



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Physiopathologie et traitement de l'inflammation goutteuse

Frédéric Lioté^{a,b,c}

^a Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UFR de Médecine, F-75205 Paris, France ;

^b Inserm UMR-S 606, F-75010 Paris, France ;

^c AP-HP, Hôpital Lariboisière, Fédération de Rhumatologie, Centre Viggo Petersen, Pôle Appareil locomoteur, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France

RÉSUMÉ

Mots clés :

Goutte
 Microcristaux
 Inflammation
 Tophus
 Mastocyte
 Monocyte-macrophage
 Polynucléaire neutrophile
 Interleukine-1
 TGF- β
 Auto-limitation
 Colchicine
 Glucocorticoïdes
 Canakinumab
 Anakinra
 Rilonacept
 Anti-inflammatoire non stéroïdien.

L'inflammation articulaire déclenchée par des microcristaux (μ cristaux) d'urate de sodium (UMS), ou « crise de goutte », est l'archétype de la réaction inflammatoire aiguë. Il s'agit d'une inflammation mettant en jeu une réaction de défense de l'organisme qui fait appel essentiellement, comme on le sait depuis peu, à l'immunité innée. L'activation directe des cellules phagocytaires de la membrane synoviale par le contact avec les cristaux d'UMS d'abord, puis les phago-lysosomes activés ou frustrés par l'ingestion des μ cristaux vont conduire à un orage cytokinique. C'est l'activation de l'inflammasome NALP3 qui permet à la caspase-1 en particulier de cliver la pro-interleukine (IL)-1 inactive en IL-1 active, mais d'autres protéases peuvent jouer ce rôle. L'IL-1 est désormais considérée comme la cytokine-clé de l'inflammation uratique, ce qui est à l'origine d'une recherche translationnelle applicable en clinique humaine (inhibition par un anticorps monoclonal anti-IL-1, un récepteur soluble inactif ou l'antagoniste du récepteur IL-1Ra). Les monocytes et les polynucléaires neutrophiles recrutés et activés dans la synovite et la cavité articulaire vont participer activement à l'inflammation aiguë uratique. La maturation des monocytes en macrophages va progressivement faire place à un phénotype cellulaire anti-inflammatoire capable d'interrompre l'inflammation malgré la persistance locale des μ cristaux. À terme, les amas de cristaux ou tophus vont s'entourer d'une réaction cellulaire riche en macrophages actifs, voire de cellules ostéoclastiques, expliquant l'inflammation de bas grade, et les lésions ostéoarticulaires qui définissent l'arthropathie uratique. L'inhibition fonctionnelle des ostéoblastes participe aussi aux lésions osseuses associées des arthropathies uratiques.

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

L'inflammation articulaire déclenchée par des microcristaux d'urate de sodium (UMS), ou crise de goutte, est l'archétype de la réaction inflammatoire aiguë, connue depuis Imothep en Égypte Ancienne. Il s'agit d'une inflammation mettant en jeu une réaction de défense de l'organisme qui fait appel essentiellement, comme on le sait depuis peu, à l'immunité innée. Les particularités cliniques d'un accès aigu microcristallin, depuis son déclenchement brutal, son acmé rapide et son auto-limitation dans le temps, ont fait l'objet de nombreuses études expérimentales chez l'homme, y compris *in vivo*, et chez l'animal pour en

comprendre les mécanismes. L'inflammation uratique a aussi des conséquences à long terme, osseuses et articulaires (Fig. 1). Ces connaissances pathogéniques [1-3] sont désormais associées au développement des thérapeutiques de l'inflammation.

2. Mécanismes de l'inflammation aiguë

Toute réaction inflammatoire microcristalline, en particulier la crise de goutte, se caractérise par un accès articulaire à début brutal avec un acmé en moins de 24 h, une fièvre parfois élevée et éventuellement avec des frissons avec, biologiquement, une

* Correspondance.

Adresse e-mail : frederic.liote@lrh.aphp.fr (F. Lioté)

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

augmentation sérique des protéines de l'inflammation et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN). Elle est **spontanément résolutive** en 7 à 15 jours. Elle résulte d'une interaction entre les cristaux et les cellules de l'articulation (synoviocytes, macrophages, et leucocytes infiltrants) [1-3]. Des données récentes permettent de mieux comprendre l'initiation et la résolution des crises de goutte. Elles mettent en avant l'immunité innée et le complexe inflammasome, en particulier le rôle prépondérant de l'IL-1 β , dans le déclenchement de la réaction [4,5], et le rôle du « switch » monocyte-macrophage et de l'apoptose dans la résolution de la crise [1,2]. L'implication des récepteurs Toll ou *Toll-like receptors* (TLR) [6,7], qui sont essentiels dans l'immunité innée antimicrobienne, dans la réponse aux cristaux d'UMS, et le rôle unique même de l'inflammasome *NALP3*-caspase-1 sont actuellement controversés [8].

2.1. Déclenchement de l'accès aigu

Plusieurs mises au point sur la réaction inflammatoire secondaire à la présence des cristaux d'UMS [9] ont été récemment publiées [1-3]. Cette réaction inflammatoire peut se décomposer en plusieurs phases : irruption intra-articulaire des cristaux depuis les dépôts cartilagineux ou synoviaux ou réactivation de cellules pré-activées (par exemple par des acides gras libres alimentaires [10]) ; activation des cellules de la membrane synoviale qui produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chémokines (IL-8) ; stimulation des cellules endothéliales capillaires et de mastocytes ; recrutement synovial et artériel, respectivement de monocytes sanguins et des PNN ; amplification de la réaction (Fig. 2) ; enfin résolution spontanée avec, habituellement, une restitution *ad integrum* (Fig. 3) [11].

Les microcristaux, libérés dans l'articulation à la faveur d'une diminution de l'uricémie, d'une variation de la température et/ou du pH, d'un traumatisme local, d'une déshydratation peuvent activer les cellules selon deux mécanismes différents, interaction directe cristal-membrane cellulaire et phagocytose.

2.1.1. Phagocytose

La phagocytose des cristaux d'UMS par les macrophages résidents puis les PNN peut être favorisée par l'opsonisation des cristaux d'UMS par des immunoglobulines G (IgG), des protéines matricielles (fibronectine) et/ou des fractions du complément ; elle induit une libération d'enzymes lysosomiales et une activation des cytokines pro-inflammatoires.

2.1.2. Interaction directe entre cellules et cristaux nus, non recouverts de protéines

Elle fait évoquer deux modes d'interaction : des liaisons électrostatiques et une interaction via des récepteurs membranaires.

- Une liaison électrostatique due aux charges négatives des cristaux leur permet de se lier aux composants de la membrane cytoplasmique (lipides, protéines et glycoprotéines). Cette interaction directe provoque un influx calcique précoce selon un mécanisme encore inconnu. Elle entraîne aussi une modification de la perméabilité membranaire. Elle peut créer un stress mécanique de cisaillement et stimuler un

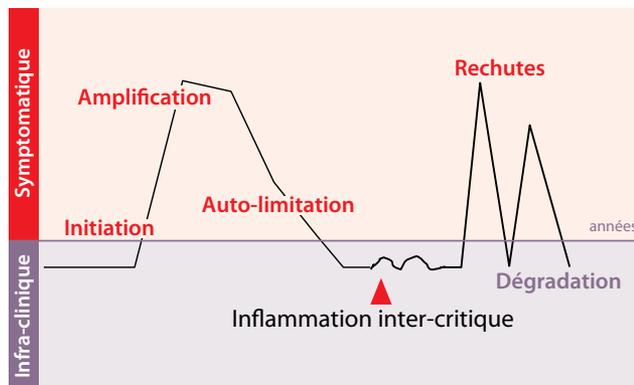


Figure 1. Représentation schématique de l'inflammation uratique au cours du temps. Entre les accès aigus une inflammation inter-critique est probable. La répétition des accès s'accompagne de la constitution d'arthropathies chroniques.

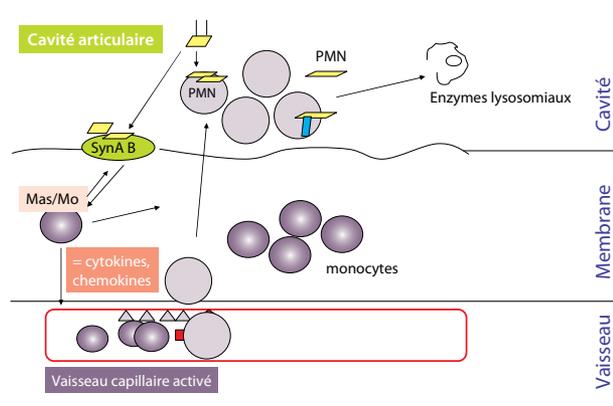


Figure 2. Représentation schématique de l'inflammation aiguë goutteuse. Etapes d'initiation et d'amplification (d'après [11]). Syn : synoviocytes ; Mono : monocytes ; mas : mastocytes ; PMN : polynucléaires neutrophiles.

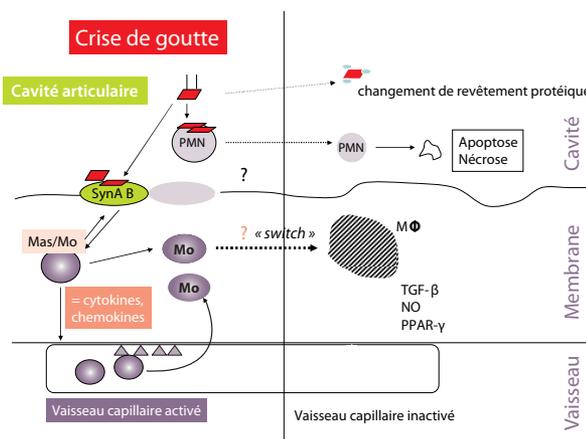


Figure 3. Représentation schématique des mécanismes d'auto-limitation de l'inflammation. Partie gauche : état de crise ; partie droite : résolution de la crise. Effet des modifications des revêtements en protéines ou lipoprotéines opsonisées ; transformation du monocyte (mono) pro-inflammatoire en un macrophage (M Φ) de phénotype anti-inflammatoire ; sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (TGF- β : transforming growth factor β), de monoxyde d'azote (NO) et de PPAR- γ . Le TGF- β vient inactiver l'endothélium et limite le recrutement des PNN (d'après [11]).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387938>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387938>

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