



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Place du macrophage au sein de la synovite rhumatoïde



Macrophages in rheumatoid synovitis

Yannick Degboé^{a,*}, Jean-Luc Davignon^{a,b}, Arnaud Constantin^{a,b}

^a Centre de rhumatologie, hôpital Pierre-Paul-Riquet, CHU Purpan, place du Dr-Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b CPTP, Inserm UMR 1043, CHU Purpan, BP 3028, 31024 Toulouse cedex 03, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 28 juin 2017

Disponible sur Internet le 10 juillet 2017

Mots clés :

Macrophage

Synovite

Polyarthrite rhumatoïde

Inflammation

Polarisation

Keywords:

Macrophage

Synovitis

Rheumatoid arthritis

Inflammation

Polarization

RÉSUMÉ

Les macrophages sont issus de la lignée myélo-monocytaire. Ces cellules sont caractérisées par une plasticité dépendante de leur environnement et illustrée par des profils phénotypiques différents ou « polarisations ». Les polarisations sont associées à des fonctions biologiques distinctes, telles que le potentiel pro-inflammatoire ou a contrario immunorégulateur et réparateur. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, l'inflammation est générée et auto-entretenu par les cellules immunes. Les macrophages représentent un effecteur central de cette inflammation, en particulier au sein de la synovite. Deux populations de macrophages synoviaux ont été identifiées : les macrophages résidents, présents en condition d'homéostasie et les macrophages infiltrants recrutés en contexte inflammatoire. Ces derniers, issus des monocytes sanguins, participent aux principaux processus pathologiques locaux, tels que la production de médiateurs inflammatoires, la néoangiogenèse, la destruction du cartilage et l'érosion osseuse. La contribution des macrophages ne se limite toutefois pas à leur potentiel pro-inflammatoire. Ces cellules ont été décrites comme participant activement à l'homéostasie tissulaire et au processus de résolution de l'inflammation, rôle potentiellement assuré par les macrophages résidents de la membrane synoviale. Ces différents aspects du macrophage en font une cible de choix dans l'étude et la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Macrophages belong to the myelo-monocytic lineage. These cells are characterized by their plasticity, feature depending on their environment and illustrated by various phenotypic profiles or "polarizations". Polarizations are associated with specific biological functions, such as pro-inflammation or immunoregulation or wound healing. Rheumatoid inflammation is generated and self-maintained by immune cells. Among them, macrophages play a central effector role, especially in synovitis. Two distinct populations of macrophages have been identified in rheumatoid synovitis: resident macrophages present in homeostatic condition and infiltrating macrophages recruited during inflammation. The later are differentiated from blood monocytes, and participate to local pathogenesis with the production of inflammatory mediators, the neo-angiogenesis, the chondrolysis and the bone erosion. However, macrophage contribution in rheumatoid arthritis is not restricted to inflammation. These cells also take part in homeostasis and inflammation resolution process, roles being potentially insured by resident synovial macrophages. All these aspects confirm macrophages as an interesting target for rheumatoid arthritis study and treatment.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR), la membrane synoviale subit des modifications majeures :

- une hyperplasie de la couche bordante avec prolifération des synoviocytes et infiltrat de macrophages ;

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : degboe.y@chu-toulouse.fr (Y. Degboé).

- un infiltrat sous-intimal de cellules mononucléées ;
- une intense néoangiogenèse.

Cet ensemble, appelé pannus synovial, présente un caractère localement agressif.

La lignée myélo-monocytaire génère une part importante des événements associés à la synovite rhumatoïde et à la destruction articulaire. Parmi les cellules composant cette lignée, les macrophages sont des effecteurs essentiels de la synovite rhumatoïde par le biais de leur production de médiateurs inflammatoires et de leur interaction locale avec les cellules immunitaires et non immunitaires. Nous présenterons ici les différentes populations de macrophages présentes au sein de la synovite rhumatoïde, ainsi que les interactions avec leur environnement.

2. Du monocyte au macrophage

2.1. Monocytes

Les monocytes sont issus d'un précurseur médullaire. Après leur sortie du compartiment médullaire, ils patrouillent dans le compartiment sanguin. Trois sous-populations de monocytes sanguins ont été identifiées sur la base de l'expression des marqueurs de surface CD14 (co-récepteur du LPS) et CD16 (récepteur FcγRIII des IgG). Les monocytes CD14++ CD16– dits « classiques » sont majoritaires, les monocytes CD14++ CD16+ dits « intermédiaires » et les monocytes CD14+CD16++ dits « non-classiques ».

Au cours de la PR, une dérégulation de l'homéostasie des monocytes et macrophages a été mise en évidence. Il existe une expansion des monocytes sanguins CD14++ CD16+ dits « intermédiaires » dans le sang et le liquide synovial [1]. Ces monocytes promeuvent l'expansion des Th17 [2]. Plusieurs travaux ont montré que la présence de ces monocytes intermédiaires était corrélée à une mauvaise réponse thérapeutique [3]. Par ailleurs, les monocytes/macrophages de la PR présentent une expression augmentée des récepteurs Toll-like 2, 3, 4 qui contribuent à la physiopathologie rhumatoïde [4], une résistance à l'apoptose [5] et une dérégulation des microRNA (miR-146, miR-155) [6,7].

2.2. Homing synovial

En condition inflammatoire, les monocytes migrent du sang vers le foyer inflammatoire. L'adhésion des monocytes à l'endothélium vasculaire et à la matrice extracellulaire est une étape cruciale pour leur migration. Cette adhésion fait intervenir des molécules spécifiques : les sélectines, cadhérines, intégrines et molécules de la superfamille des immunoglobulines. Les cytokines inflammatoires, notamment le *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), sont capables d'augmenter l'expression de certaines molécules d'adhésion [8]. Il a été montré que les monocytes issus de patients atteints de PR ont une capacité d'adhésion plus importante et une expression plus importante des molécules d'adhésion [8].

L'efflux des monocytes du sang vers la synoviale est contrôlé par les chimiokines CCL2 (MCP1), CX3CL1 (fractalkine) et CXCL8 (IL-8). In situ, ces monocytes se différencient en macrophages dits « infiltrants » et exercent leur action pro-inflammatoire. L'abondance de cet infiltrat macrophagique a d'ailleurs été identifiée comme un biomarqueur d'activité de la maladie et de la réponse thérapeutique [9].

2.3. Macrophage résident

Par opposition aux macrophages « infiltrants » différenciés à partir de monocytes sanguins en condition inflammatoire, il est décrit des macrophages « résidents ». Leur origine exacte n'est pas élucidée. Par analogie avec les autres macrophages résidents de

l'organisme (microglie, cellules de Kupffer, ...) ils pourraient être issus d'une hématopoïèse soit embryonnaire, soit post-natale [10]. Ces macrophages sont caractérisés par leur longue durée de vie, une potentielle capacité de renouvellement et un phénotype plus favorable à l'homéostasie qu'à l'inflammation.

3. Du M1 au M2

3.1. La polarisation du macrophage

Les monocytes et macrophages sont des cellules plastiques, pouvant présenter différents états d'activation ou « polarisations », illustrés par des profils phénotypiques différents, généralement réversibles [11]. Ceux-ci sont associés à des fonctions distinctes (Fig. 1). La polarisation M1 correspond à une activation dite « classique », fonctionnellement pro-inflammatoire. Les polarisations M2 correspondent aux activations dites « alternatives ». Elles interviennent notamment dans l'immunorégulation et le remodelage tissulaire [12,13].

La classification des différents sous-types de macrophages M2 alternatifs est l'objet de débats et d'un intérêt croissant. La réalité de la polarisation M1/M2 n'est pas démontrée dans la PR. Les données concernant cette polarisation sont essentiellement issues de modèles murins, alors qu'il existe peu de données en pathologie humaine. Dans la PR, il n'existe pas de dichotomie claire M1/M2 dans le liquide articulaire et la membrane synoviale. Les macrophages co-expriment des marqueurs M1 et M2. Toutefois, sur le plan fonctionnel, il existe des éléments en faveur d'un biais M2 chez les macrophages résidents et d'un biais M1 chez les macrophages infiltrants [12,13].

3.2. Macrophage et cytokines pro-inflammatoires

Les macrophages synoviaux ont été identifiés comme les principaux producteurs des cytokines inflammatoires, telles que le TNF-α, l'interleukine-1 (IL-1), l'IL-6. Les taux de ces cytokines sont plus élevés chez les patients atteints de PR que chez les sujets sains.

3.3. Macrophages et stress oxydatif

La production d'espèces radicalaires de l'oxygène (ROS) et de l'azote participe à la physiopathologie de la PR, dans un contexte de défense compromise contre le stress oxydatif. Ces radicaux libres sont générés principalement par les phagocytes (polynucléaires neutrophiles [PNN], monocytes et macrophages) via le complexe NADPH oxydase et la phospho-oxydation mitochondriale [14]. Cet environnement induit une peroxydation des lipides, des dommages oxydatifs de l'ADN, une dégradation de la matrice cartilagineuse et un auto-entretien de l'inflammation.

Toutefois, l'impact des ROS et du monoxyde d'azote (NO) au cours de la PR semble être dual avec l'induction dans certains modèles, par les macrophages, de lymphocytes T régulateurs (Treg) de manière ROS-dépendante [15] ou même un effet immunomodulateur du NO [16].

3.4. Macrophage et angiogenèse

Au cours de la PR, il existe une néoangiogenèse pathologique, partiellement induite par les macrophages. Une de ses causes est l'hypoxie liée à la demande métabolique augmentée par l'infiltrat et l'inflammation [17]. Cette angiogenèse favorise le recrutement de cellules inflammatoires et la production de médiateurs inflammatoires, entretenant ainsi la synovite.

Plusieurs facteurs angiogéniques sont retrouvés en grande quantité dans le sérum, le liquide synovial ou la synoviale de patients atteints de PR : des facteurs de croissance, tels que le VEGF,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5670192>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5670192>

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