (survie cellulaire), NF κ B (rôle dans l'inflammation) + voie JAK (cible thérapeutique très importante). Ils expriment des intégrines, des récepteurs à la fibronectine et aux facteurs de croissance.

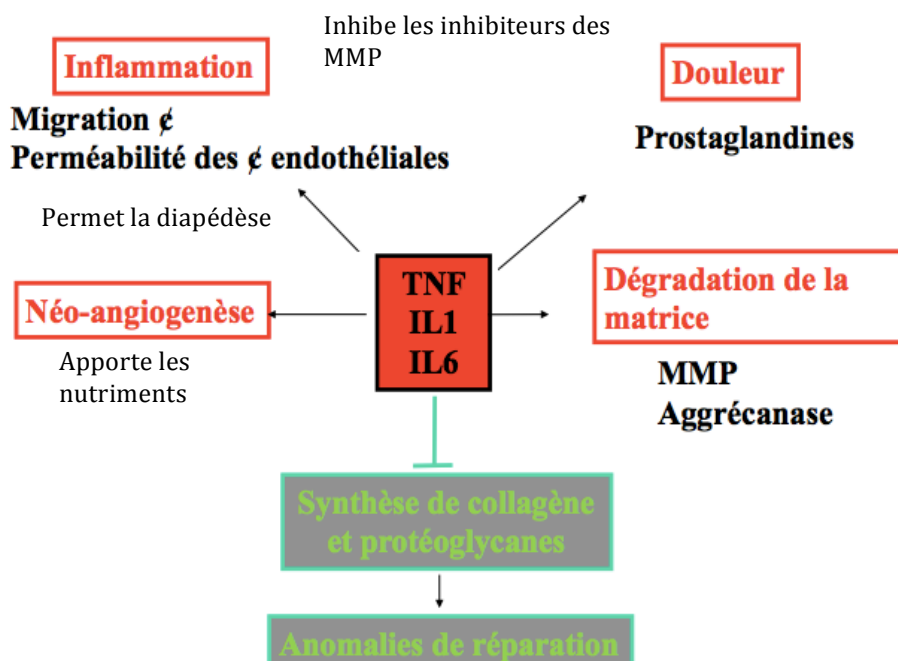
Il y a une balance (un équilibre) des cytokines pro-inflammatoire et anti-inflammatoire.

Pro-inflammatoire	Anti-inflammatoire
IL-1 (rôle local car membranaire) et IL-1b, IL-6, TNF, IL-12/23 qui active IL-17	fractions solubles des récepteurs au TNF (sTNF-R) et à l'IL-1 (IL-1sR2) qui se lient au ligand et empêche toute activité cellulaire un antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1Ra) qui entre en compétition avec le ligand.

RESEAU DES CYTOKINES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE



On ajoute aussi l'activité d'autres lymphocytes et en particulier le LTH-17 qui produit de l'IL-17 (joue un rôle majeur dans le rhumatisme psoriasique et le traitement de référence est l'anti-IL-17). On peut cibler toutes ces cytokines en thérapeutique.



Le TNF se fixe à 2 types de récepteurs membranaires TNF-R1 et TNF-R2 qui sont co-exprimés par la plupart des cellules et partage 28% d'homologie de leur domaine extracellulaire.

- * TNF-R1 : prédominant, constitutif est ubiquitaire, il entraîne un signal de mort et active la voie NFκB. Il est actif sous forme de trimère.
- * TNF-R2 : inductible, présent surtout sur les cellules immunitaires, endothéliales et certaines cellules neuronales. Il entraîne un signal de survie cellulaire et de prolifération.

Le TNF est produit puis adressé à la membrane pour être maturé par l'enzyme TAS. La régulation de l'activité du TNFα se fait par les formes solubles des récepteurs membranaires après clivage du domaine extracellulaire du récepteur membranaire, par inactivation du récepteur ou inhibition du signal cellulaire. On utilise en thérapeutique des anticorps anti-TNF ou des récepteurs solubles.

IL-1 : IL-1α est membranaire (action paracrine) et l'IL-1β est sécrétée (action endocrine). Le récepteur actif est hétérodimère composé de R1 et R3. Cette dimérisation permet de mettre à proximité les domaines intracellulaires et d'activer les voies de signalisation. Le récepteur 2 a une portion intracellulaire très courte. Il entre en compétition avec les récepteurs 1 et 3 mais ne transmet aucun signal. C'est une sorte d'antagoniste. Les portions extracellulaires solubles de tous les récepteurs peuvent se lier à tous les types de ligands. La liaison de IL-1 peut enclencher la voie de NFκB, des MAPk et de JUN-k. -> activation des gènes de l'inflammation et des enzymes protéolytiques.

III. EXEMPLES DE MALADIES ET TRAITEMENTS

Polyarthrite rhumatoïde : surtout les femmes (pic à 40 ans). Maladie auto-immune avec production d'auto-AC qui abîment les petites articulations. Formation d'un pannus synovial cad une hyperplasie et une hypertrophie de la couche intimale -> synoviale épaissie. Peut être assimilé à un cancer local. Production de cytokines inflammatoires -> activent les ostéoclastes -> érosion osseuse (destruction du cartilage et du tissu osseux sous-jacent).

Rhumatisme psoriasique : inflammation importante de la peau -> desquamation.

La goutte ou crise inflammatoire microcristalline (hommes de 50 ans) avec excès de cristaux d'urate de sodium.

Comment réduire l'inflammation synoviale ?

Les anticorps anti-cytokines réduisent l'inflammation et préviennent la destruction de l'os et du cartilage.

- * Ac anti-TNF et récepteur soluble antagoniste de l'IL-1
- * Anti-récepteur IL-6
- * Anti CD20 (inhibition des LB)
- * Inhibition de la co-stimulation des lymphocytes T et B
- * Anti-IL-17, IL-12/23.

Perspectives thérapeutiques : vaccination anti-TNF, thérapie génique anti-TNF, inhibiteurs des protéines de signalisation de la voie MPAK ou autres, inhibition des enzymes protéolytiques (MMP, aggrecanases). L'inhibition de la voie JAK est actuellement utilisée aux USA.