



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mise au point

Les statines : un rôle possible dans le traitement de l'arthrose ?[☆]

Joseph F. Baker^{a,b,*}, Pauline Walsh^b, Kevin J. Mulhall^a

^a Service de traumatologie et de chirurgie orthopédique, hôpital Mater Misericordiae, Eccles Street, Dublin, Irlande

^b Unité de recherche clinique (UCD), Room 1.06, centre Catherine McAuley, 21, Nelson Street, Dublin 7, Irlande

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 3 février 2010

Disponible sur Internet le 21 août 2010

Mots clés :

Statines

Arthrose

RÉSUMÉ

L'arthrose est une maladie dégénérative de l'articulation, que l'on rencontre fréquemment en pratique rhumatologique et orthopédique. Son évolution est progressive et le traitement pharmacologique ne permet que de contrôler les symptômes. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, médicaments préférés des patients, ont des effets indésirables non négligeables, tandis que le traitement de dernier recours de l'arthrose, l'arthroplastie, présente ses propres risques. Nous avons réalisé une revue sur le rôle potentiel des statines, une classe de médicament développée dans le traitement de l'hypercholestérolémie et largement utilisée. Il est désormais établi que cette classe de médicaments ne possède pas que des propriétés hypocholestérolémiantes. Nous avons donc effectué une mise au point sur les travaux qui ont utilisé ces agents dans l'arthrose.

© 2010 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

L'arthrose est une « condition caractérisée par des zones focales de perte de cartilage articulaire, au sein des articulations synoviales, associées à une hypertrophie de l'os (ostéophytes et sclérose de l'os sous-chondral) et un épaississement de la capsule » [1]. L'arthrose est essentiellement une maladie des articulations portantes, qui érode le cartilage articulaire et qui progresse avec le temps, compromettant l'autonomie du sujet atteint. L'arthrose ne régresse pas et son incidence augmente avec l'âge. Les Nations Unies prévoient que 25 % de la population d'Europe Occidentale de plus de 65 ans sera touchée par la maladie en 2010 [2].

2. Traitements pharmacologiques actuels

Le traitement optimal de l'arthrose fait appel à la combinaison de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques [3]. L'European League Against Rheumatism et l'American College of Rheumatology préconisent l'utilisation du paracétamol comme antalgique de première intention dans l'arthrose [3,4]. Néanmoins, la plupart des patients trouvent que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont plus utiles et ceux-ci sont couramment prescrits [5]. Malheureusement, ces agents ont des effets indésirables, dont certains sont grevés d'une morbidité significative. Aucun des traitements pharmacologiques actuellement dispo-

nibles ne permet d'empêcher ou de ralentir la maladie et cette dernière, à son stade ultime, nécessite la pose d'une prothèse [6,7]. Les statines, classe de médicaments largement utilisée en médecine cardiovasculaire, apparaissent comme des agents pharmacologiques potentiels dans le traitement de l'arthrose. Nous faisons une mise au point sur le potentiel de ces agents dans le traitement de l'arthrose.

3. Inflammation au cours de l'arthrose

Alors que l'arthrose ne rentre pas dans la classification d'une arthropathie d'origine inflammatoire typique en raison du peu de leucocytes présents dans le liquide synovial des articulations atteintes, des études ont montré que des zones inflammatoires focales étaient présentes dans la synoviale et qu'une inflammation accrue était associée à une arthrose plus sévère [8,9]. Sur le plan clinique, au cours de l'arthrose, des signes inflammatoires locaux peuvent être présents comme le gonflement, la chaleur et la rougeur [10]. La survenue d'une arthrose est souvent précipitée par un facteur mécanique tel qu'un traumatisme majeur (accident de la route) ou un traumatisme mineur (micro-traumatismes répétés d'origine professionnelle). Les chondrocytes possèdent des mécanorécepteurs et ces stimuli mécaniques sont capables d'induire la production de cytokines inflammatoires [11,12].

3.1. Cytokines

L'interleukine-1 (IL-1) pourrait être la cytokine pro-inflammatoire clé dans l'arthrose. Elle joue, avec le TNF- α , un rôle clé dans la stimulation d'un certain nombre d'agents

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : joseph.f.baker@gmail.com (J.F. Baker).

cataboliques tels que le monoxyde d'azote (NO) et les métalloprotéases (MMP) [13]. L'IL-1 peut stimuler la production de la plupart des protéases impliquées dans la dégradation du cartilage [14]. L'IL-1 β peut réduire la synthèse locale de matrice et stimuler les autres médiateurs de l'inflammation comme l'IL-6 et -8 [15,16,17]. L'IL-6 est capable d'agir en synergie avec l'IL-1 pour stimuler les collagénases lorsque les conditions sont optimales [18]. L'IL-1, l'IL-17, l'IL-18 et le TNF α ont tous été identifiés comme jouant un rôle catabolique dans le cartilage articulaire, alors que l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 ont un effet anticatabolique [14].

3.2. Monoxyde d'azote

Le NO joue un rôle dans la dégradation du cartilage articulaire et inhibe également la synthèse de la matrice cartilagineuse [19]. Le NO peut interagir avec l'anion superoxyde (O $_2^-$), conduisant à l'accumulation d'oxydants intracellulaires délétères et peut aussi accroître l'expression des MMP [20]. La formation du NO est catalysée par le groupe d'enzymes des NO synthases (NOS). La NOS inducible (iNOS) est faiblement exprimée par les chondrocytes articulaires en situation normale. Cependant, en cas de stimuli adéquats comme des cytokines pro-inflammatoires ou un traumatisme, son expression est élevée [13]. Les chondrocytes du cartilage provenant d'articulations arthrosiques ont une expression augmentée de iNOS [17]. Les NOS représentent ainsi des cibles thérapeutiques potentielles dans la prévention de l'arthrose [13].

3.3. Métalloprotéases matricielles

Les MMP matricielles jouent un rôle central dans la dégradation du cartilage articulaire. Elles contiennent du zinc et appartiennent à une famille d'enzymes calcium-dépendant capable de cliver les composants de la matrice à pH et à température physiologiques [21,22]. Elles peuvent être divisées en : collagénases, qui sont capables de cliver la triple hélice des collagènes de type I, II et III (MMP-1, -8, -13) ; gélatinases, qui clivent le collagène dénaturé et le collagène de type IV de la membrane basale (MMP-2, -9) ; stromélysines, qui dégradent de nombreux composants de la matrice dont les agrécans – constituants majeurs des protéoglycans (MMP-3, -10, -11) ; et MMP de type membranaire (MMP-14, MMP-16) [23]. La MMP-13 est peut-être l'enzyme-clé parmi ces enzymes car elle est la plus efficace pour hydrolyser le collagène de type II, collagène le plus abondant dans le cartilage articulaire [24,25].

4. Statines et leurs effets anti-inflammatoires

Les statines exercent leurs effets sur la voie du mévalonate, bloquant l'HMG-CoA réductase. Dans leur travail sur les inhibiteurs du mévalonate, Pahan et al. ont observé que leur addition au cholestérol et à l'ubiquinone – produits finaux de la voie du mévalonate – n'inversait pas les effets de la lovastatine, suggérant qu'un autre métabolite du mévalonate induisait les cytokines inflammatoires [26].

Alors que les effets anti-inflammatoires semblent indépendants de l'activité hypocholestérolémiant, il est possible que ces agents agissent sur le contenu intrinsèque du cholestérol au niveau des membranes cellulaires [27]. Cela pourrait altérer la signalisation cellulaire normale [28]. Les statines interfèrent aussi avec l'attachement des leucocytes aux cellules endothéliales. Cela empêche la sortie des cellules endothéliales des vaisseaux. L'interruption de l'adhésion endothéliale des leucocytes a été montrée dans des modèles complexes [27]. L'inhibition de la formation des complexes focaux d'adhésion (points focaux pour les molécules d'adhésion transmembranaire) pourrait être due à l'effet des statines sur les membres de la famille Rho [29]. Les statines interfèrent avec l'action chimiotactique de la protéine chémoattractante

monocytaire 1 (MCP-1). Pasceri et al. ont montré que la simvastatine inhibait la production de MCP-1 par les cellules endothéliales humaines [30]. Il a été rapporté que la fluvastatine, l'atorvastatine et la simvastatine réduisaient la MCP-1 chez les patients ayant une hypercholestérolémie [27]. Les statines augmentent l'expression des NOS endothéliales (eNOS) in vitro et in vivo [31,32]. Cet effet est également secondaire à une diminution des protéines Rho par les statines [33]. Yokota et al. ont observé que la simvastatine réduisait la production d'IL-6 et d'IL-8 par les synoviocytes fibroblastiques stimulés par le TNF α . La simvastatine et la fluvastatine peuvent toutes les deux diminuer le niveau de production de l'IL-6 et de l'IL-1 β par les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine [34]. Chez les patients qui ont une hypercholestérolémie, l'atorvastatine et la simvastatine peuvent toutes les deux diminuer l'IL-6 et l'IL-1 β circulants [35,36]. La capacité des statines à réduire l'expression d'un certain nombre de cytokines inflammatoires est vraisemblablement liée à l'inhibition de l'activation de NF- κ B dans les monocytes. NF- κ B est un facteur qui régule la transcription de plus de 40 gènes de l'inflammation [27,37]. Il existe plusieurs exemples cliniques qui suggèrent que les statines peuvent avoir un effet anti-inflammatoire. Il a été observé que le taux de rejet aigu chez les transplantés cardiaques traités par statines était plus faible et que ces transplantés vivaient aussi plus longtemps [38,39]. Indépendamment de leur capacité à réduire le taux de cholestérol, les statines peuvent diminuer les niveaux de protéine C-réactive (un marqueur d'inflammation) [40,41].

Takemoto et al. ont rapporté que les statines exercent des effets autres que la réduction de cholestérol [42]. Ils ont montré que les statines étaient capables de stabiliser les plaques d'athérome, de réduire l'inflammation vasculaire et de diminuer les stress oxydatifs. Ces effets pleiotropes seraient dus au blocage de la synthèse des intermédiaires isoprénoides qui agissent comme sites de fixation pour une variété d'intermédiaires intracellulaires.

4.1. Statines dans les modèles animaux d'inflammation

Dans le modèle inflammatoire de la poche à air, Diomedea et al. ont montré qu'une dose faible de losuvastatine par voie orale inhibait le recrutement des leucocytes. Les doses étaient suffisamment faibles pour ne pas affecter le cholestérol sérique. Il est à noter qu'il existait une association avec la diminution de l'IL-6 [43]. L'arthrite localisée induite à la carragénine, un modèle bien établi d'inflammation aiguë, est significativement réduite par le traitement par voie orale par simvastatine [44]. La simvastatine peut également supprimer la réponse Th1 dans un modèle murin [45]. Les cellules T de type 1 pourraient réguler la libération de cytokines par les macrophages synoviaux et ainsi stimuler l'inflammation.

4.2. Traiter la maladie vasculaire pour prévenir l'arthrose

Conaghan et al. ont suggéré que la progression de l'arthrose vers des stades avancés était liée à la maladie vasculaire athéromateuse. Ils font l'hypothèse que l'ischémie de l'os sous-chondral contribue à la destruction articulaire [46]. L'os sous-chondral possède un riche réseau vasculaire contrairement au cartilage, de sorte qu'une pathologie vasculaire touchant cette région peut altérer le statut nutritionnel du cartilage articulaire [47]. Ils rappellent par ailleurs que de multiples infarctus osseux ont été identifiés dans les stades avancés d'arthrose [48]. Findlay souligne également le rôle de la maladie vasculaire dans la progression de l'arthrose, et ajoute que l'interruption du flux vasculaire pourrait être due à une stase veineuse ou à des micro-embolies [49]. La prévalence significative des maladies cardiovasculaires parmi les patients arthrosiques a aussi été observée [46,49]. À partir de ces hypothèses, il est logique de penser que les statines pourraient avoir un effet bénéfique dans le traitement de l'arthrose.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387669>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387669>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)