

I. ANATOMIE DE L'ARTICULATION ET MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES LORS D'ARTHROSE

L'articulation est un complexe permettant le mouvement entre deux os et le transfert des contraintes de charge entre les os [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996)]. Il existe plusieurs types d'articulation [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996), MOISSONNIER P. (2004)] :

- Les SYNARTHROSES, articulations fibreuses : ce sont des articulations immobiles ou très peu mobiles (os du crâne).
- Les AMPHIARTHROSES, articulations cartilagineuses, ou la mobilité est permise par une épaisseur de fibro-cartilage séparant les éléments osseux : ce type d'articulation permet des mouvements limités de pression et de distension (jonction chondro-costale, symphyse pubienne).
- Les DIARTHROSES ou articulations synoviales, permettant une forte mobilité.

Ce sont ces dernières qui nous intéressent dans notre étude.

A. STRUCTURE ARTICULAIRE

L'articulation synoviale possède deux fonctions essentielles : le mouvement et le transfert de charge [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996)].

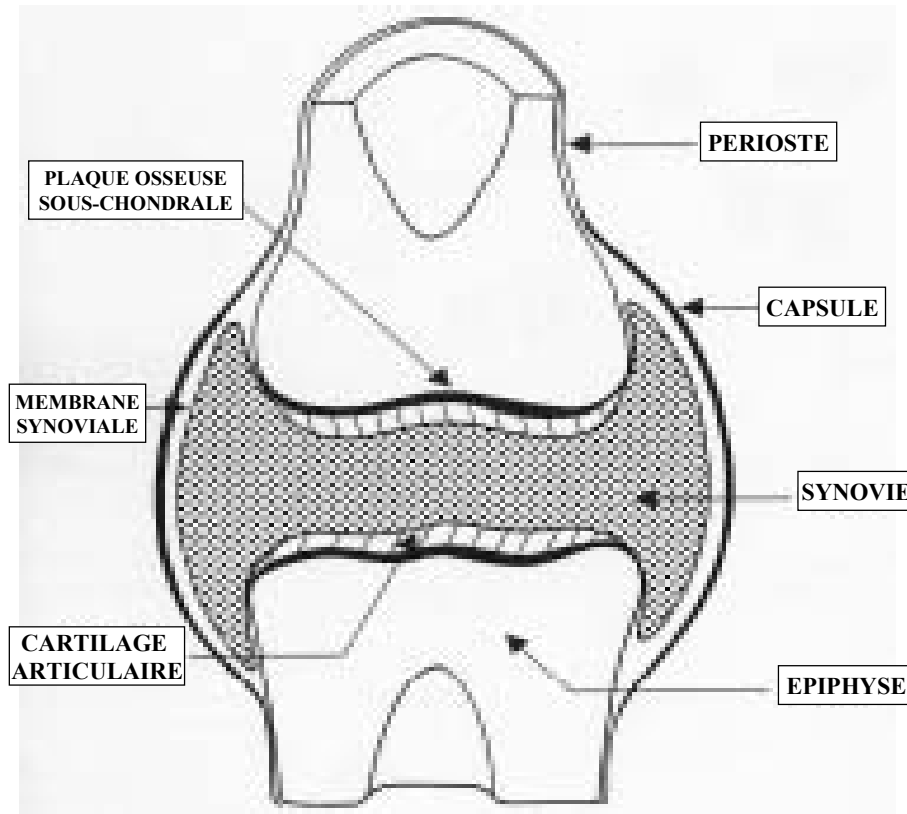
L'articulation synoviale se compose de deux extrémités congruentes d'os spongieux, les épiphyses. Ces extrémités sont recouvertes d'un os compact dense et de cartilage articulaire. Ces pièces sont maintenues par une capsule articulaire et l'ensemble est renforcé par des formations ligamentaires et des muscles. La capsule est doublée en face interne par une membrane synoviale qui délimite ainsi la cavité articulaire contenant le liquide synovial.

Une illustration de celle-ci est présentée dans la *Figure 1* ci-dessous.

Figure 1

STRUCTURE SCHEMATIQUE D'UNE DIARTHROSE

D'après FAYOLLE P. (1985) et MOISSONNIER (2004)



1. Les extrémités osseuses

Les extrémités osseuses de l'os ou épiphyses sont formées d'os spongieux condensé au niveau de l'os sous-chondral qui les sépare du cartilage articulaire. Cette plaque osseuse sous-chondrale assure le soutien de la formation articulaire. Une zone de cartilage calcifié effectue la transition entre l'os spongieux et le cartilage articulaire hyalin [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996), MOISSONNIER P. (2004), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Son irrigation et sa composition cellulaire influencent l'activité métabolique des chondrocytes et leur nutrition [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

2. Le cartilage articulaire

Le cartilage articulaire assure l'amortissement des contraintes mécaniques dues à la locomotion. Cette fonction est permise par les propriétés du cartilage articulaire qui est un cartilage hyalin, tissu doué d'élasticité et de résistance à la pression [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Le cartilage articulaire est composé de chondrocytes qui élaborent la substance fondamentale intercellulaire et les fibres de collagène. La matrice cartilagineuse est un réseau de fibres de collagène et de fibres élastiques qui emprisonne des agrégats de protéoglycanes, [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Le reste de la matrice cartilagineuse est composé d'électrolytes et d'eau [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)].

Les fibres confèrent au cartilage sa résistance à l'étirement [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. Les fibres de collagène sont essentiellement de type II. Les protéoglycanes, macromolécules de poids moléculaire élevé, sont composés de protéines axiales associées à des glycosaminoglycanes (GAG : sulfates de chondroïtine ou de kératane). Elles sont amarrées à des chaînes d'acide hyaluronique, comme le montre la *Figure 2*. Les agrégats de protéoglycanes sont hydrophiles : les GAG sulfatés fixent un grand nombre de molécules d'eau qui remplissent les interstices de la matrice cartilagineuse. L'expansion des protéoglycanes est limitée par le réseau de collagène et confère ainsi au cartilage articulaire une tension interne et une résistance à la compression [MOISSONNIER P. (2004)].

Cette structure fibrillaire à travers laquelle diffuse un gel de substance fondamentale assure l'amortissement et la répartition des pressions exercées sur le cartilage articulaire : lors de l'appui, ce gel subit des variations de volume grâce aux mouvements d'eau et les fibres ont la capacité de se déformer et reprendre leur forme initiale par élasticité. Ces mouvements d'eau permettent aussi la nutrition du cartilage articulaire par imbibition à partir du liquide synovial.

Ainsi un cartilage articulaire mature de bonne qualité contient 80% d'eau [MOISSONNIER P. (2004)] et sa matière sèche se répartit en 50% de collagène, 35% de protéoglycanes, 10% de glycoprotéines (notamment protéinases et leurs inhibiteurs, facteurs de croissance, lysozymes, fibronectine, chondronectine), 3% de minéraux et 1% de lipides. Il contient également en volume 1 à 12% de chondrocytes [MCILWRAITH C.W. *et al.* (1996)].

Figure 2

COMPOSITION DE LA MATRICE CARTILAGINEUSE ARTICULAIRE

D'après CARON J.P. et al. (1996)

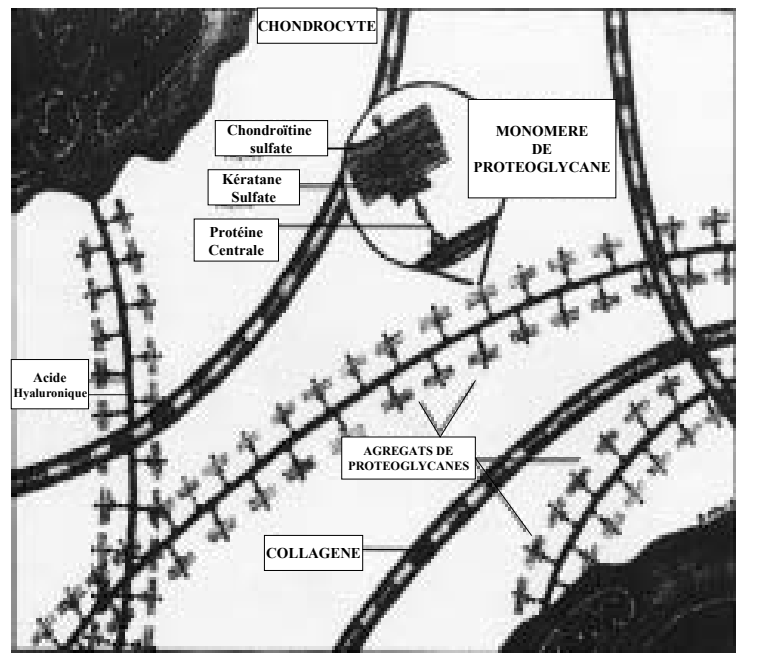


Figure montrant les composantes principales de la matrice cartilagineuse. Un réseau complexe de fibres de collagène est entouré par des protéoglycane de poids moléculaire élevé en forte concentration. Les monomères de protéoglycane sont constitués d'une protéine centrale à laquelle se rattachent de multiples chaînes de glycosaminoglycane, chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate. Nombre de ces monomères forment des agrégats en se liant aux molécules d'acide hyaluronique. La fonction normale du cartilage dépend du maintien de l'équilibre de leur dégradation et de leur synthèse.

La synthèse et l'incorporation de nouvelles molécules dans la matrice cartilagineuse ainsi que sa dégradation concomitante est un phénomène homéostatique normal. Le turnover des composants de la matrice permet à ce tissu conjonctif spécialisé de s'adapter aux contraintes mécaniques variables que supportent les articulations du cheval pendant sa croissance ou lors d'activités physiques changeantes [MOISSONNIER P. (2004)].

3. La capsule articulaire

Elle est de nature conjonctive et provient souvent de l'épaississement de fascias en regard de l'articulation. La couche externe fibreuse fournit la stabilité et la flexion à l'articulation ; la couche moyenne contient les éléments vasculo-nerveux et la couche interne constitue la membrane synoviale [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), LORRAIN P. (1992), MOISSONNIER P. (2004)].

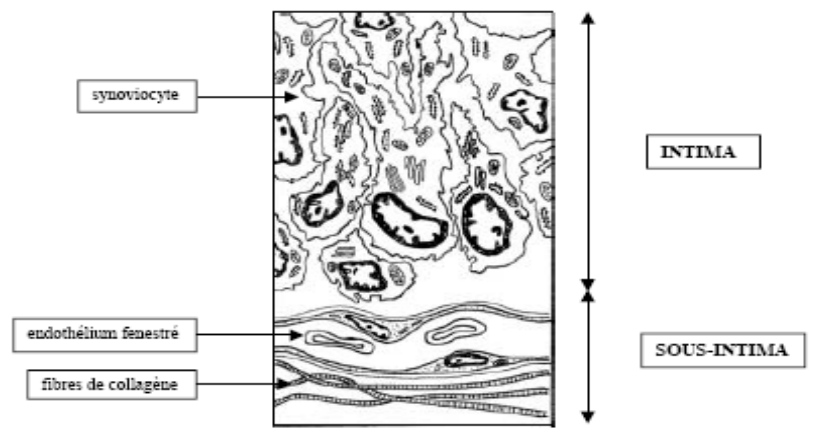
4. La membrane synoviale

Ce tissu conjonctif lâche, différencié, tapisse la cavité articulaire excepté le cartilage articulaire et les ménisques et tient un rôle fondamental dans la physiologie articulaire [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), McILWRAITH C.W. *et al.* (1996)]. La membrane synoviale élabore le liquide synovial par sécrétion et filtration ; elle se régénère rapidement (35 jours). Ses capacités phagocytaires assurent le maintien de la qualité du liquide synovial. Elle assure par ailleurs la sensibilité de l'articulation, le cartilage articulaire n'étant pas innervé [McILWRAITH C.W. *et al.* (1996)]. Sa structure est présentée dans la Figure 3 ci-dessous.

Figure 3

STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA SYNOVIALE

D'après LORRAIN P. (1992)



Ces différentes fonctions de la membrane synoviale sont permises par une structure en deux couches. La couche limitant la cavité articulaire ou intima est constituée de 1 à 3 assises de synoviocytes de types A, B ou C : les synoviocytes A sont des macrophages tandis que les B ont une activité de synthèse conduisant à l'élaboration du liquide synovial [MOISSONNIER P. (2004), GOODRICH L. et NIXON A. (2006)], et de médiateurs de faibles poids moléculaires : IL-1, prostaglandines et protéases [GOODRICH L. et NIXON A. (2006)]. La couche au contact de la capsule ou couche sous-intima est un tissu conjonctif composé de fibroblastes, d'histiocytes, de mastocytes et de fibres de collagène. Cette couche est vascularisée par des capillaires fenestrés, doublée d'un réseau lymphatique et est richement innervée [LORRAIN P. (1992)] Elle permet les échanges entre le milieu intra-articulaire et la grande circulation [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), MOISSONNIER P. (2004)].

5. Le liquide synovial

Le liquide synovial est le résultat de phénomènes de filtration sélective et de résorption par la membrane synoviale. On parle alors de dialysât modifié, proche du plasma, mais moins riche en protéines et contenant très peu de cellules (notamment : absence de globules rouges) [LORRAIN P. (1992), MOISSONNIER P. (2004)]. Il ne contient pas de fibrinogène ce qui explique qu'il ne coagule pas (voir *Tableau 1*).

Les synoviocytes B et les fibroblastes élaborent l'acide hyaluronique qui s'associe avec des protéines pour former un complexe de haut poids moléculaire : la mucine. Celle-ci confère une action lubrifiante au liquide synovial et est responsable d'une pression oncotique élevée. La mucine a une forte affinité pour les cations, notamment le calcium et se présente dans la synovie sous sa forme anionique, le hyaluronate [LORRAIN P. (1992)]. Le liquide synovial est résorbé par les capillaires et le réseau lymphatique.

Tableau 1

CARACTERISTIQUES DU LIQUIDE SYNOVIAL NORMAL

D'après LORRAIN P. (1992) et McILWRAITH C.W. et al. (1996)

CARACTERES PHYSIQUES	
Clair, jaune paille, transparent, visqueux et thixotrope.	
COMPOSITION CHIMIQUE	
Acide hyaluronique	1-1,5 g/l
Protéines totales	<10 g/l
Phosphatases alcalines	<90 UI/l
LDH	<100 UI/l
ASAT	<250 UI/l
Glucose	0,3-0,7 g/l
CYTOLOGIE	
Leucocytes	<200 cellules/ μ l
Lymphocytes	30-60%
Neutrophiles	<10%
Eosinophiles	<1%
Basophiles	absents

Le liquide synovial a donc deux fonctions principales : la nutrition du cartilage articulaire et la lubrification des structures articulaires [LORRAIN P. (1992)].

Il prolonge le rôle du sang au niveau de l'articulation. Il véhicule l'oxygène et les substrats nécessaires au métabolisme du cartilage articulaire. Un transport spécifique existe pour le glucose [LORRAIN P. (1992)].

B. MECANISMES PATHOLOGIQUES DE LA DEGRADATION DU CARTILAGE ARTICULAIRE LORS D'ARTHROPATHIE.

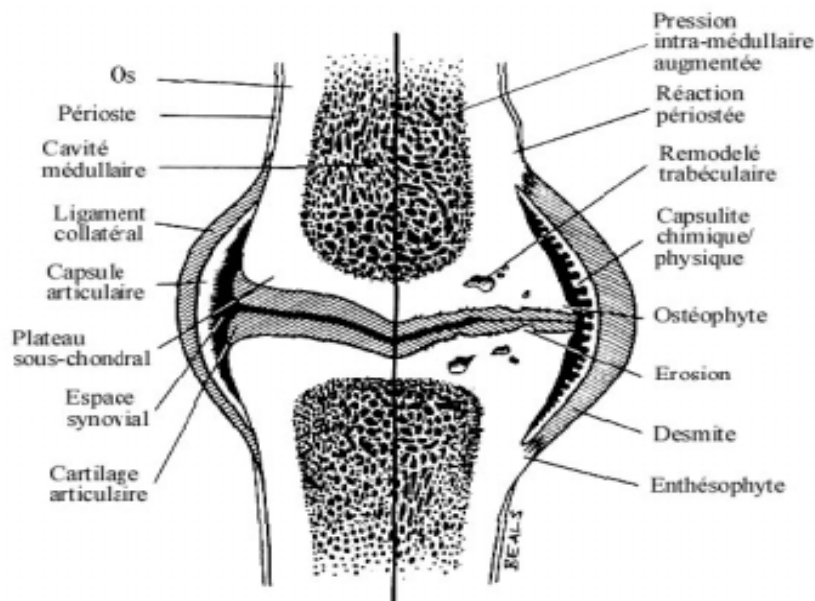
La réaction patho-physiologique d'une articulation présente quelques particularités notamment dues à la nature du cartilage non innervé et non vascularisé : il ne peut donc pas présenter de réactions inflammatoires mais dépend pour sa survie du liquide synovial et donc de la réaction inflammatoire de l'articulation [MOISSONNIER P. (2004)].

1. Généralités

Lors d'arthrose, l'élément principal de la maladie est le catabolisme de la matrice cartilagineuse qui est supérieur à la capacité de synthèse et de renouvellement des chondrocytes [CARON J.P. *et al.* (1996)]. Radiologiquement, cela se traduit par un pincement de l'interligne articulaire et la présence possible d'ostéophytes [MOISSONNIER P. (2004)] : il est important de remarquer que la présence ou l'absence des signes radiologiques n'est pas corrélée au stade de la maladie. La *Figure 4* ci-dessous illustre ces notions.

Figure 4

COMPARAISON DE L'ANATOMIE ARTICULAIRE NORMALE ET DES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DUES A L'ARTHROSE
D'après McILWRAITH C.W. *et al.*(1996)



Les maladies articulaires dégénératives sont caractérisées par une perte de cartilage articulaire, une cicatrisation médiocre du cartilage et des modifications de l'os sous-chondral [GIBSON K.T., *et al.* (1996), PELLETIER *et al.* (1997)], ainsi qu'une synovite [MOISSONNIER P. (2004), PELLETIER *et al.* (1997)]. Cliniquement, l'arthrose est une affection douloureuse et déformante qui limite les mouvements articulaires et conduit à terme à l'ankylose de l'articulation.

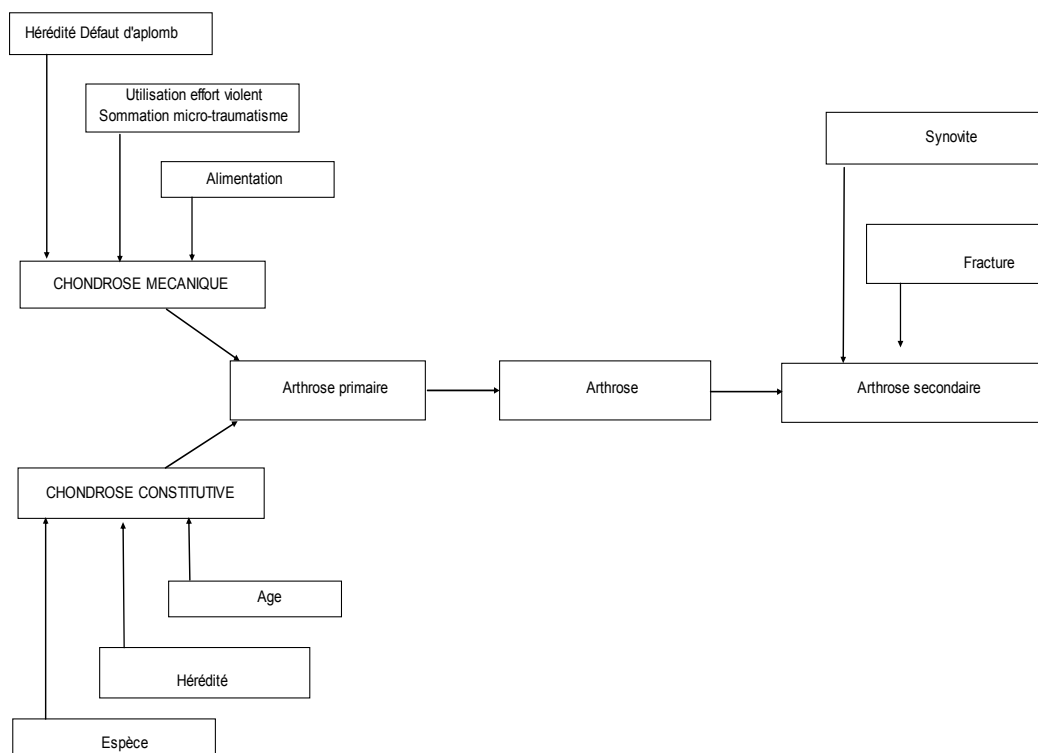
2. Etiologie

Classiquement, les arthroses primaires sont distinguées des arthroses secondaires qui font suite à une affection articulaire autre. Au sein des arthroses primaires certains auteurs distinguent les chondroses mécaniques, lorsque les contraintes mécaniques sont anormales sur un cartilage primitivement normal, et les chondroses structurales ou constitutives lorsque le cartilage est primitivement anormal [MOISSONNIER P. (2004)]. La Figure 5 ci-dessous illustre ces différentes étiologies possibles.

Figure 5

ETIOLOGIES POSSIBLES LORS D'ARTHROSE

D'après MOISSONNIER (2004), RIGGS C. M. (2006)



3. Physiopathologie

L'arthrose est un phénomène complexe qui comprend deux phases : une atteinte dégénérative du cartilage c'est-à-dire une chondrose [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), MOISSONNIER P. (2004), PELLETIER *et al.* (1997)] et une réaction inflammatoire de la membrane synoviale, une synovite. La cause primaire de destruction du cartilage peut être traumatique : un choc ou une mise en charge trop importante de l'articulation peuvent causer une rupture de la trame de collagène du cartilage. La réparation de celui-ci est ensuite inadéquate comme cela va être expliqué par la suite. Ne sera cependant évoqué ici que le principe général de développement de l'arthrose dégénérative [RIGGS C. M. (2006)]. Dans ce cas, la destruction du cartilage a comme cause essentielle la destruction enzymatique de la matrice cartilagineuse primitivement ou secondairement à la mort des chondrocytes [MOISSONNIER P. (2004)].

Cette destruction est contrôlée par plusieurs médiateurs. Le principal médiateur impliqué dans les processus de dégradation est une cytokine, l'interleukine-1. C'est une glycoprotéine sécrétée par les macrophages [RANG H.P. et DALE M.M. (1987), PELLETIER *et al.* (1997), CARON JP. *et al.* (1996 b)]. L'interleukine-1, *in vitro* sur le chondrocyte normal, provoque l'activation d'agents de la dégradation du cartilage, notamment la prostaglandine E₂ (PGE₂) [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), PLATT D. et BAYLISS M.T. (1995), PLATT D. *et al.* (1998), PELLETIER *et al.* (1997)] et les métalloprotéases [PLATT D. et BAYLISS M.T. (1995), PLATT D. *et al.* (1998), RIGGS C. M. (2006)]. Il a été montré par GIBSON K.T. *et al.* [GIBSON K.T., *et al.* (1996)] que la PGE₂ est détectée en plus grande quantité dans le liquide synovial d'articulations carpiennes atteintes de maladie articulaire dégénérative que dans le liquide synovial d'articulations carpiennes normales. Le facteur α de nécrose tissulaire (TNF α) semble avoir le même effet que l'IL1.

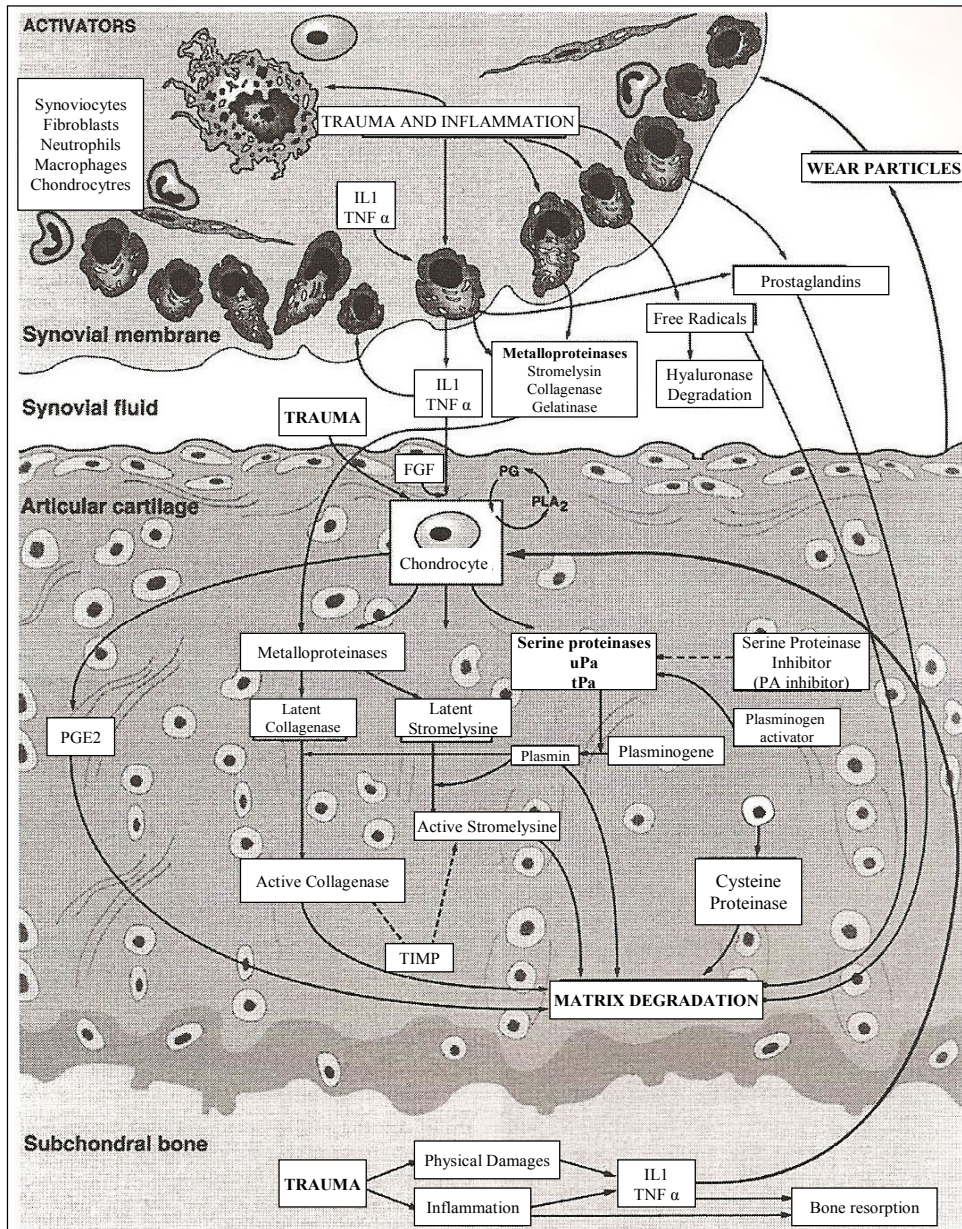
L'IL1 aurait aussi la propriété d'inhiber la synthèse de collagène de type II, et d'augmenter celle du collagène de type I [CARON JP. *et al.* (1996 b)]. D'autre part, il semble que dans le cas d'une articulation souffrant d'arthropathie, le nombre de récepteurs membranaires à l'IL1 augmente tandis que la quantité d'inhibiteur endogène de l'IL1, l'IL-1Ra, diminue [PELLETIER *et al.* (1997)]. Les actions de l'IL1 sont donc renforcées tant dans l'inhibition des activités de synthèse que dans la stimulation des activités lytiques. [CARON JP. *et al.* (1996 b)]

La *Figure 6* dresse un bilan des activités enzymatiques qui ont lieu au sein de l'articulation malade.

Figure 6

FACTEURS IMPLIQUES DANS LA DEGRADATION ENZYMATIQUE DE LA MATRICE CARTILAGINEUSE

D'après GOODRICH LR. et NIXON AJ. (2006), depuis McILWRAITH et al.(1996)



Remarque : la *Figure 6* présente les facteurs impliqués dans la dégradation du cartilage : IL1=interleukine 1, TNF- α =Tumor necrosis Factor α , FGF=fibroblast growth factor, PG=prostaglandin, PLA₂=phospholipase A₂, uPA=urokinase plasminogène activator, tPA=tissue palminogen activator, PA=plasminogen activator, PGE₂=prostaglandin E₂, TIMP=tissue inhibitor of metalloproteinase.

Pour une grande part, les chondrocytes sont responsables de la dégradation matricielle. Ils libèrent les enzymes protéolytiques : les métalloprotéases (MMP) de la matrice [McILWRAITH C.W. *et al.* (1996), CARON JP. *et al.* (1996 c)]. Les plus fréquentes sont les stromélysines (MMP-3 et MMP-10) [CARON JP. *et al.* (1996 a), CARON JP. *et al.* (1996 c)], les collagénases (MMP-1, MMP-8 et MMP-13) [CARON JP. *et al.* (1996 a), CARON JP. *et al.* (1996 b), CARON JP. *et al.* (1996 c)] et les gélatinases (MMP-2 et MMP-9) [CARON JP. *et al.* (1996 a), MEIJER H. *et al.* (2003), CARON JP. *et al.* (1996 c)]. Elles sont en effet capables de digérer la plupart des composants de la matrice cartilagineuse [CARON JP. *et al.* (1996 a)]. Ces enzymes sont présentes en grande quantité dans le cartilage arthrosique [CARON JP. *et al.* (1996 a)]. Les métalloprotéases sont inhibées par deux inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases (TIMP-1 et TIMP-2) ; ce sont les inhibiteurs les plus importants présents dans le cartilage articulaire.

Il existe d'autres médiateurs de cette dégradation. L'histamine, la sérotonine, les radicaux libres oxygénés peuvent y jouer un rôle [CARON JP. *et al.* (1996 b)].

Ces dégradations enzymatiques ont pour conséquences la formation d'un collagène anormal (type II normal, types IX et X anormaux), la diminution de la quantité de GAG, une augmentation de la quantité en eau, mais parallèlement une disparation du gel. Le cartilage perd ainsi ses facultés d'amortissements des contraintes mécaniques : des fissures, décollements ou fragmentations peuvent apparaître [McILWRAITH C.W. *et al.* (1996)]. D'autre part, ces modifications sont des facteurs pro-inflammatoires pour la membrane synoviale entraînant une synovite : elle est elle-même responsable d'un milieu non viable pour les chondrocytes ce qui crée un cercle vicieux [GOODRICH L. et NIXON A. (2006), MOISSONNIER P. (2004)], représentés dans la *Figure 7*.

Une augmentation du flux sanguin, de la perméabilité de l'endothélium et l'intima de la membrane synoviale sont les conséquences directes de l'inflammation. De plus, la réduction de mobilité due à la douleur entraîne une entrée de fluide vers la cavité articulaire, augmentant ainsi la pression intra-articulaire [RIGGS C. M. (2006)]. Lorsque cette pression est trop importante, elle réduit l'irrigation des structures articulaires par compression des vaisseaux et diminue le contact entre la membrane synoviale et le cartilage lésé, diminuant ainsi ses possibilités de nutrition de ce cartilage, donc sa réparation.

Figure 7

LIENS DE CAUSE A EFFET DANS LE PROCESUS PATHOLOGIQUE DE L'ARTHROSE

D'après GOODRICH LR. et NIXON AJ. (2006)

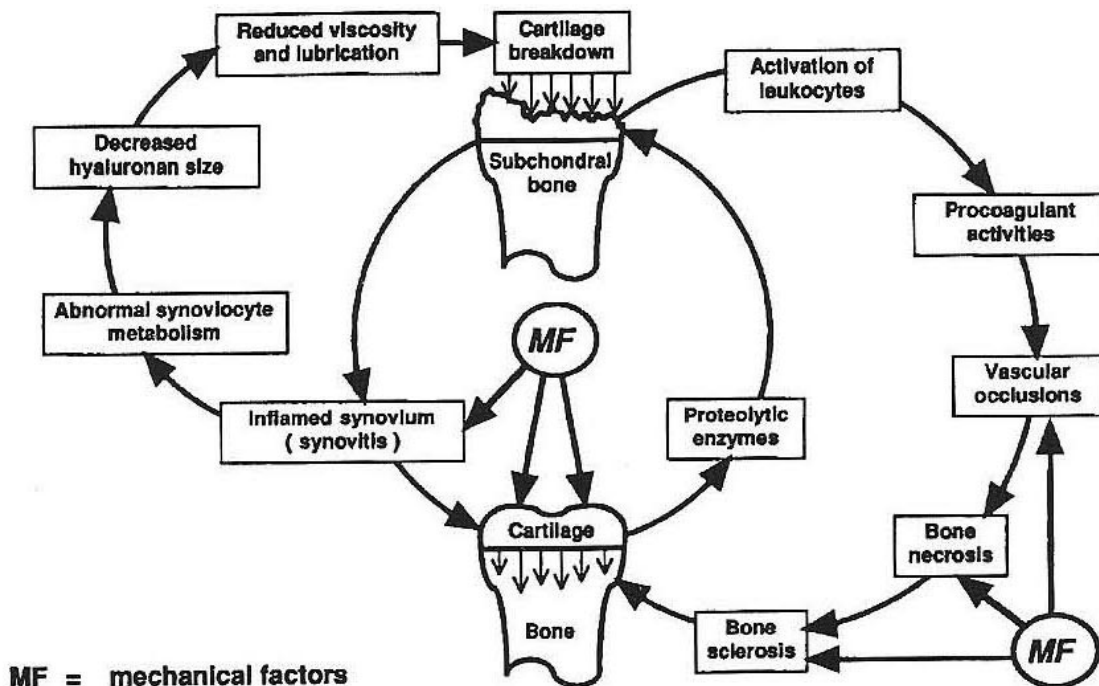


Diagramme présentant les changements pathologiques susceptibles de se produire dans les différents tissus d'une structure articulaire, ainsi que les conséquences que cela peut entraîner sur les autres mécanismes. Chacun de ces éléments peut être à l'origine d'une perte de fonction de l'articulation ; une ostéoarthrite peut entraîner l'apparition de plusieurs de ces éléments.

L'objectif de la recherche actuelle sur l'IRAP, traitement à base d'inhibiteurs du récepteur à l'IL-1, est donc de déterminer si le produit peut intervenir favorablement ou non dans ces processus de dégradation de la matrice cartilagineuse.

4. Symptomatologie

Les troubles fonctionnels se manifestent la plupart du temps par une boiterie. La douleur est généralement plus prononcée à froid qu'à chaud et rétrocede après un exercice modéré. Le plus souvent, surtout en début d'évolution, cette douleur n'est pas permanente et survient par crises [MOISSONNIER P. (2004)].

Les signes locaux observables sont une distension des récessus synoviaux à l'origine de molettes au niveau du boulet ou de vessigon au niveau du jarret, ainsi qu'une capsulite associée, visible grâce à l'échographie notamment [RIGGS C. M. (2006)]. Les articulations très mobiles sont préférentiellement touchées : articulations interphalangiennes, métacarpo-phalangienne, métatarso-phalangienne et carpe.



MCours.com