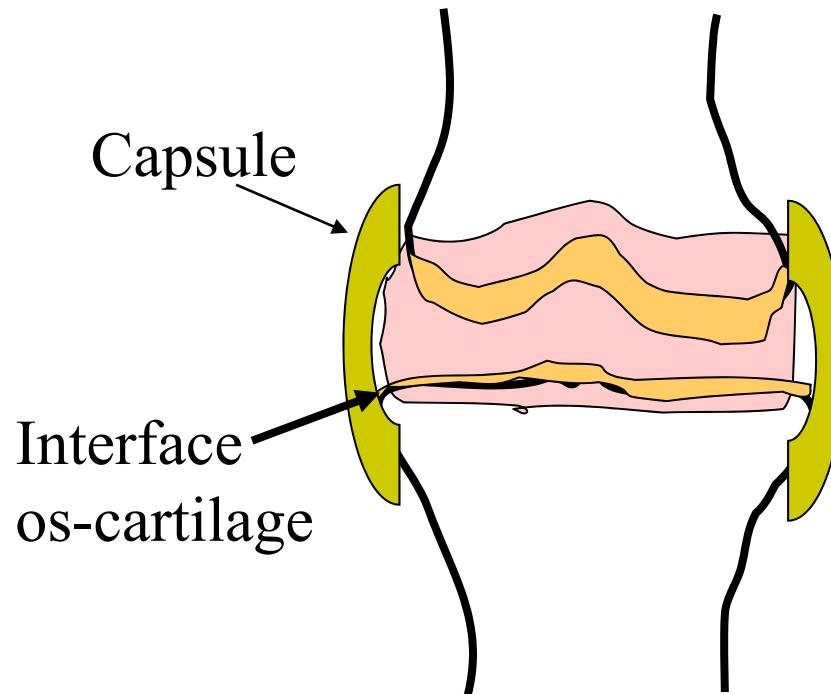


Inflammation synoviale

Martine Cohen-Solal

La membrane synoviale

- origine mésenchymateuse
- recouvre toute les surfaces articulaires sauf le cartilage.
- délimite une cavité contenant le liquide synovial qui assure la lubrification de l'articulation
- s'organise en replis et en franges



La membrane synoviale

Constituée :

- Fibroblastes qui sécrètent des protéines de la matrice extra-cellulaire**
 - Monocytes et macrophages**
 - Lymphocytes**
- } **cytokines**

La matrice :

- **Maintient les cellules et sépare des autres tissus**
- **Forme un réseau serré permettant la migration des ϵ et les interactions entre-elles.**
- **Fournit les protéines nécessaires à la prolifération et à l'activité des ϵ face aux agressions.**

La membrane synoviale

- **Intimale** : en contact avec la cavité (30-40 μm)
1 à 4 couches de synoviocytes de type A organisées en franges dans une matrice extracellulaire riche en acide hyaluronique. Elles expriment les Ag HLA classe II et les molécules d'adhésion ICAM-1
- **Sous-intimale** : en contact avec la capsule
 - très vascularisée : capillaires, artérioles, lymphatiques
 - fibroblastes (50%), ϕ endothéliales, histiocytes, mastocytes
 - les cellules expriment les intégrines pour les protéoglycanes et les récepteurs des cytokines
 - riche en mucopolysaccharides et des fibres collagène II
- **Couche sub-synoviale** riche en mucopolysaccharides, collagène et ϕ adipeuses

La membrane synoviale

Rôles :

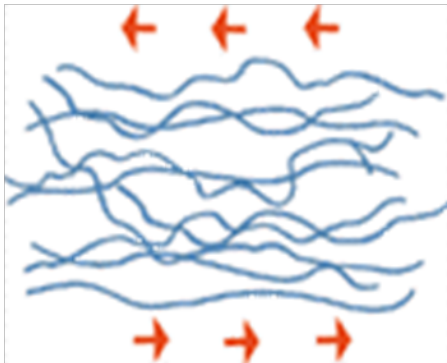
- **Trophicité de l'articulation**
- **Mécaniques : amortit les mouvements articulaires (milieu visco-élastique qui assure sa lubrification)**
- **Fonction macrophagique (phagocytose des débris)**
- **Filtration et échanges : production et résorption du liquide synovial**

La membrane synoviale

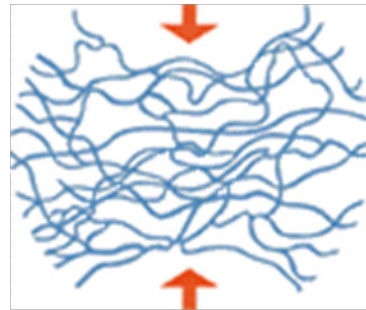
Produit du liquide synovial en faible quantité à l'état physiologique

Contient :

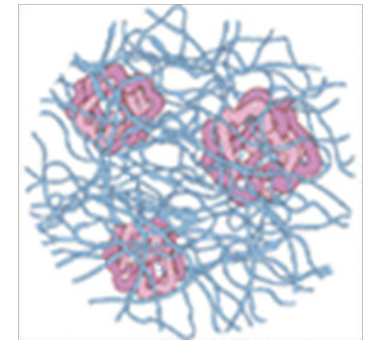
- **faible cellularité : < 200 monocytes ou macrophages**
- **un dialysat de protéines plasmatiques (< 2g/l)**
- **grosse glycoprotéine : l'acide hyaluronique (PM 10^6)**



Contraintes de cisaillement
Rôle de lubrifiant

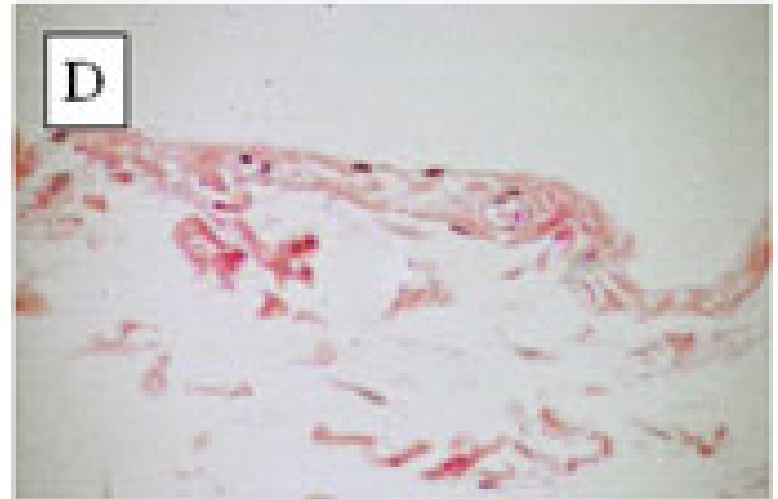
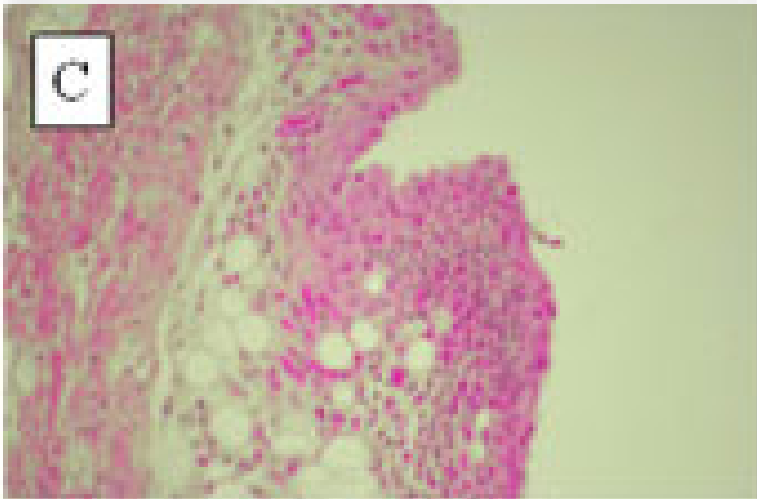
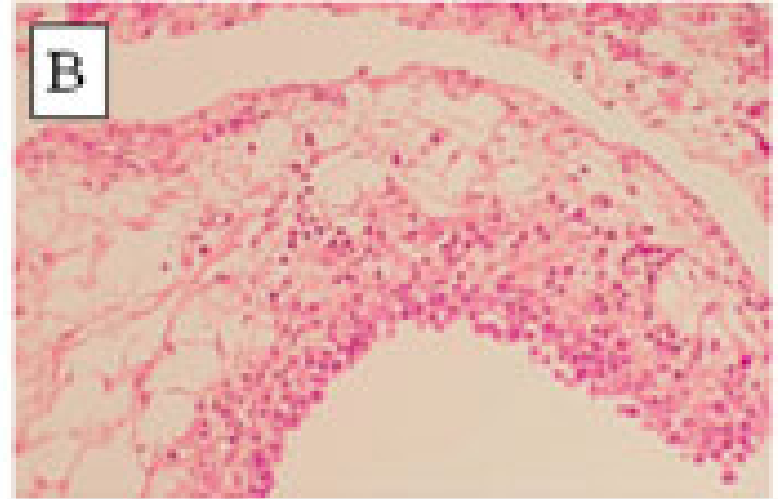
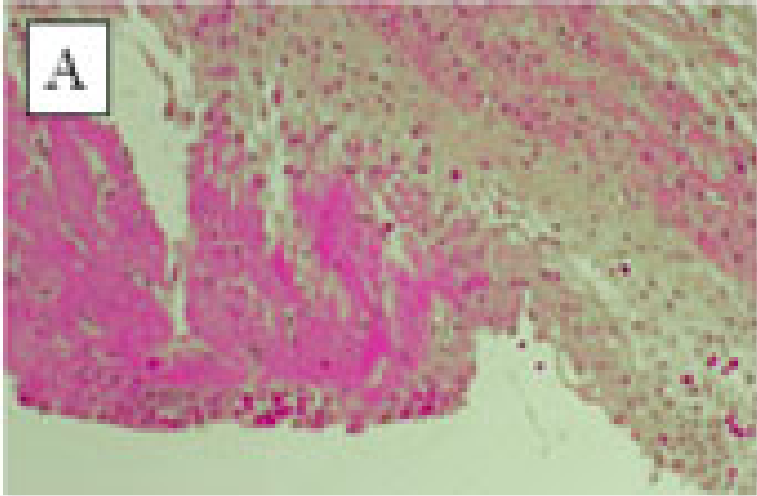


Contraintes en charge
Rôle d'absorption de choc



Filtre cellulaire

La membrane synoviale



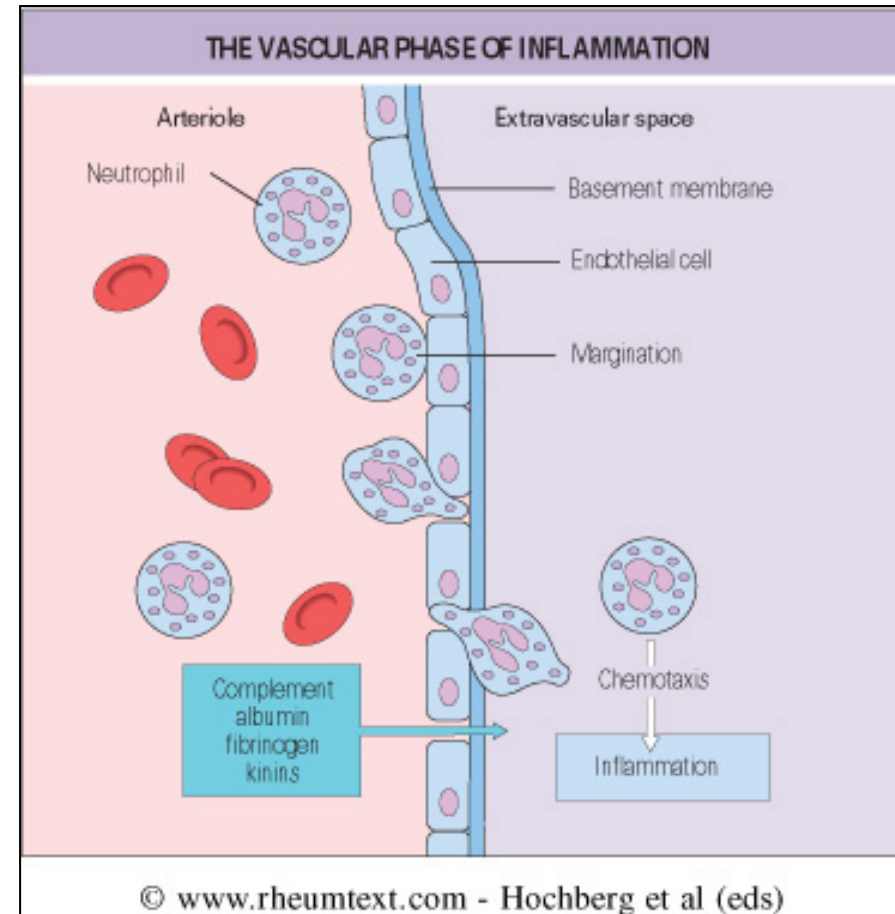
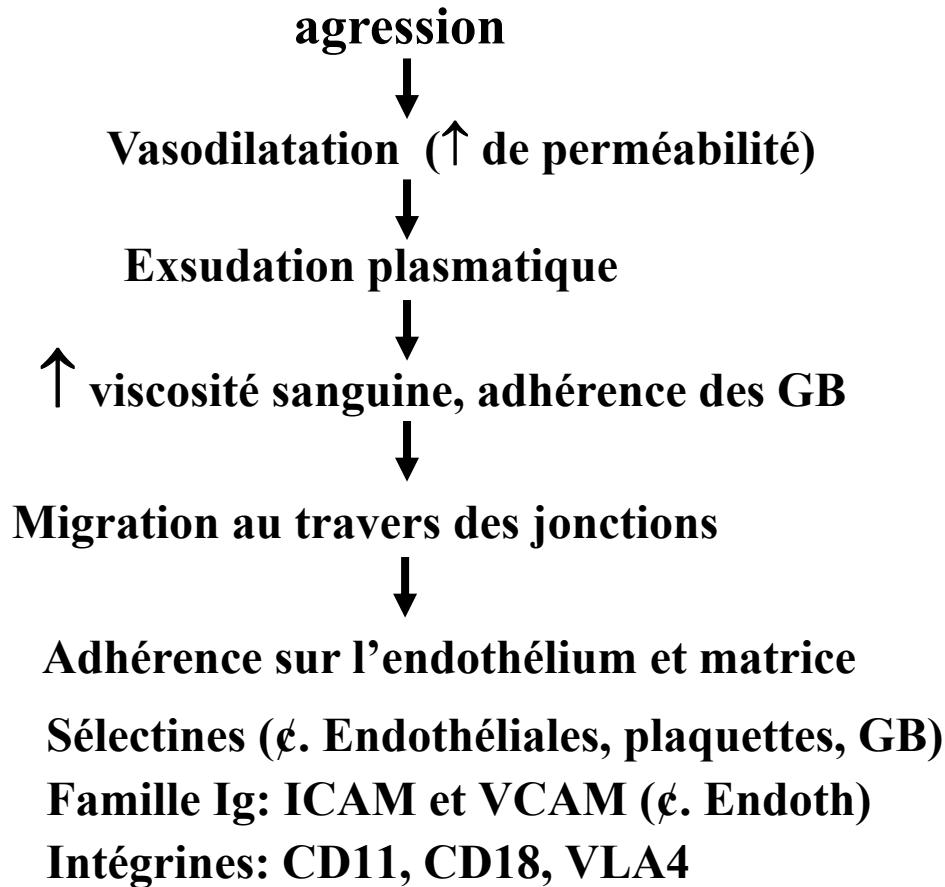
Inflammation

Réponse d'un tissu à une agression : micro-organismes ou antigène

- **Aiguë**
 - **réponse vasculaire**
 - **afflux de polynucléaires neutrophiles et de mastocytes**
- **Chronique**
 - **présence de cellules mononucléées**
 - **prolifération des fibroblastes synoviocytaires**

Phase vasculaire puis cellulaire

Mécanismes non spécifiques

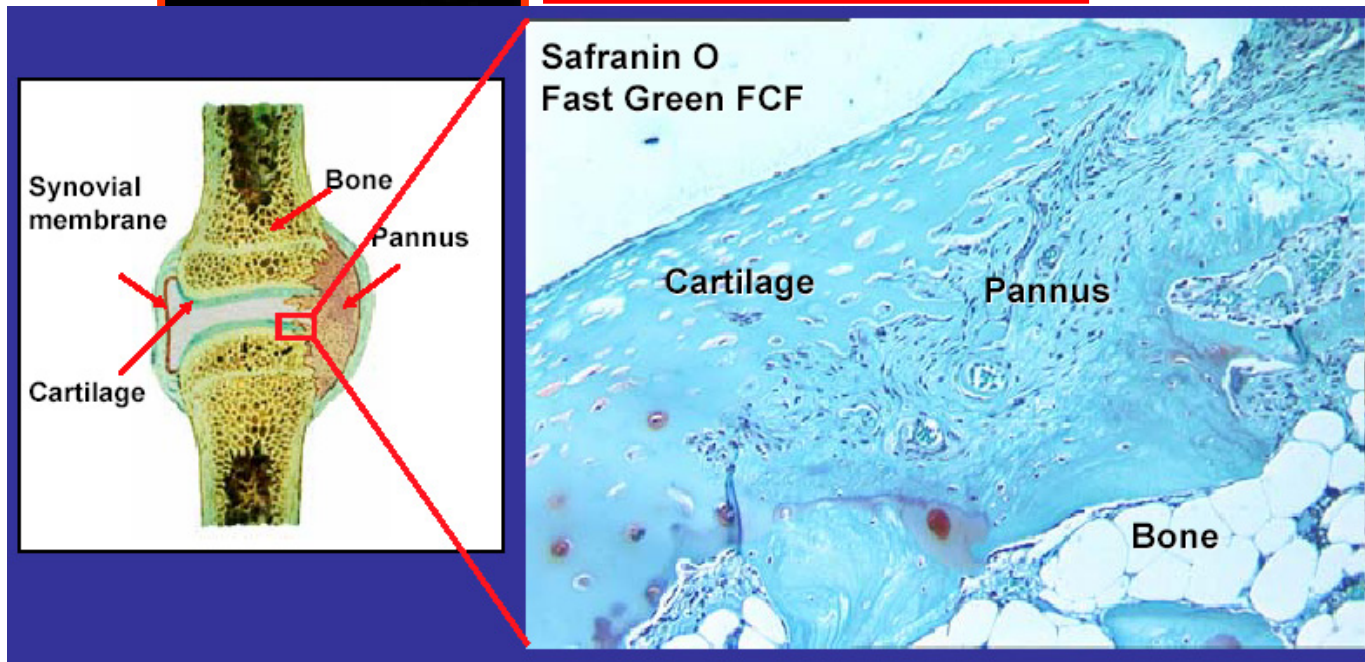


Médiateurs de l'inflammation

- **Complément**
- **Kinines**
- **Amines vaso-actives**
- **Formes actives de l'oxygène (radicaux libres)**
- **Acide arachidonique**
- **PAF**
- **Cytokines**
- **Protéinases**

Inflammation synoviale

Inflammation synoviale chronique qui conduit à la destruction progressive des articulations



Inflammation synoviale

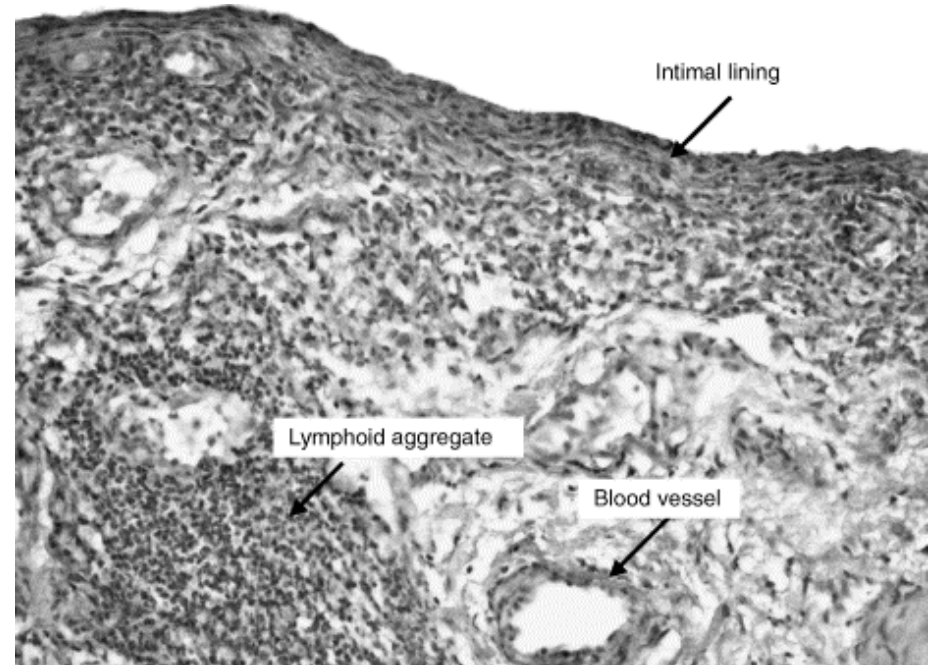
Hypertrophie et œdème

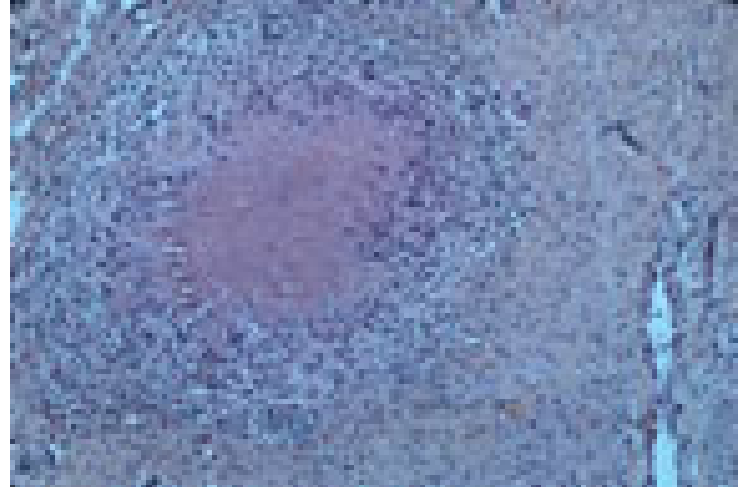
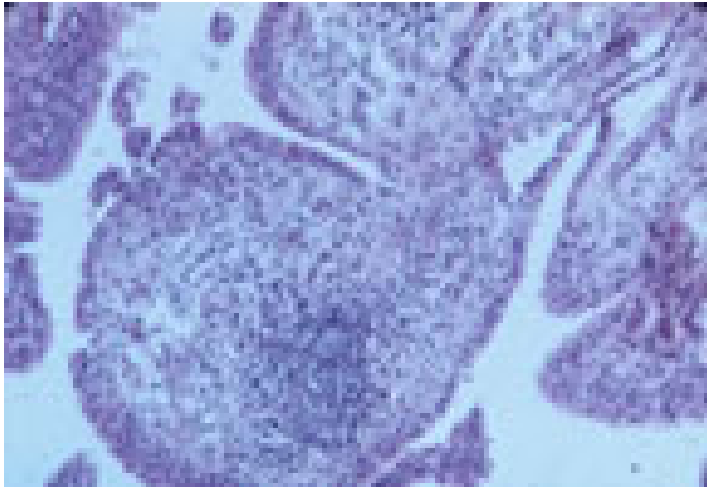
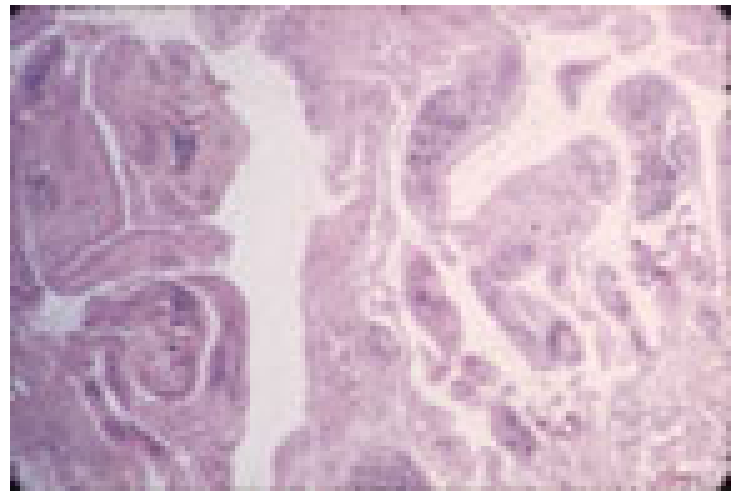
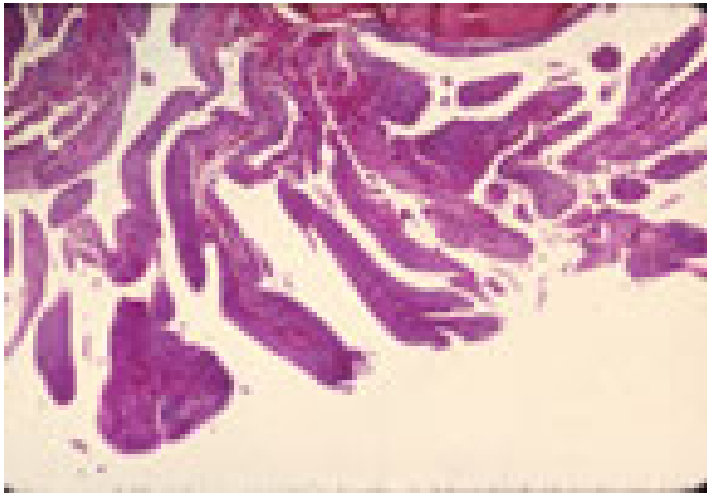
Intimale et sous-intimale :

- Hyperplasie et hypertrophie des synoviocytes
- Infiltration macrophagique péri-vasculaire
- Hypervascularisation

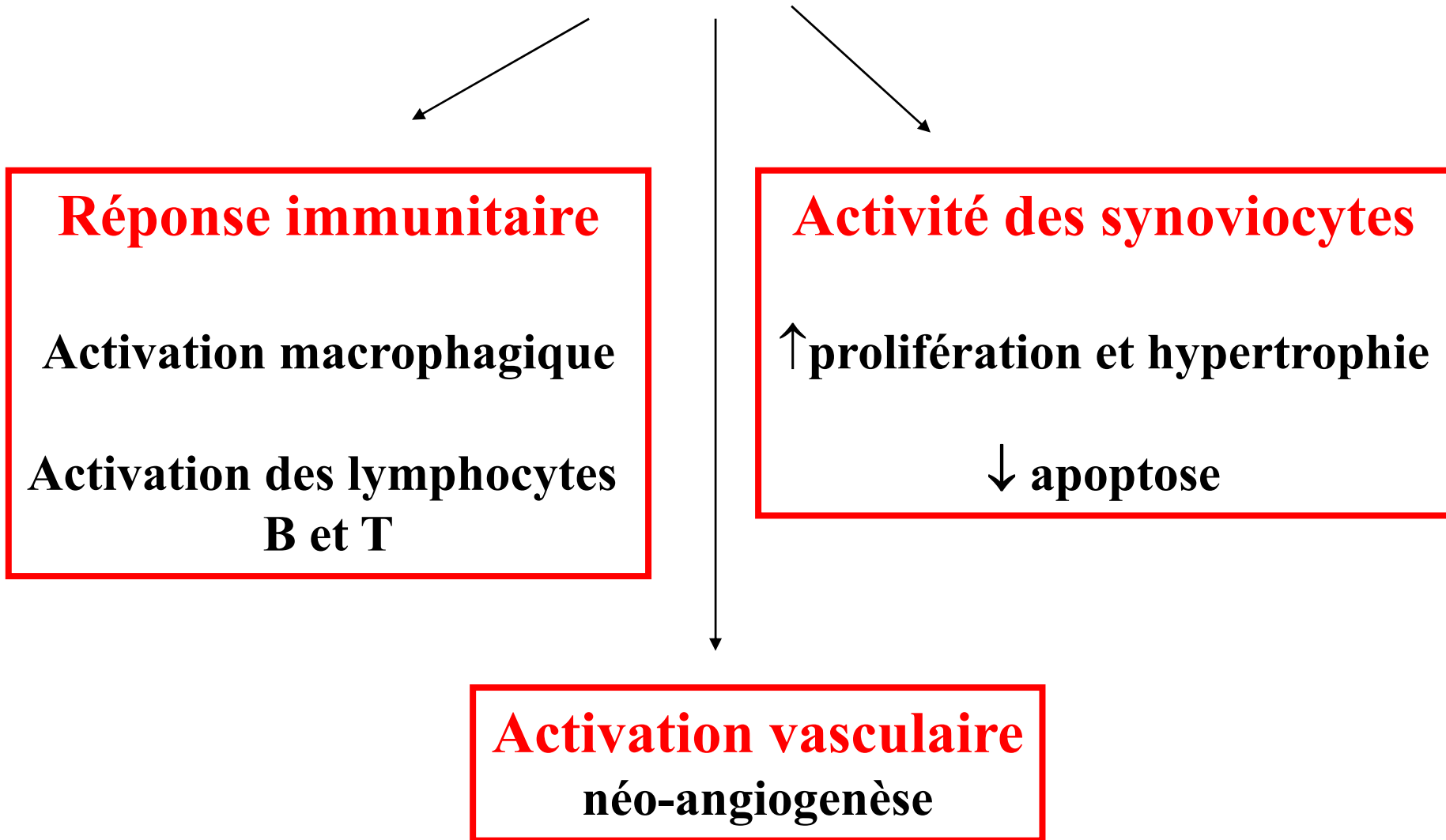
Couche sub-synoviale

- Hypervascularisation
- Nodules lymphocytaires
- T (T4) et B
- Invasion macrophagique





Inflammation synoviale



Inflammation synoviale

Processus inflammatoire

- Sécrétion de cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF)
- Migration des leucocytes vers les sites inflammatoires par l'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1)
- Néo-angiogenèse (VEGF)



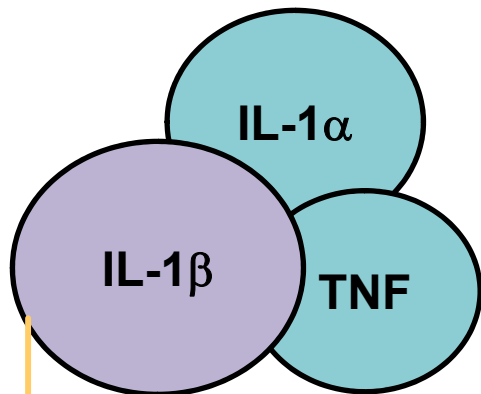
Destruction ostéo-articulaire

- ↑ production de métallo-protéases par les synoviocytes et les chondrocytes
- ↓ production des inhibiteurs des métallo-protéases
- Stimulation des ostéoclastes

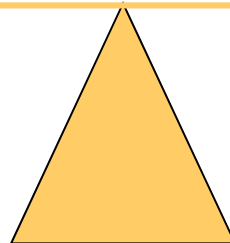
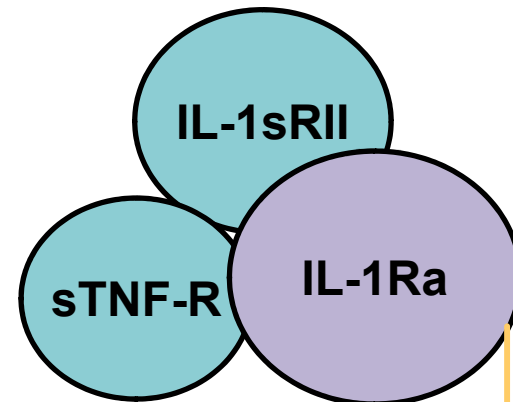
Inflammation synoviale

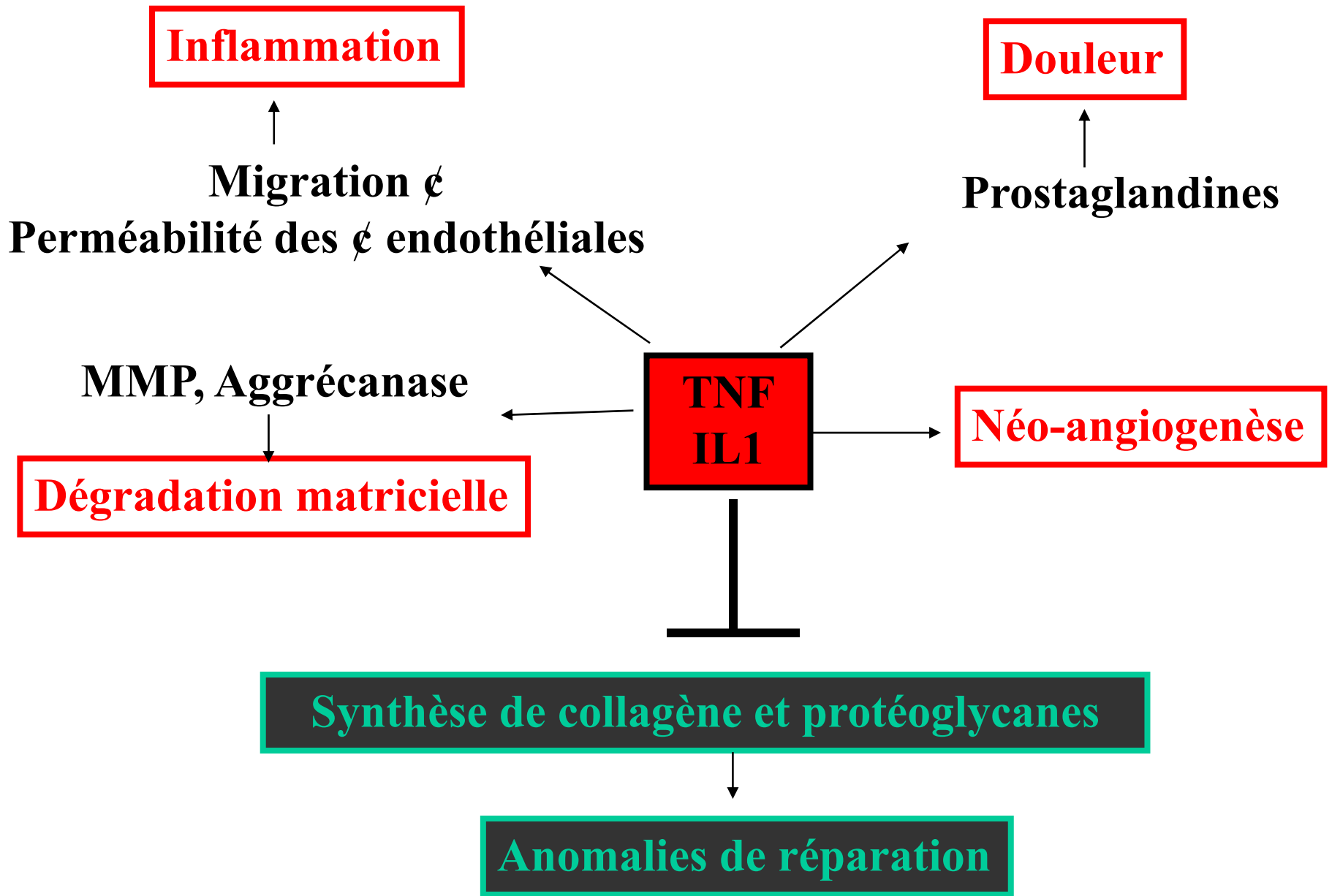
Balance des cytokines pro- et anti-inflammatoires

Pro-inflammatoire



Anti-inflammatoire





Le TNF

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

TNF-R1 (ou p55) :

- est le récepteur prédominant**
- la liaison du TNF induit la trimérisation du récepteur qui initie la transmission du signal**
- il induit un signal d'apoptose et active NF- kB.**

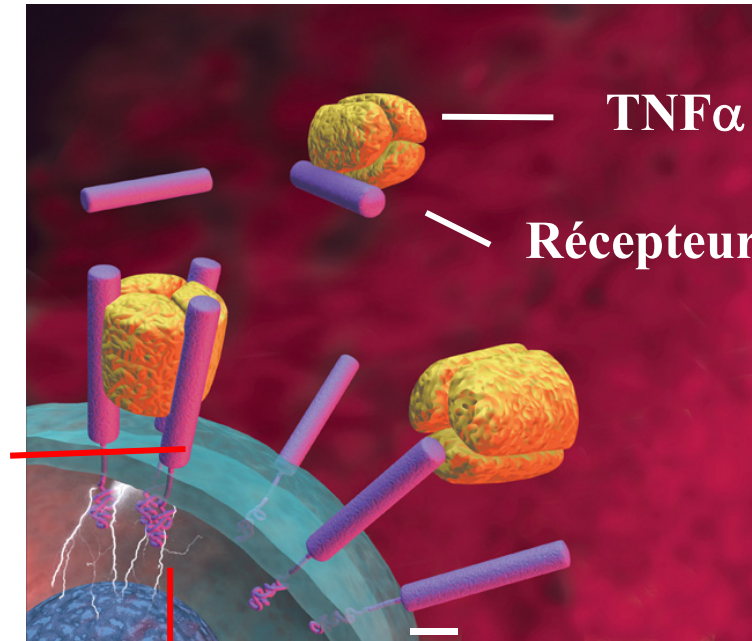
TNF-R2 (ou p75) :

- active NF- kB dans les lymphocytes**
- aide la liaison du TNF au TNF-R1.**

Régulation de l'activité du $\text{TNF}\alpha$ par les formes solubles des récepteurs membranaires après clivage du domaine extracellulaire du récepteur membranaire

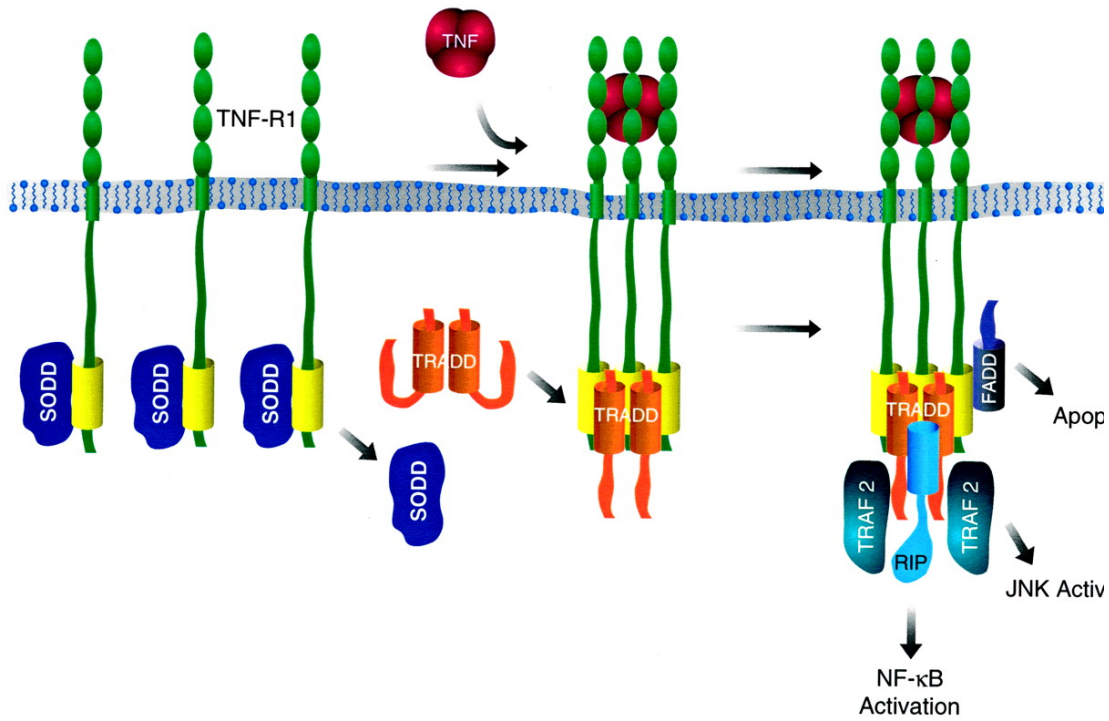
Équilibre entre le $\text{TNF}\alpha$ et ses récepteurs solubles

Récepteur membranaire du $\text{TNF}\alpha$

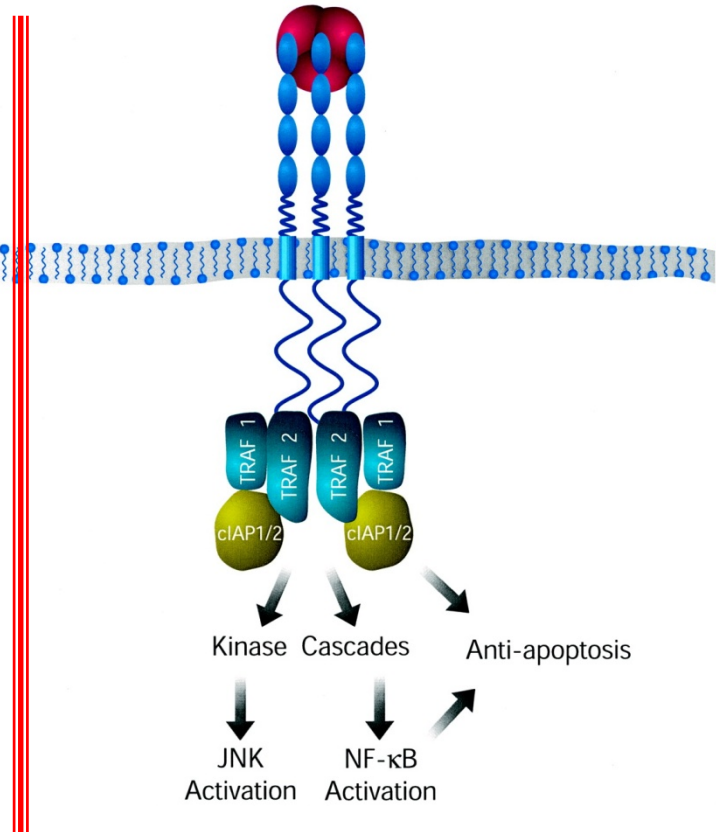


Activation cellulaire

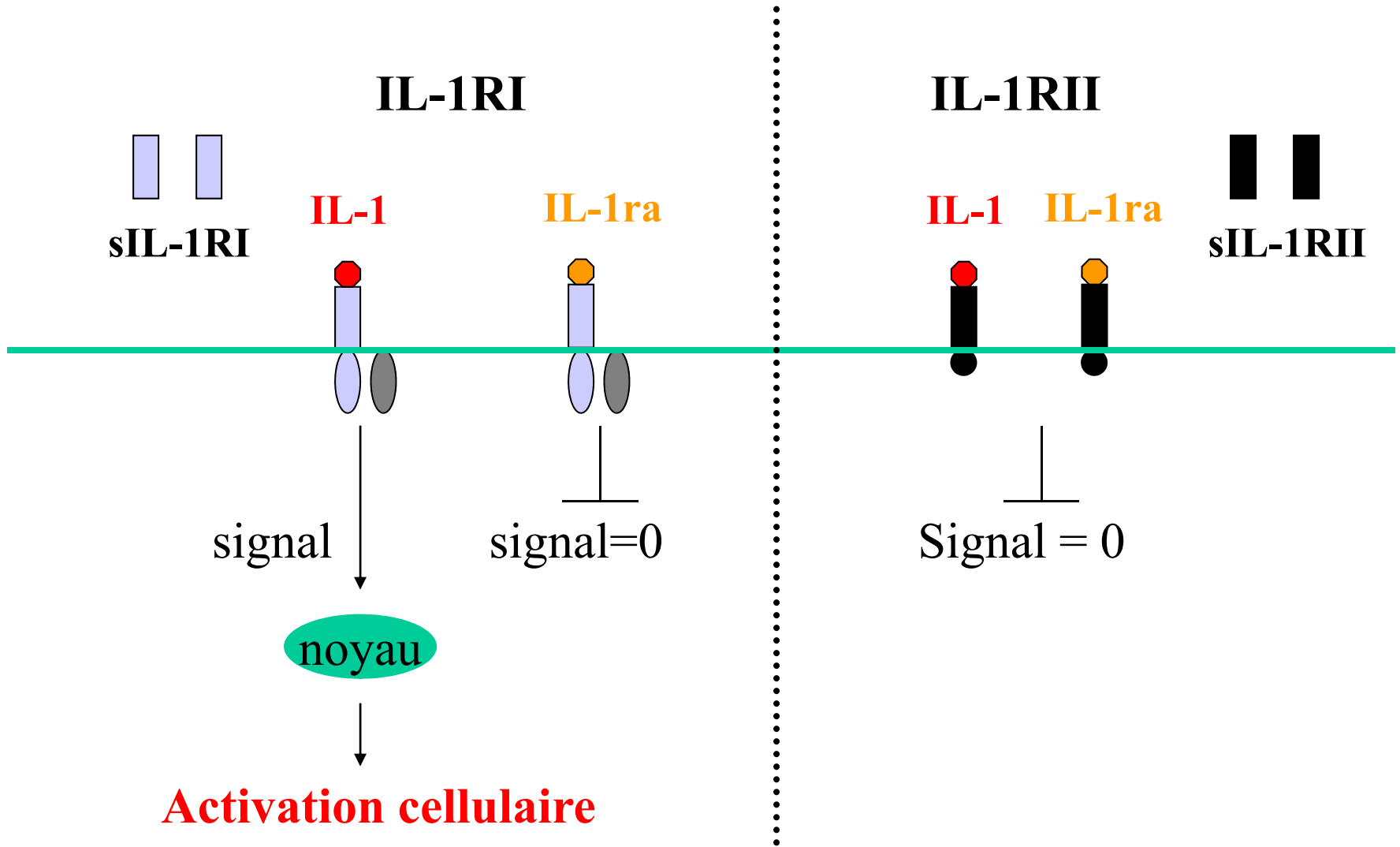
TNF-R1

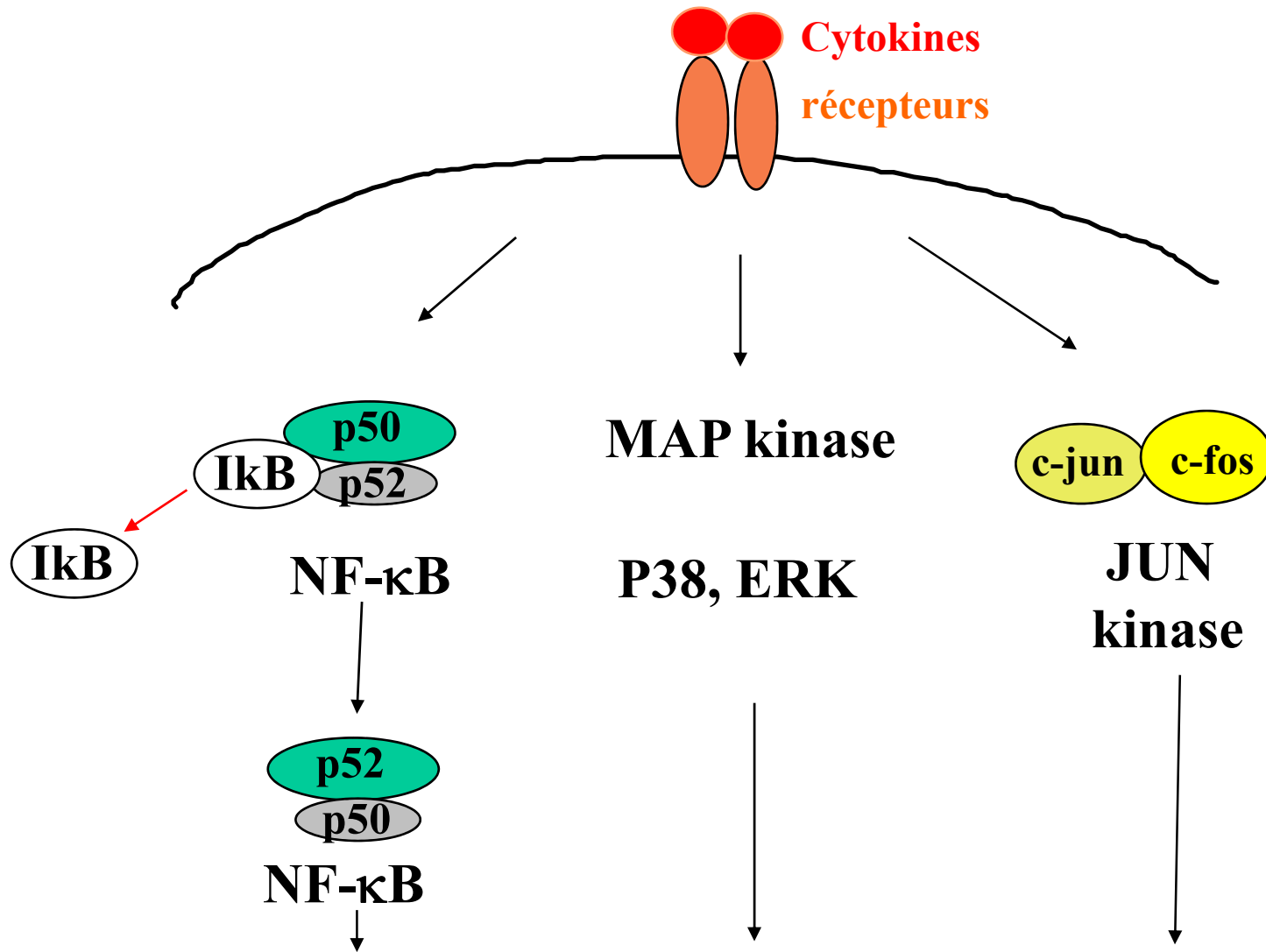


TNF-R2



L'interleukine 1





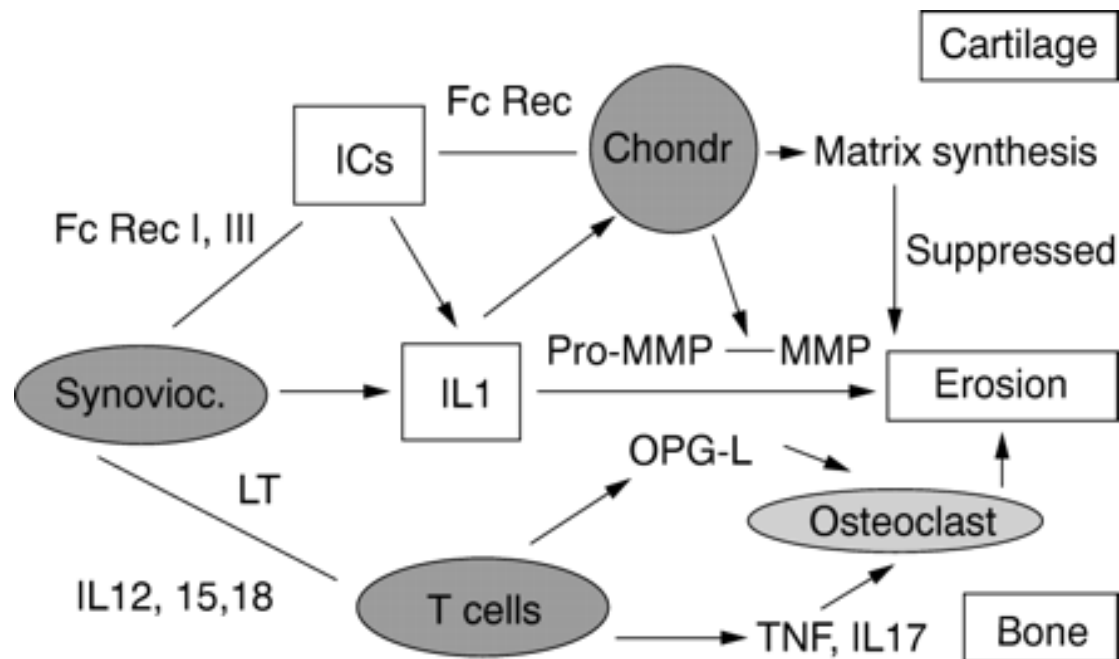
Activation des gènes de l'inflammation et des enzymes protéolytiques

Modèles animaux

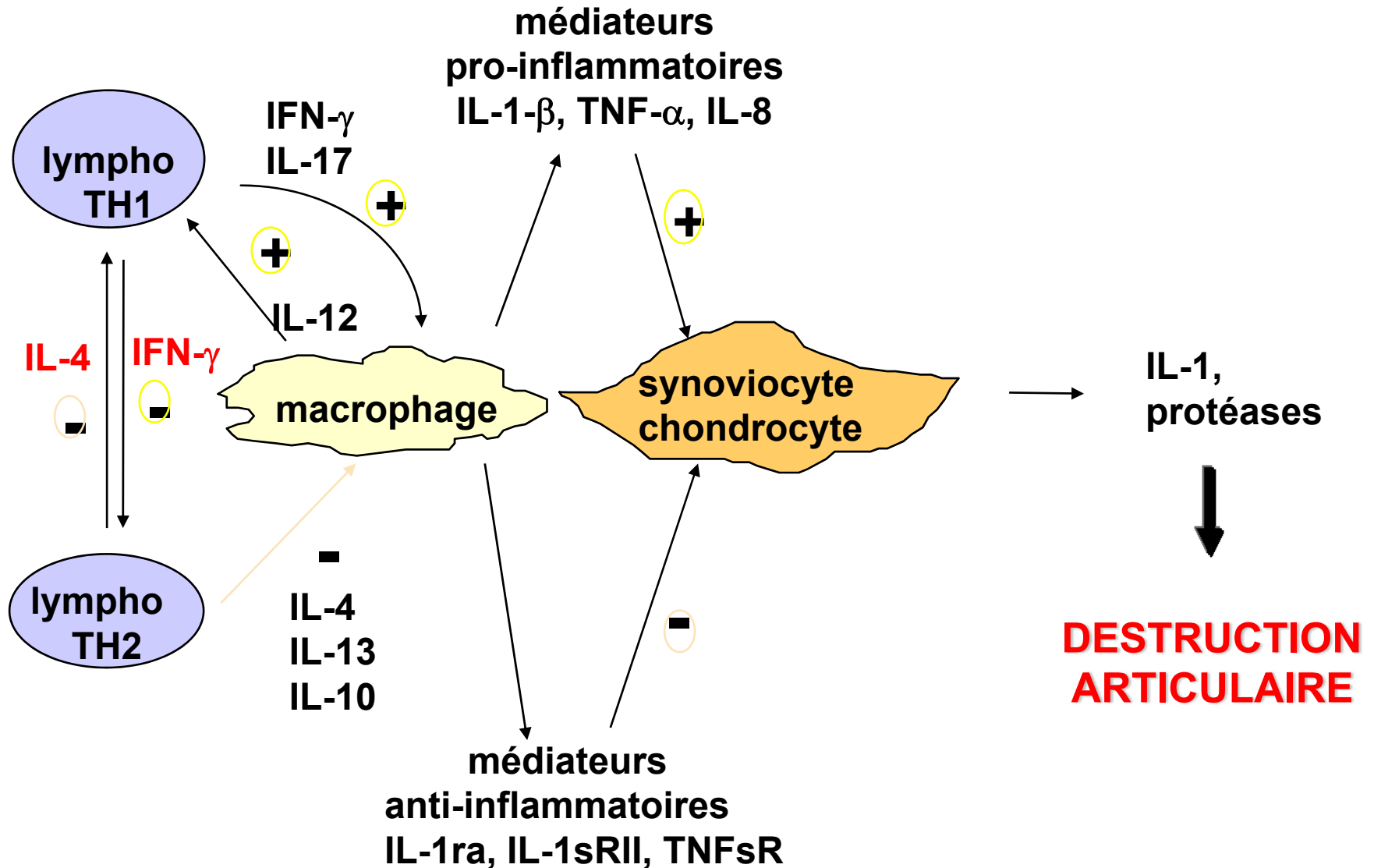
L'IL-1 et le TNF induisent des arthrites

Les anti-IL1 et les anti-TNF préviennent les arthrites

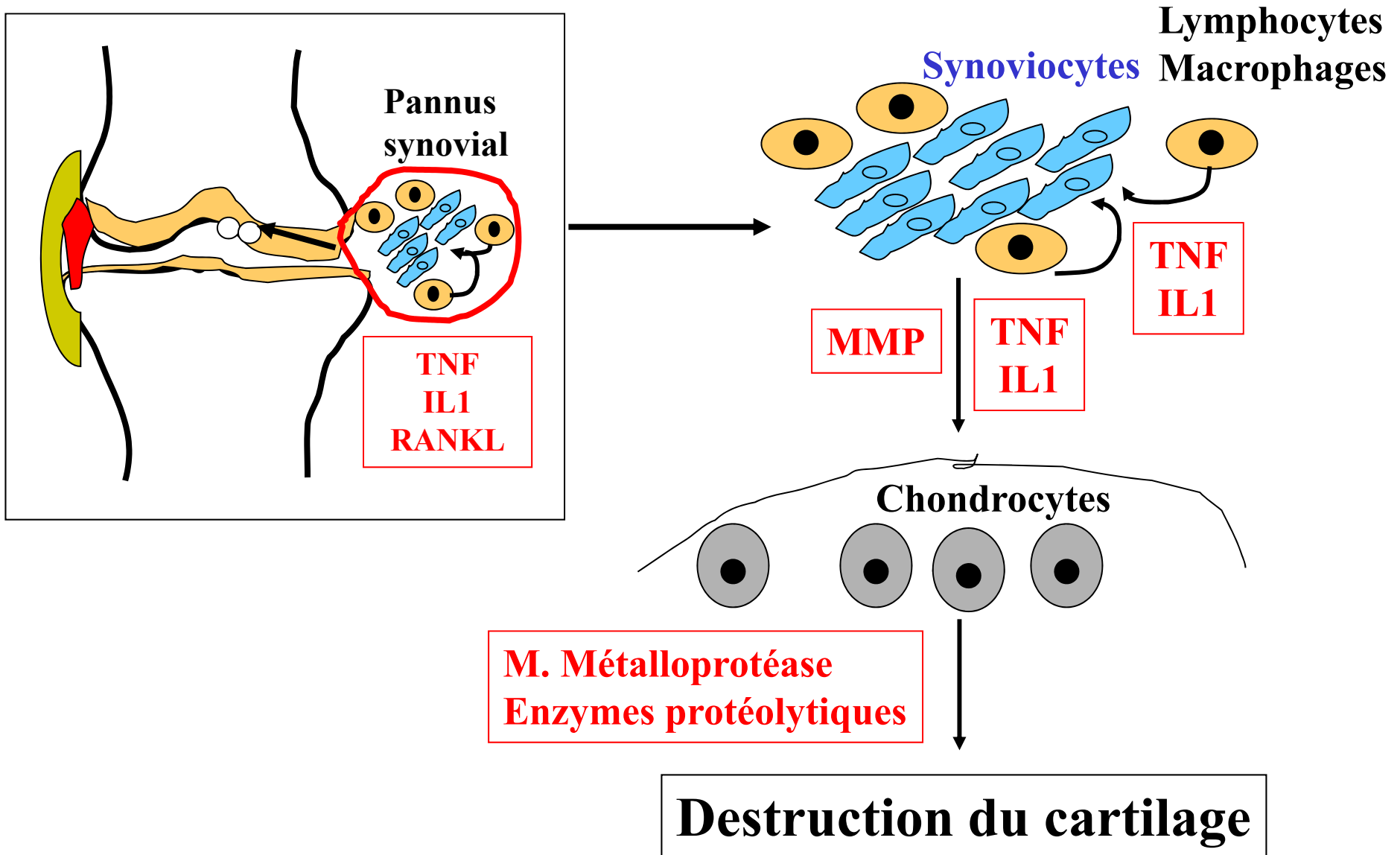
**Erosions osseuses : présentes chez les souris KO TNF
absentes chez les souris KO IL-1**



RESEAU DES CYTOKINES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

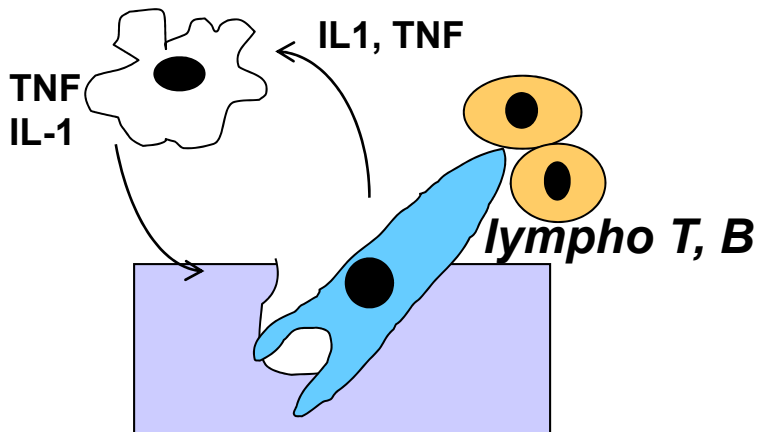


Inflammation synoviale et destruction du cartilage



Inflammation synoviale

Synoviocytes agressifs



Inhibition de l'apoptose

Fas, TNF-RI

Attachement

- intégrine $\beta 1$
- Récepteur fibronectine
- Récepteur FGF

Activation

↓ ↓ ↓
AP-1 NF-KB MAPK
(JUN K)

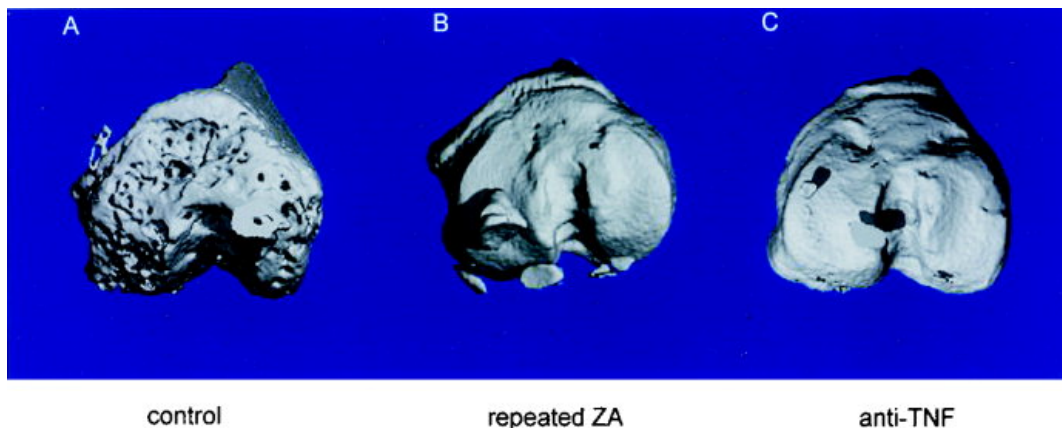
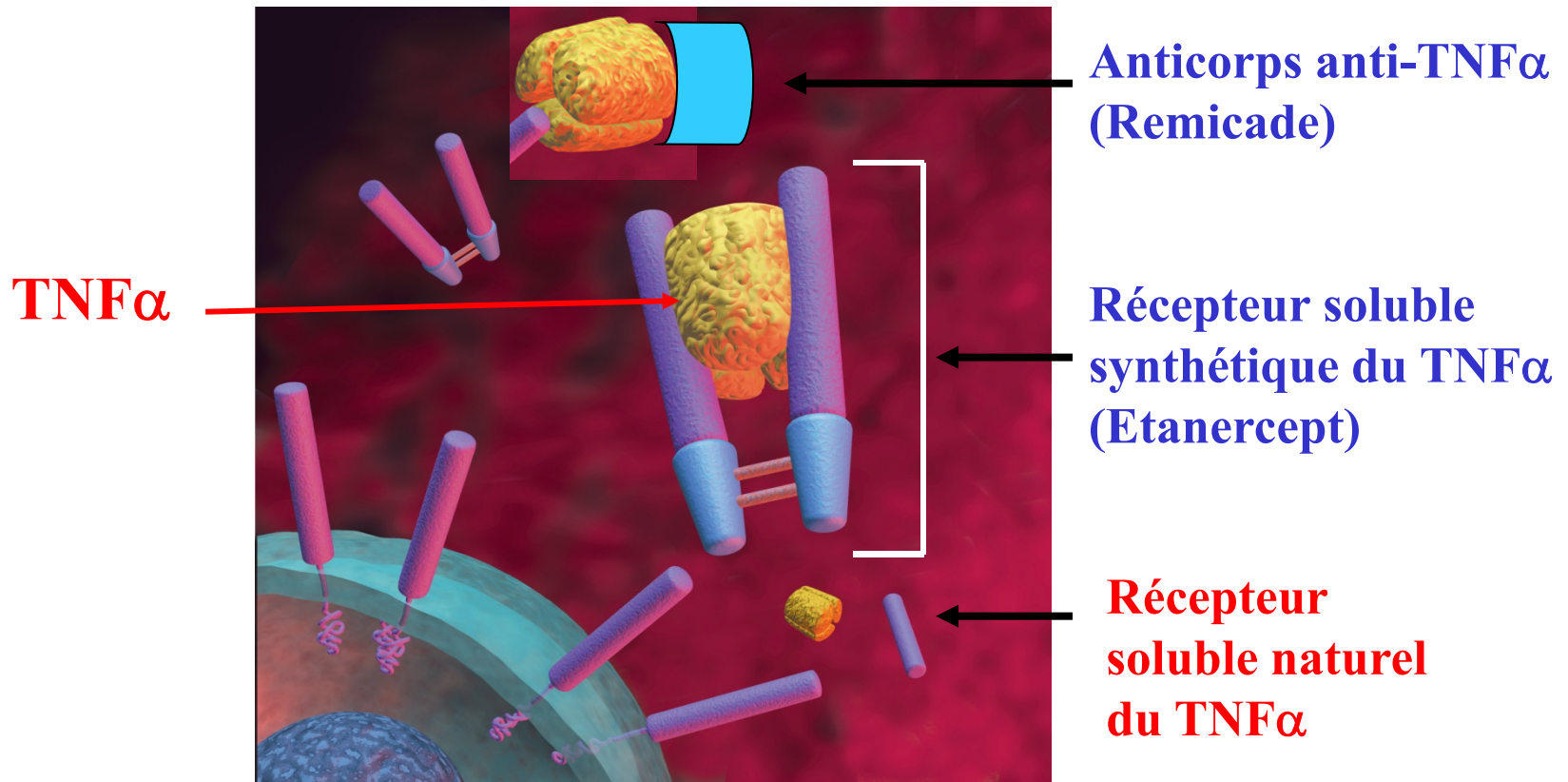
Cytokines
MMP, Collagénases

Comment réduire l'inflammation synoviale ?

**Anticorps anti-cytokines :
Anti-TNF et récepteur antagoniste de l'IL-1**

**Réduisent l'inflammation synoviale
Préviennent la destruction de l'os et du cartilage**

Inhibition de l'action du TNF



Perspectives thérapeutiques

- **Inhibition du TNF :**
 - vaccination anti-TNF
 - thérapie génique anti-TNF : oligo-antisens ou ARN synthétique interférant
- **Inhibiteurs des protéines de signalisation :**
 - de la MAP kinase, de la JUN kinase, Erk ou p38 MAPK
 - inhibiteur du protéasome ou de IKB kinase
- **Inhibition de l'activation des protéases matricielles**
 - inhibition des métalloprotéases et des agrécanases
 - stimulation des inhibiteurs des métalloprotéases