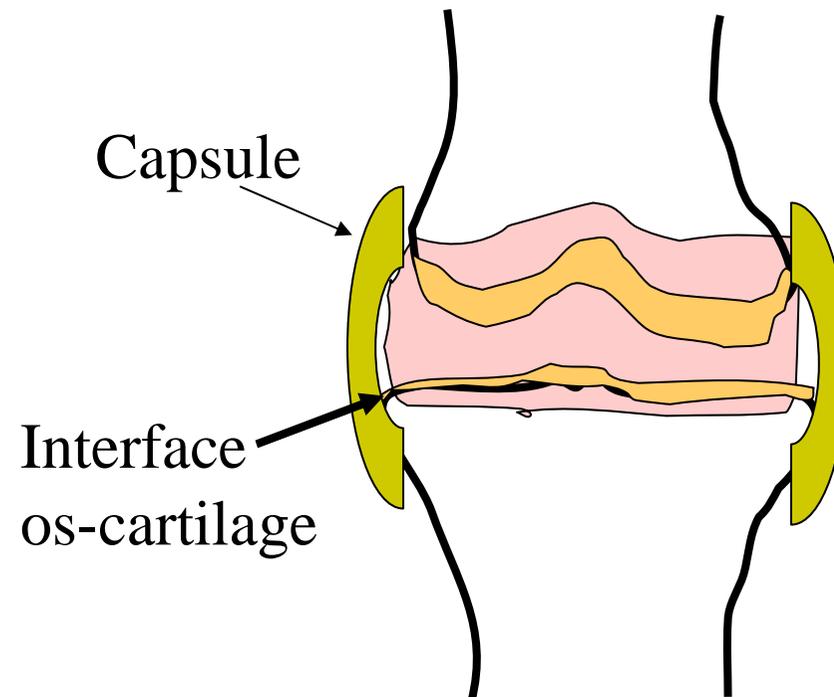


La membrane synoviale

- 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



Inflammation synoviale

La membrane synoviale

Est constituée de fibroblastes qui sécrètent des cytokines et des protéines de la matrice extra-cellulaire et de monocytes.

La matrice :

- **Maintient les cellules et sépare des autres tissus**
- **Forme un réseau serré permettant la migration des ζ et les interactions entre-elles.**
- **Fournit les protéines nécessaires à la prolifération et à l'activité des ζ au moment des 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
 - comporte des fibroblastes (50%), \varnothing endothéliales, des histiocytes, des 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 \varnothing adipeuses

La membrane synoviale

Rôles :

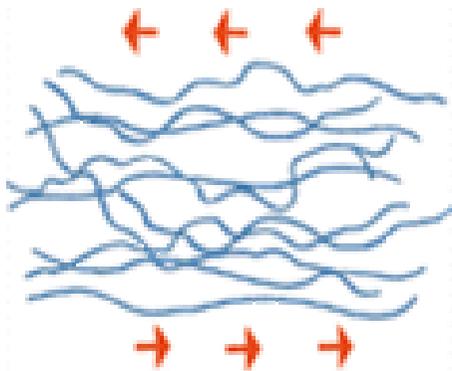
- **Trophicité de l'articulation**
- **Mécaniques : amortit les mouvements articulaires (milieu visco-élastique qui assure sa lubrification)**
- **Fonction macrophagique (phagocytose des débris)**
- **Filtration et échanges : production et résorption du liquide synovial**

La membrane synoviale

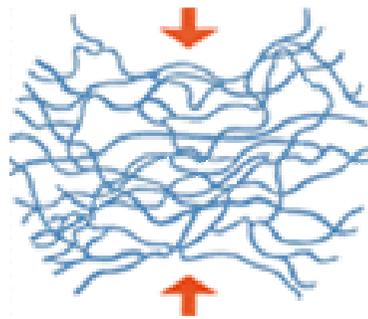
Produit du liquide synovial en faible quantité à l'état physiologique.

Contient :

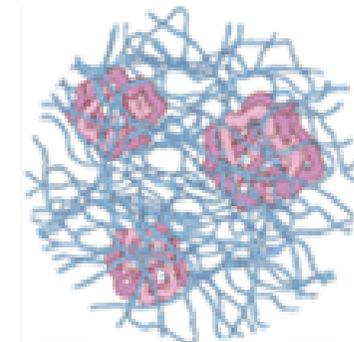
- faible cellularité : < 200 monocytes ou macrophages
- un dialysat de protéines plasmatiques (< 2g/l)
- une grosse glycoprotéine : l'acide hyaluronique (PM 10^6)



Contraintes de cisaillement
Rôle de lubrifiant

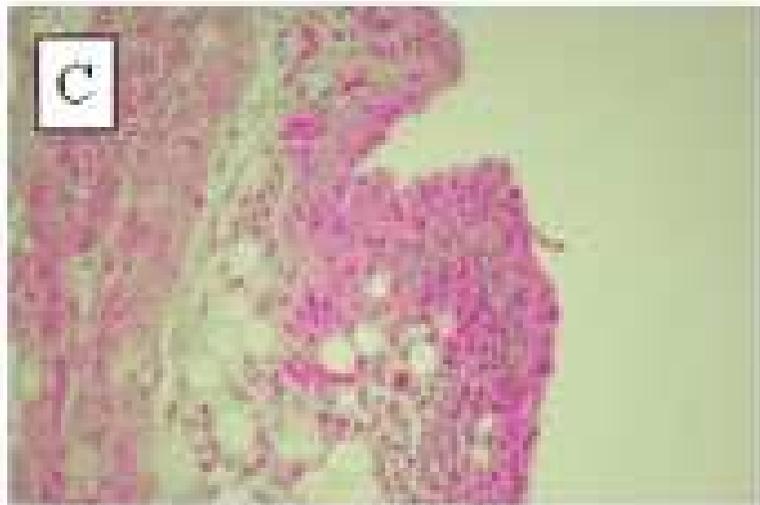
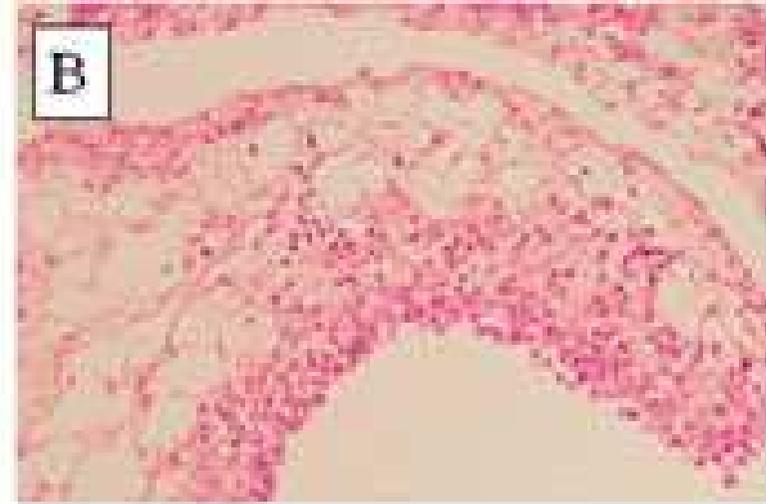
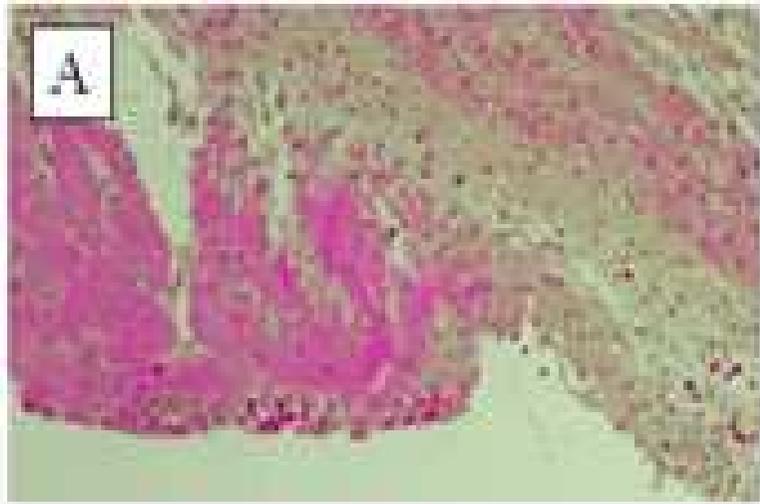


Contraintes en charge
rôle d'absorption de choc



Filtre cellulaire

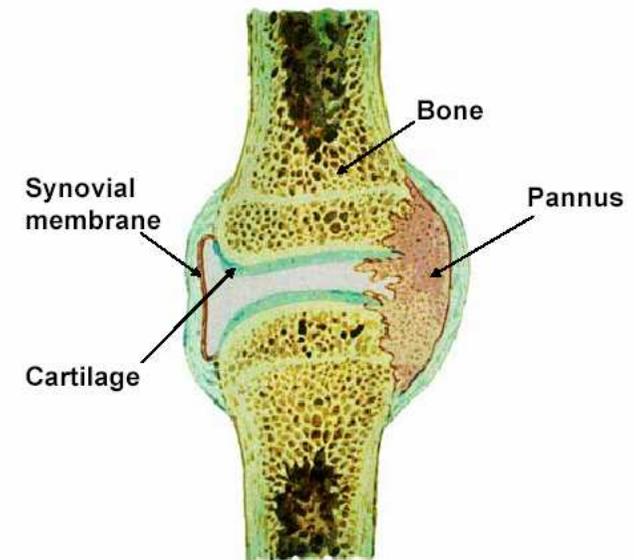
La membrane synoviale



Inflammation synoviale

Polyarthrite rhumatoïde : Inflammation synoviale chronique avec destruction progressive des articulations

Cartilage articulaire et jonction os-cartilage



Inflammation synoviale

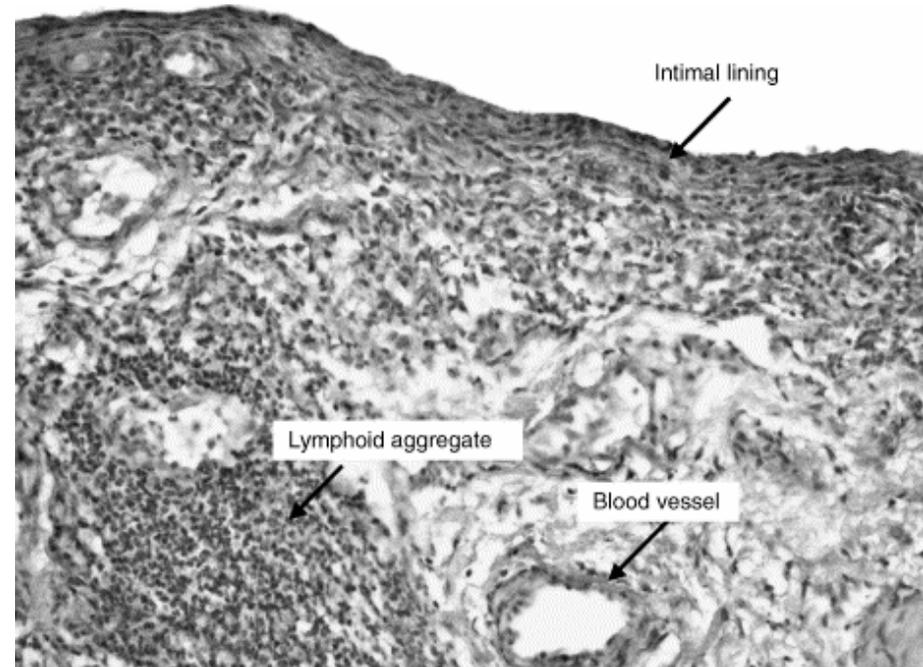
Hypertrophie et œdème

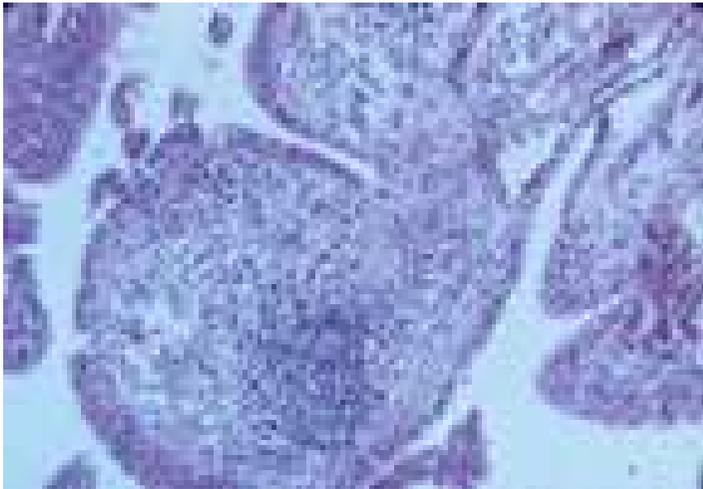
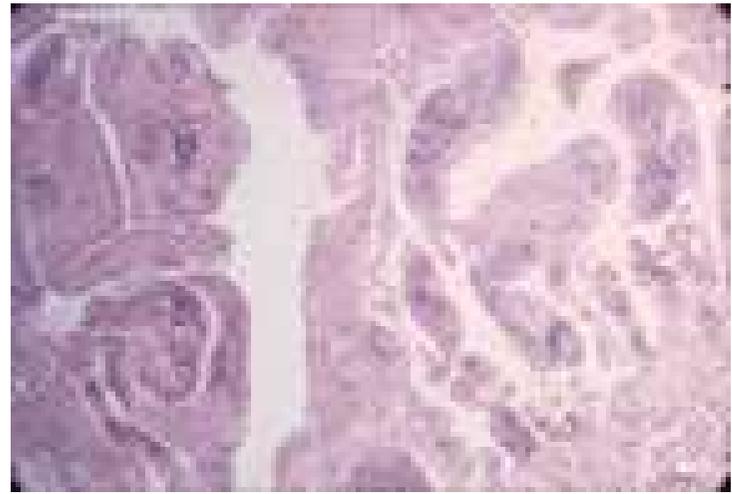
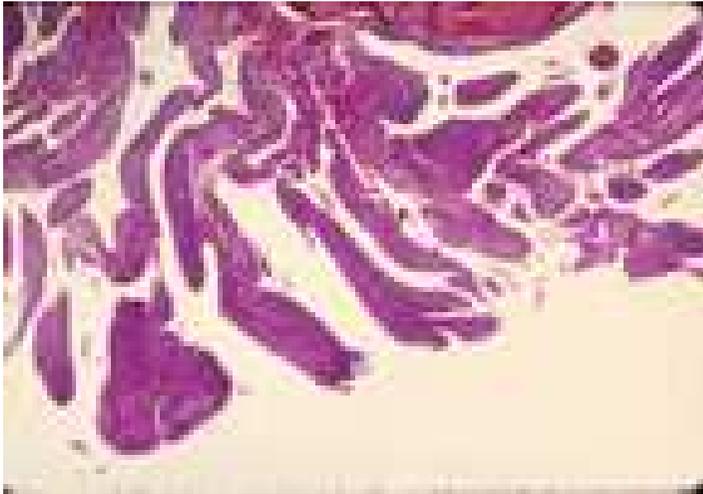
Intimale et sous-intimale :

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

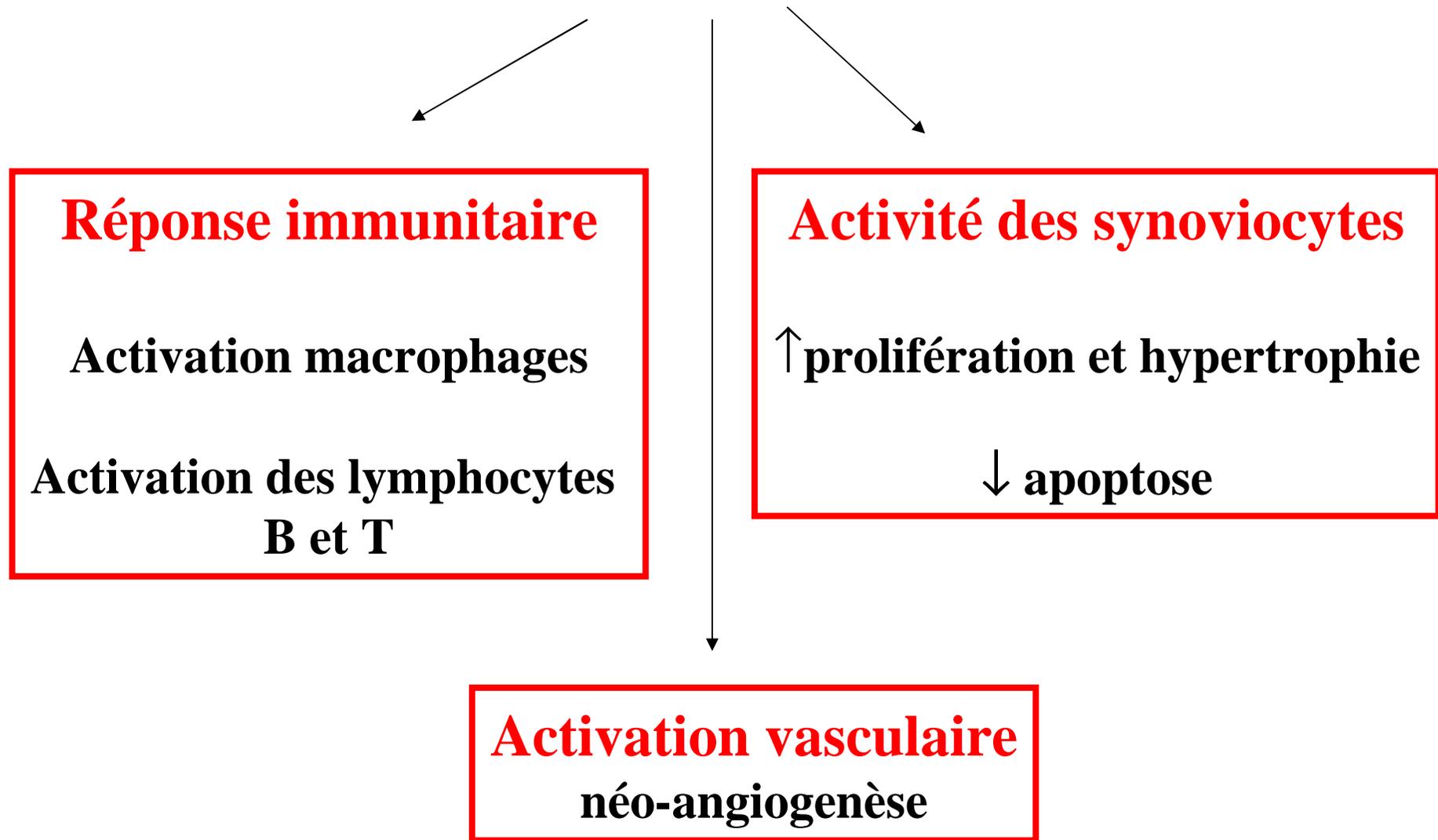
Couche sub-synoviale

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





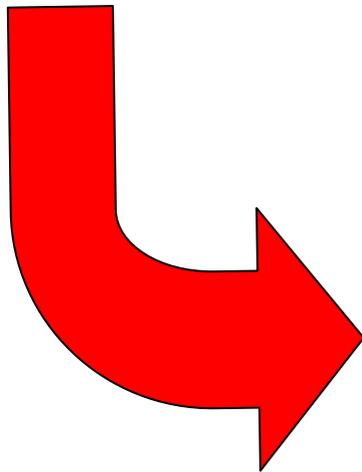
Inflammation synoviale



Inflammation synoviale

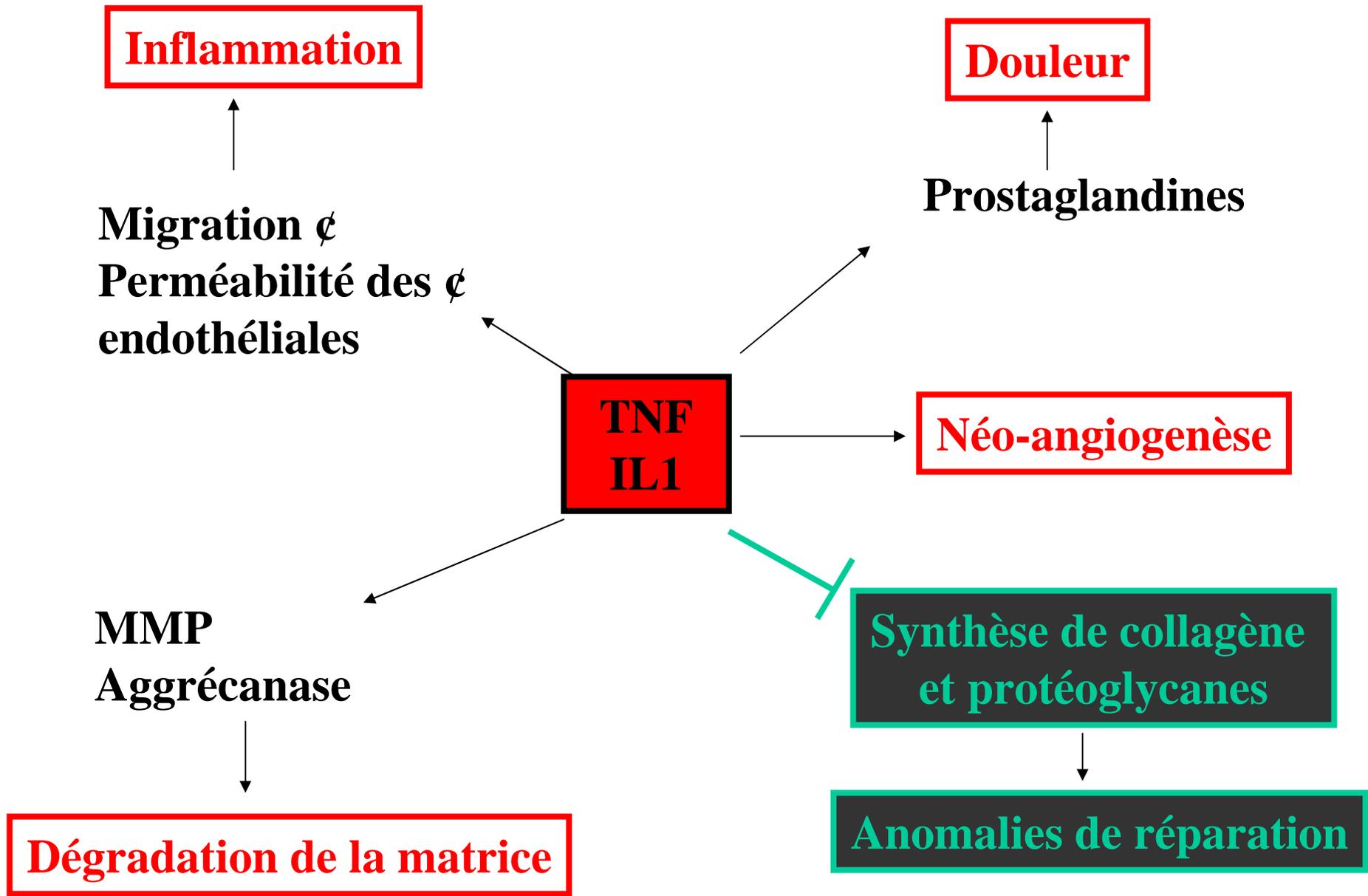
Processus inflammatoire

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



Destruction ostéo-articulaire

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



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) :

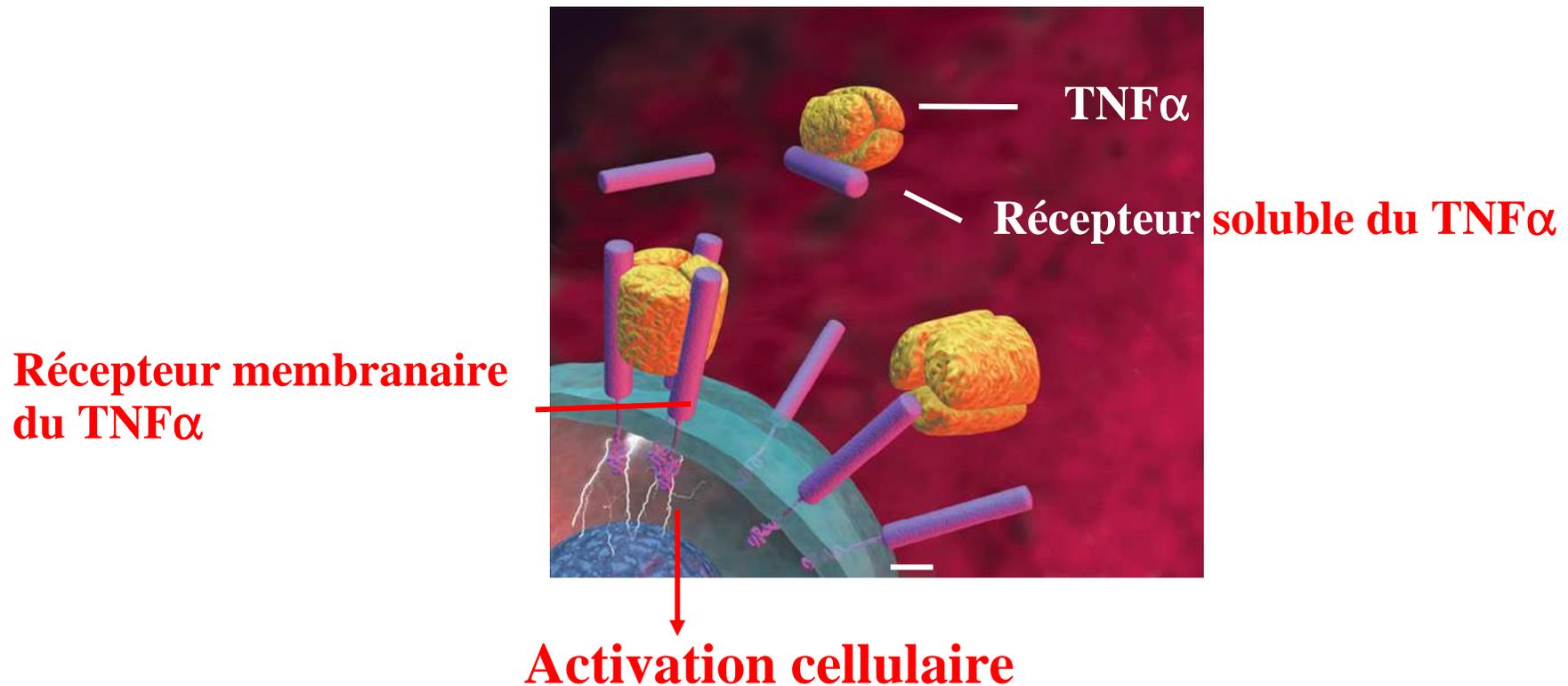
- est le récepteur prédominant.**
- la liaison du TNF induit la trimerisation du récepteur qui initie la transmission du signal**
- il induit un signal d'apoptose et active NF- kB.**

TNF-R2 (ou p75) :

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

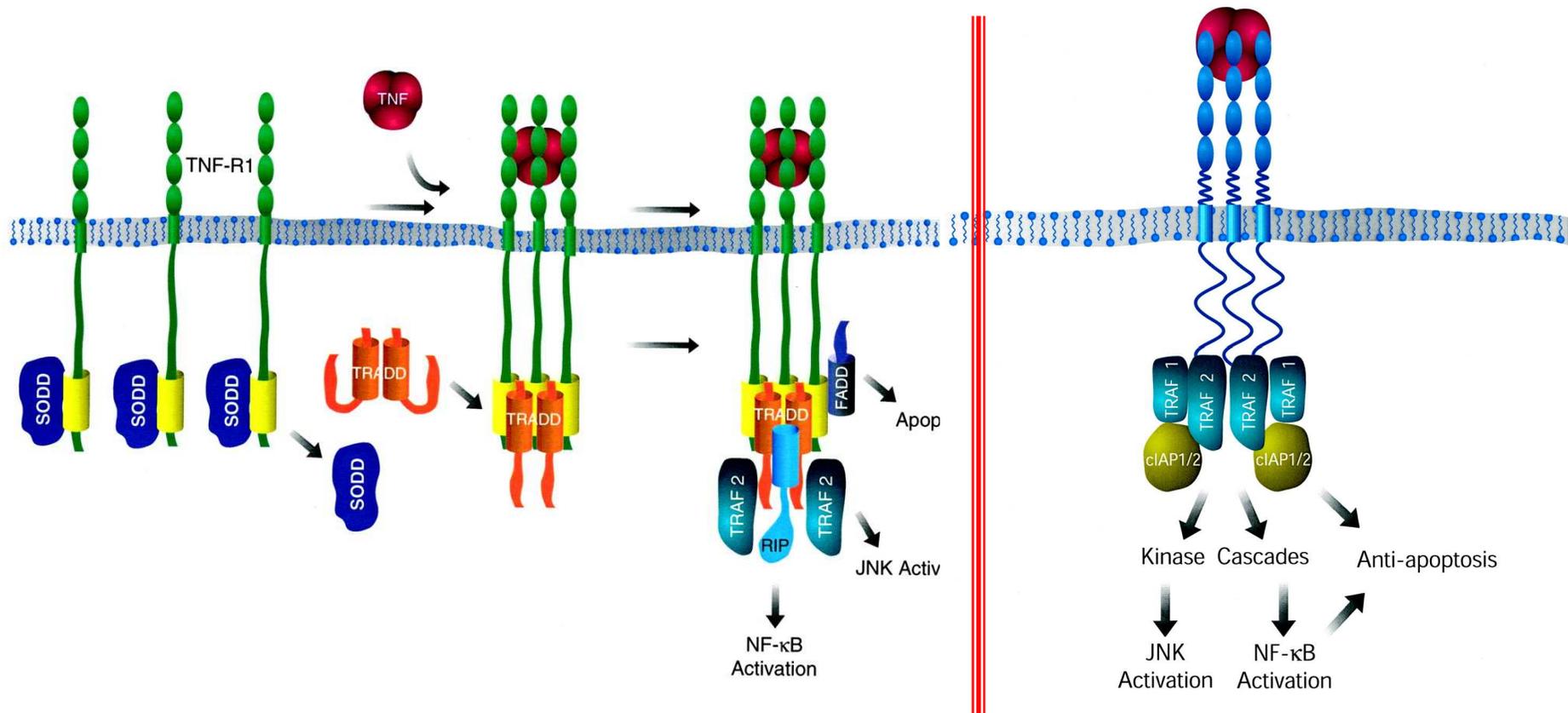
Régulation de l'activité du $\text{TNF}\alpha$ par les formes solubles des récepteurs membranaires après clivage du domaine extracellulaire du récepteur membranaire

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

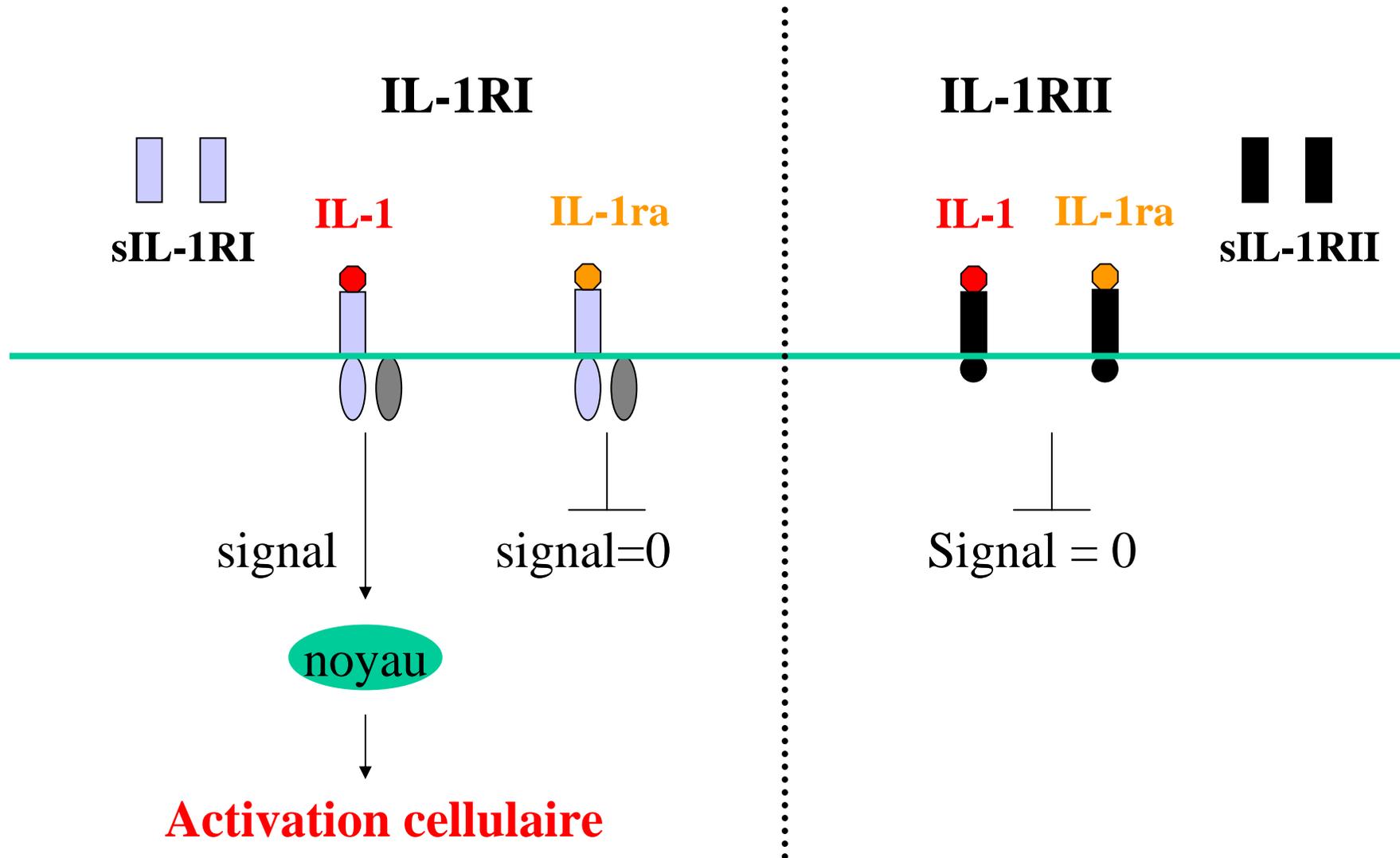


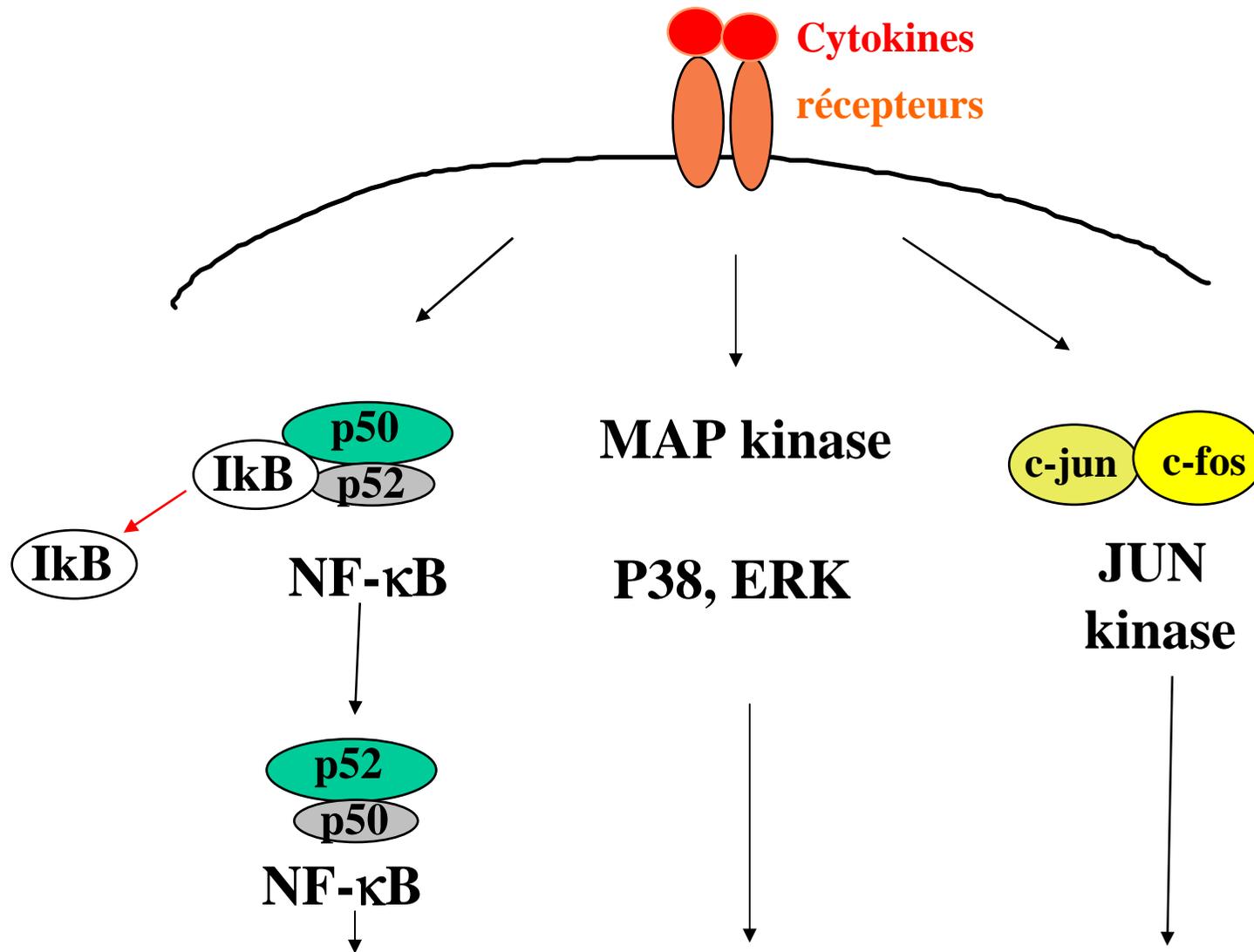
TNF-R1

TNF-R2



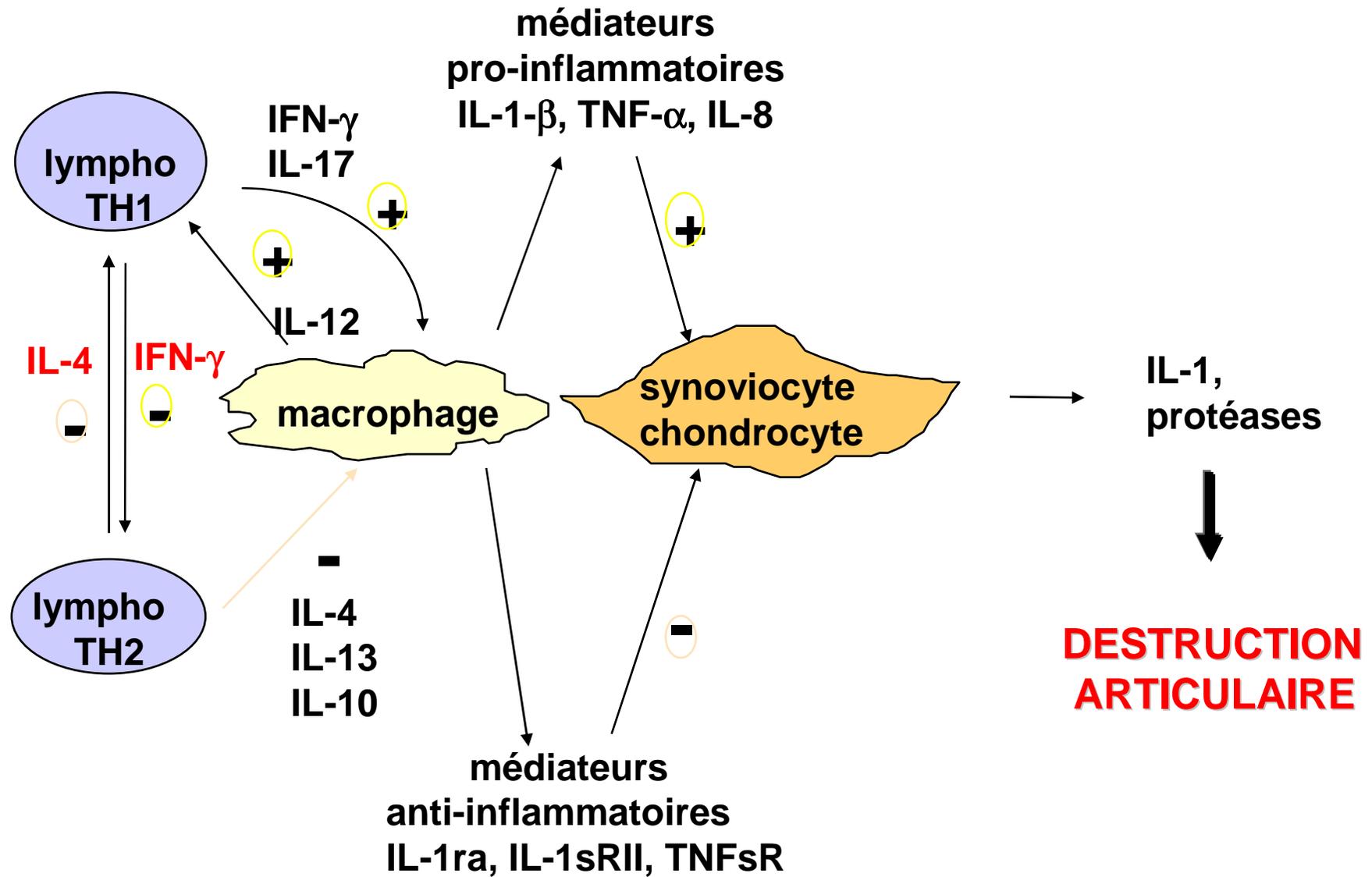
L'interleukine 1



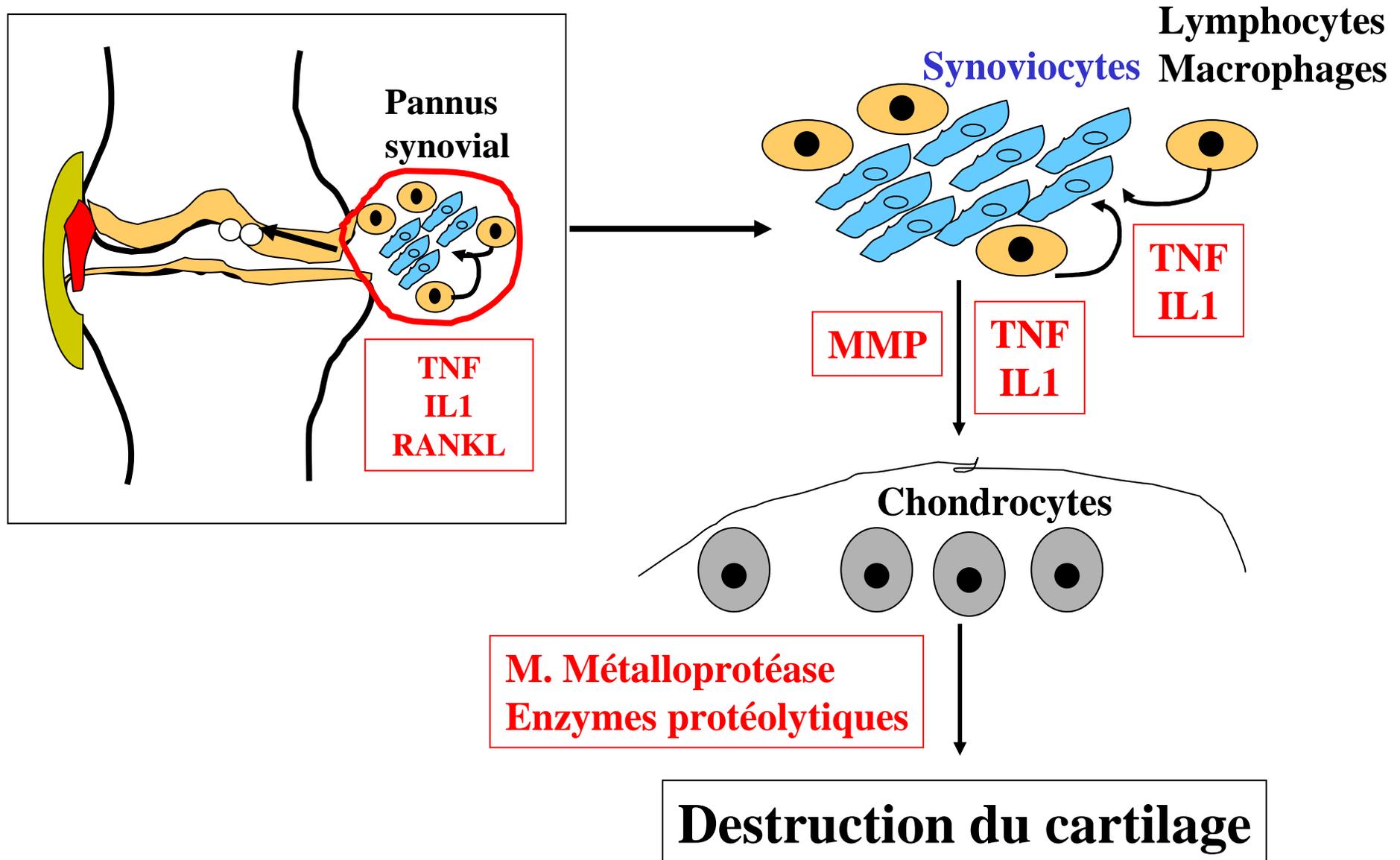


Activation des gènes de l'inflammation et des enzymes protéolytiques

RESEAU DES CYTOKINES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

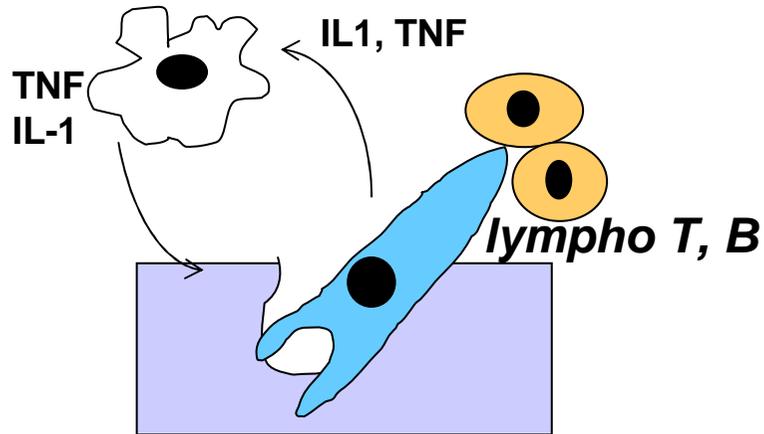


Inflammation synoviale et destruction du cartilage



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)

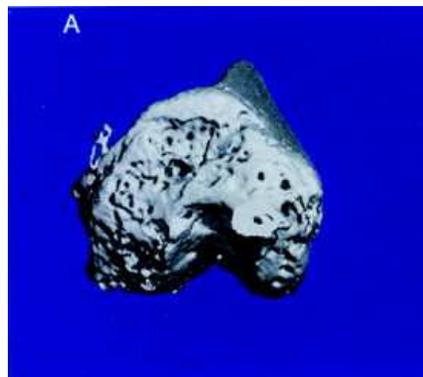
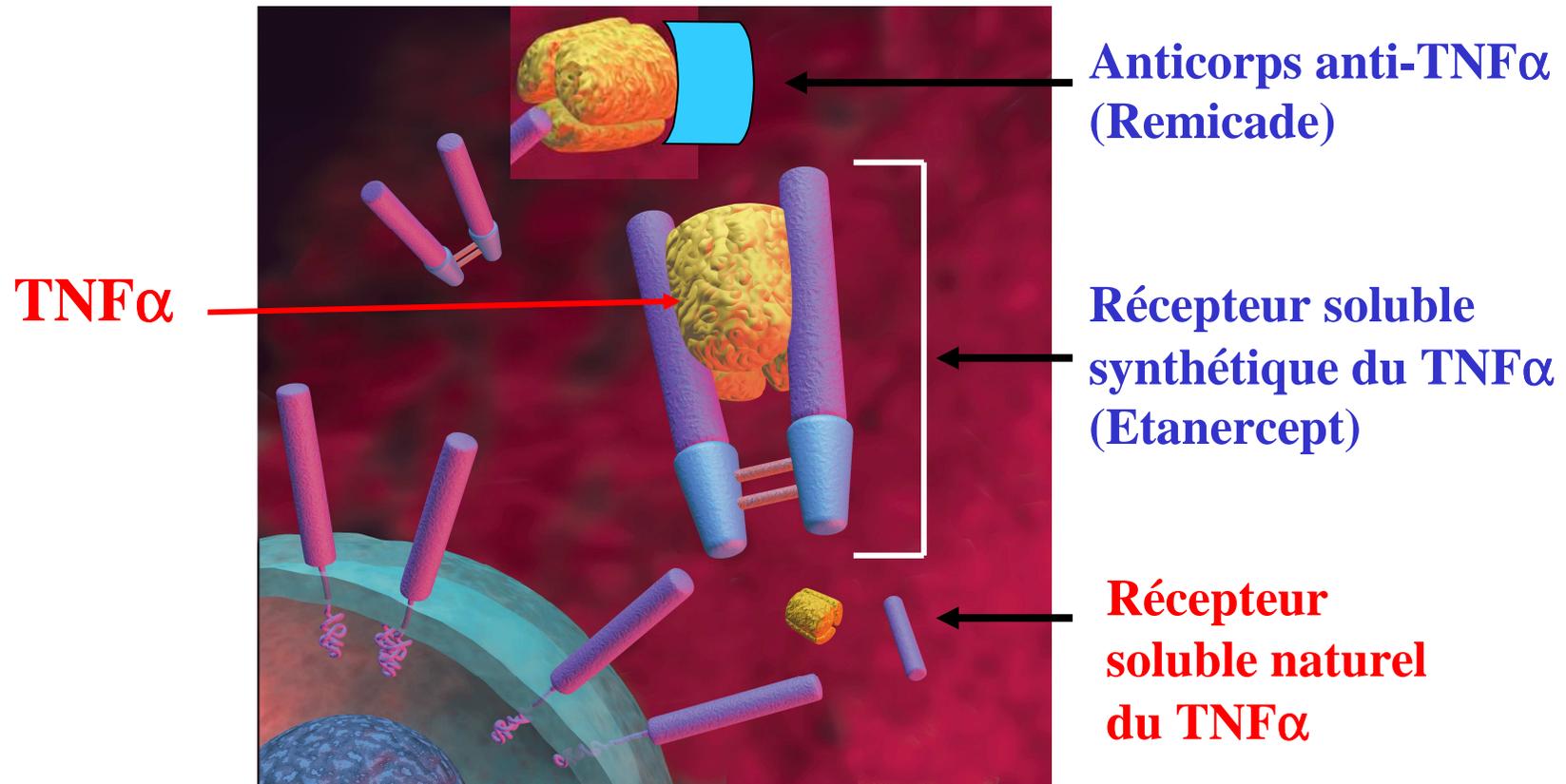
↙ **Cytokines**
MMP, Collagénases ↘

Comment réduire l'inflammation synoviale ?

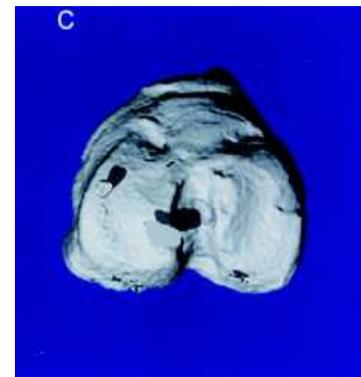
**Anticorps anti-cytokines :
Anti-TNF et récepteur antagoniste de l'IL-1**

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

Inhibition de l'action du TNF



control



anti-TNF

Perspectives thérapeutiques

- **Inhibition du TNF :**
 - **vaccination anti-TNF**
 - **thérapie génique anti-TNF : oligo-antisens ou ARN synthétique interférant**

- **Inhibiteurs des protéines du 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 aggrecanases**
 - **stimulation des inhibiteurs des métalloprotéases**