

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université BLIDA 1

Faculté des Science de la Nature et de la vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'étude en vue l'obtention du diplôme de
Master Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

Validation d'un modèle expérimental « lapin » dans la prise en
charge et la décision thérapeutique des synovites chroniques
hémophilique

Présenté par :

M^{ll}.BIAGHDJI SOUMEYA et **M^{lle} IKHLEF MARIA**

Soutenu le 10.09.2020

Devant le jury composé de :

M^mZEROUTI K.	Maitre Assistante A	UB1	Présidente
M^mRAHIM.	Maitre de conférences B	UB1	Examinatrice
M^r BOUKARA.	Professeur	CHU .Frantz Fanon	Encadreur
M^mBENAZOUZ.	Maitre Assistante A	UB1	co-Encadreure

Promotion: 2019-2020

INTRODUCTION

L'arthropathie hémophilique constitue la première cause de morbidité chez les patients hémophiles sévères (**Knobe et Berntorp, 2011**). Elle résulte de la répétition d'un certain nombre d'hémarthroses touchant une articulation dite « cible » (**Valentino, 2010**). Elle survient dans de plus de 45% des cas sur des articulations du genou. La présence de l'AH est marquée par une hypertrophie synoviale, par des dépôts synoviaux d'hémosidérine, une destruction cartilagineuse et une modification de l'os adjacent.

La pathogenèse de l'AH est encore mal comprise à l'échelle moléculaire, mais elle est probablement multifactoriels. Ils font intervenir des éléments de nature inflammatoire (**Acharya, 2008**). Le principal facteur qui déclenche l'AH est l'accumulation du sang et de ses métabolites dans l'articulation.

Le fer exerce un rôle crucial dans la physiopathologie de l'arthropathie hémophilique, entraînant au fil du temps et après un long processus, une synovite et par conséquent une destruction du cartilage hyalin (**Roosendaal et Lafeber, 2006**). Lors d'une hémarthrose, les dépôts synoviaux d'hémosidérine entraînent la libération de médiateurs locaux de l'inflammation. Une hyperplasie villositaire de la synoviale, une infiltration par des cellules inflammatoires et une augmentation de l'activité fibroblastique sont les substrats de cette synovite (**Hakobyan et al., 2008**). Cette synovite participe à la destruction du cartilage mais elle n'est aussi importante que la polyarthrite rhumatoïde (**Roosendaal et al., 2008**). Seulement quand les hémarthroses sont à répétition on assiste à une synovite chronique (**Boukara, 2019**).

Les méthodes de traitement des hémophilies impliquent principalement l'utilisation de facteur prophylactique, et dans les cas avancés l'utilisation de procédures orthopédiques spécialisées. L'utilisation de facteur prophylactique est associée au risque de développement d'inhibiteurs qui entrave considérablement la prophylaxie des lésions articulaires. (**Négrier et al., 2008**). Donc, il est important de chercher des nouvelles thérapies qui vont prévenir le développement de l'AH.

Devant une arthropathie hémophilique installée, la prophylaxie à elle seule ne peut pas régler complètement le problème de conséquence d'hémarthroses. Non traités engendrent

des séquelles orthopédiques lourdes et parfois un handicap scolaire et moteur de déambulation.

Pour cela, nous nous sommes posé la question suivante serait-il-intéressant de neutraliser cette synovite qui est à l'origine de tout le problème de destruction articulaire par des corticoïdes à longue durée dans l'arthropathie hémophilique débutante.

Dans le but de répondre à notre problématique nous avons tracés les objectifs suivants :

A travers un modèle expérimental animal nous induisons une arthropathie hémophilique débutante par des hémarthroses à répétition. Pour cela, nous allons procéder à comparer deux types de molécules, un à action rapide et l'autre à action longue.

- Prouver l'efficacité d'un corticostéroïde à longue durée sur les synovites chroniques hémophilique.
- Mise en évidence du phénomène inflammatoire dans la synoviale
- Analyse des paramètres biologiques
- Etude radiologique (échographie)
- Etude anatomopathologique

I. Arthropathie hémophilique

I.1.Définition

L'arthropathie hémophile (AH) est un syndrome lié à une maladie articulaire induite par le sang au cours de l'hémophilie (**Wojdasiewicz et al., 2018**), il s'agit d'une conséquence des épisodes d'hémarthroses à répétitions au niveau des articulations, ils ciblent principalement les genoux, chevilles et coudes mais peuvent également toucher d'autres articulations comme l'épaule, la hanche ou les mains (**Frenzel, 2015**). L'AH est une complication d'hémophilie survenant principalement dans des types avec saignements intra-articulaires spontanés récurrents (**Mortazavi et al., 2016**).

L'hémophilie est une pathologie hémorragique congénitale due à un déficit partiel ou complet en facteur de coagulation FVIII (HA) ou FIX (HB). Ces pathologies sont causées par des anomalies génétiques touchant les gènes codant le FVIII (F8) ou le FIX (F9), tous deux localisés sur le chromosome X. Leur transmission se fait sur le mode récessif lié à l'X (**Jourdy, 2018**), ce qui explique que, si les femmes sont conductrices de la pathologie, seuls les hommes en sont atteints (**Predine-hug, 2011**). Il existe deux formes d'Hémophilie: l'Hémophilie «A» caractérisée par un déficit en facteur VIII et elle représente 85 % des cas. L'Hémophile «B» définie par un déficit en facteur IX, qui est cinq fois moins fréquente (Hémophilie B, 15 % des cas (**Narindra et al., 2014**)).



Figure 1 . Hémarthrose du genou gauche chez un enfant hémophile de 6 ans (Benajiba et al.,2014)

I.2. Anatomophysiologie des articulations synoviales

L'articulation synoviale est le type d'articulation le plus connu, elle appartient au groupe d'articulations qui doivent supporter une grande quantité de mouvement. Dans ces articulations, les surfaces osseuses sont recouvertes de cartilage articulaire et sont reliées par des ligaments. L'articulation peut être divisée par un disque articulaire ou ménisque, qui est continu à la périphérie de la capsule fibreuse tandis que ses surfaces libres sont couvertes par la membrane synoviale. Les articulations synoviales facilitent le mouvement en mettant en contact les os articulés (Agapidou et al., 2016).

Elle est composée essentiellement d'une cavité synoviale : c'est l'espace entre les os, cette dernière est remplie de liquide synovial(LS). On trouve aussi une capsule articulaire, qui entoure l'articulation et unit les os articulés (Figure 2).

Ainsi, une capsule articulaire se compose également de deux couches: la membrane fibreuse externe, qui peut contenir un ligament, et la membrane synoviale interne qui sécrète le liquide synovial lubrifiant. Enfin, des os de l'articulation synoviale sont recouverts d'une couche de cartilage qui fonctionne pour absorber la tension et réduire les frottements pendant le mouvement (Corneci, 2012). Le réseau sanguin environnant fournit l'apport nutritionnel nécessaire (Agapidou et al., 2016).

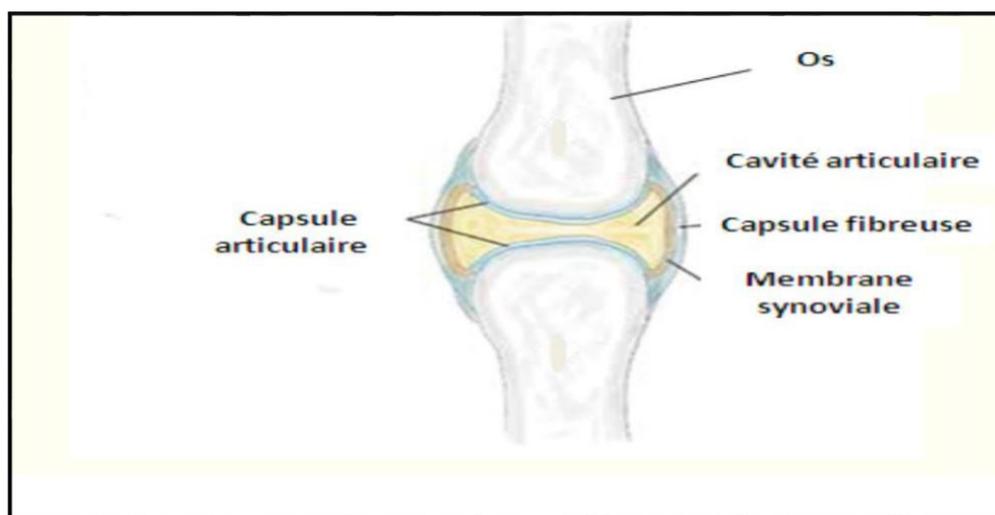


Figure 2. Schéma d'un espace synovial (Agapidou et al., 2016)

Les articulations synoviales comprennent essentiellement deux types cellulaires y jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie articulaire : les synoviocytes et les chondrocytes.

Le cartilage est constitué d'un seul type de cellules, les chondrocytes, qui sont enfermés dans une matrice dite « extracellulaire » (Chevalier et Richette, 2005) composée d'eau, de fibres de collagène et de protéoglycanes .

La membrane synoviale est un composant important et très spécifique des articulations synoviales (Pap et al., 2020) . Se compose principalement de deux population de cellules, appelées synoviocytes de types A et de type B (Asif et al., 2017) . Les synoviocytes types A (MLS) sont des cellules de la lignée monocyte /macrophage, tandis que les synoviocytes de type B sont d'origine mésenchymateuse et sont appelés synoviocytes de type fibroblaste (FLS) (Asif et al., 2017). Les synoviocytes de type fibroblaste sont plus abondants que MLS et constituent la composante cellulaire centrale de l'intima (Figure3) (Tu et al., 2018) .

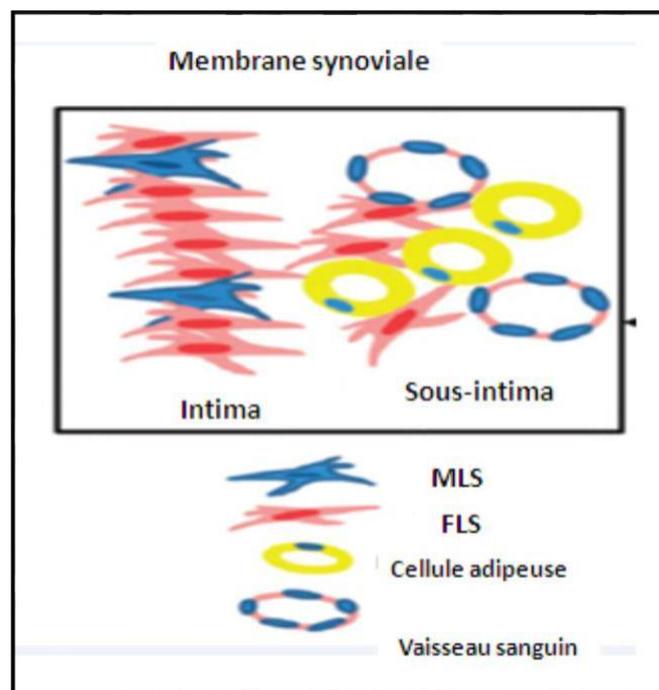


Figure 3. Types de cellules au niveau de la membrane synoviale (El-Jawhari et al.,2014)

La membrane synoviale est séparée de la capsule articulaire par une couche de tissu cellulaire qui contient les vaisseaux sanguins et les nerfs qui assurent la nutrition et l'innervation au niveau articulaire. La membrane synoviale a aussi un rôle dans la défense et la réponse immunitaire intra-articulaire (Corneci, 2012).

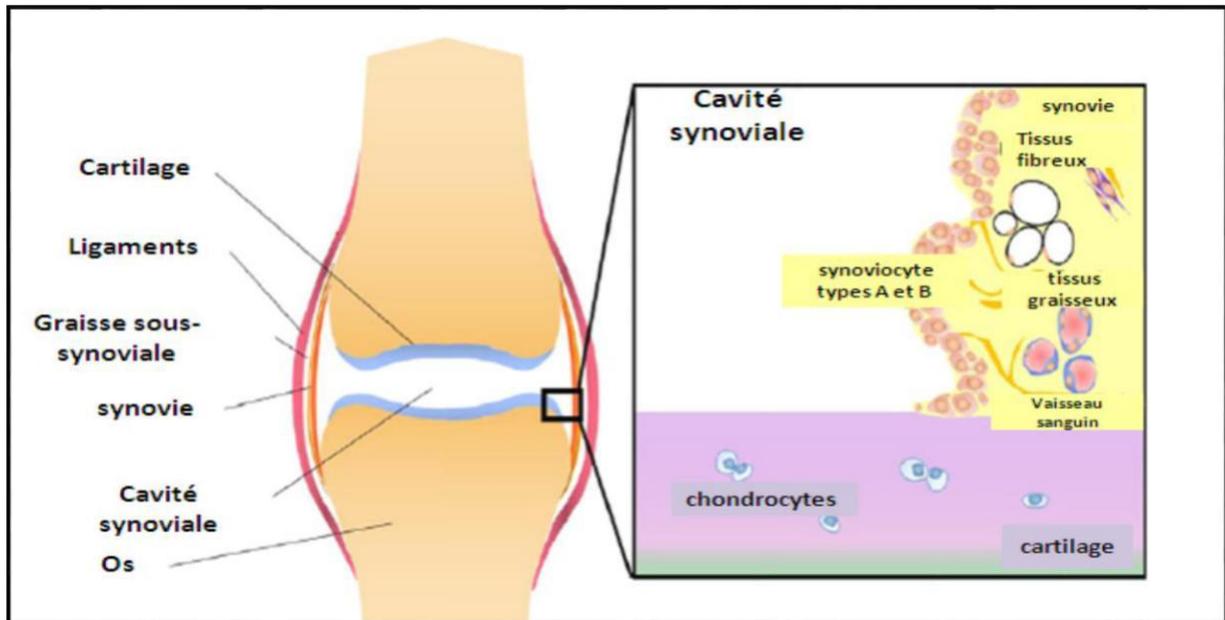


Figure 4. Schéma représente la composition cavité synoviale (van Vulpen et al., 2017)

Les MLS sont les cellules synoviales de types macrophage, elles expriment des marqueurs d'origine hématopoïétique les plus compatibles avec la lignée monocyte-macrophage et sont dérivé de la moelle osseuse. Ils migrent vers la synoviale et deviennent des cellules résidentes, bien qu'il ne soit pas certain que la différenciation se produise avant l'arrivée. Leur phénotype est similaire à celui d'autres populations de macrophages résidant dans les tissus, y compris CD68, CD14, CD163, les antigènes d'histocompatibilité majeurs de classe II (Bartok et Firestein, 2010). Par contre aux synoviocytes de type B ou FLS, sont des cellules mésenchymateuses qui affichent de nombreuses caractéristiques des fibroblastes, y compris l'expression des collagènes de type IV et V, la vimentine et le CD90. (Bartok et Firestein, 2010). Les FLS sécrètent le liquide synovial qui délimite la cavité articulaire.

Le liquide synovial (*synovia*) est un liquide jaune très pâle, visqueux et filant (Noble et al., 2010) qui nourrit les structures articulaires (Corneci, 2012). Au niveau de l'articulation

synoviale, le liquide synoviale : facilite le glissement des zones en contact, régule la pression de contact et la température locale, lubrifie et nourrit le cartilage articulaire (qui est une structure non vasculaire), évitant ainsi la dégradation du cartilage et donc l'évolution des pathologies articulaires (**Corneci, 2012**) .

I.3. Epidémiologie de l'hémophilie

Dans le monde

Selon le suivi des « Centers for Disease Control » (CDC) et de la fédération mondiale de l'Hémophilie (FMH), la prévalence de l'Hémophilie « A » est d'environ 1 sur 5000 naissances masculines et 1 sur 30000 naissances de garçons pour l'Hémophilie « B » , répartis de façon similaire dans le monde (**Wojdasiewicz et al., 2018**) .

En Algérie:

Le nombre des personnes souffrant d'hémophilie est en augmentation en Algérie, il a été environ de 543 patients en 1963, alors qu'il a dépassé de loin le triple de ce nombre en 2012, pour atteindre 1843 diagnostiquées et près de 3000 en théorie (**Salhi, 2017**) .

La wilaya d'Alger à elle seule compte pas moins de 251 malades, suivie de Constantine avec 100 cas et de Tébessa avec 46 cas, tandis que dans les wilayas de Tamanrasset, Tindouf et Illizi, aucun cas n'a été recensé, peut-être à cause de l'absence de moyens et de travail d'étude pour dépister ces patients (**Salhi, 2017**) .

I.4. Physiopathologie

L'hémophilie est un trouble de la coagulation sanguine récessif lié au sexe caractérisé par un déficit en facteur VIII (hémophilie A ou hémophilie classique) ou une carence de facteur IX (hémophilie B) (**Walsh et al., 2018**) .

La gravité d'hémophilie est fortement corrélée à la sévérité de déficit en facteur anti-hémophilique. Les épisodes hémorragiques sont préférentiellement articulaires et musculaires. La répétition des saignements sur la même articulation dans la forme sévère d'hémophilie,

elle a le risque de développer une arthropathie chronique (arthropathie hémophilique) (HAS, 2019) .

Les patients hémophiles peuvent présenter des saignements au niveau des articulations, ces saignements se produisent principalement dans les grosses articulations. La succession d'hémarthroses entraîne une arthropathie irréversible nommée arthropathie hémophilique (AH) alors caractérisée par une destruction complète et progressive de l'articulation avec douleur permanente, troubles musculo-squelettiques et une mauvaise qualité de vie (Mignot et al., 2018) .

Les mécanismes impliqués dans le développement de l'Arthropathie hémophilique sont encore imparfaitement connus mais ils sont probablement multifactoriels (Cocknpot et al ,2013) .Ils impliquent principalement une dégradation du cartilage et une inflammation de la membrane synoviale en raison des effets nocifs liés aux épanchements sanguins (Lobet et al., 2014) .

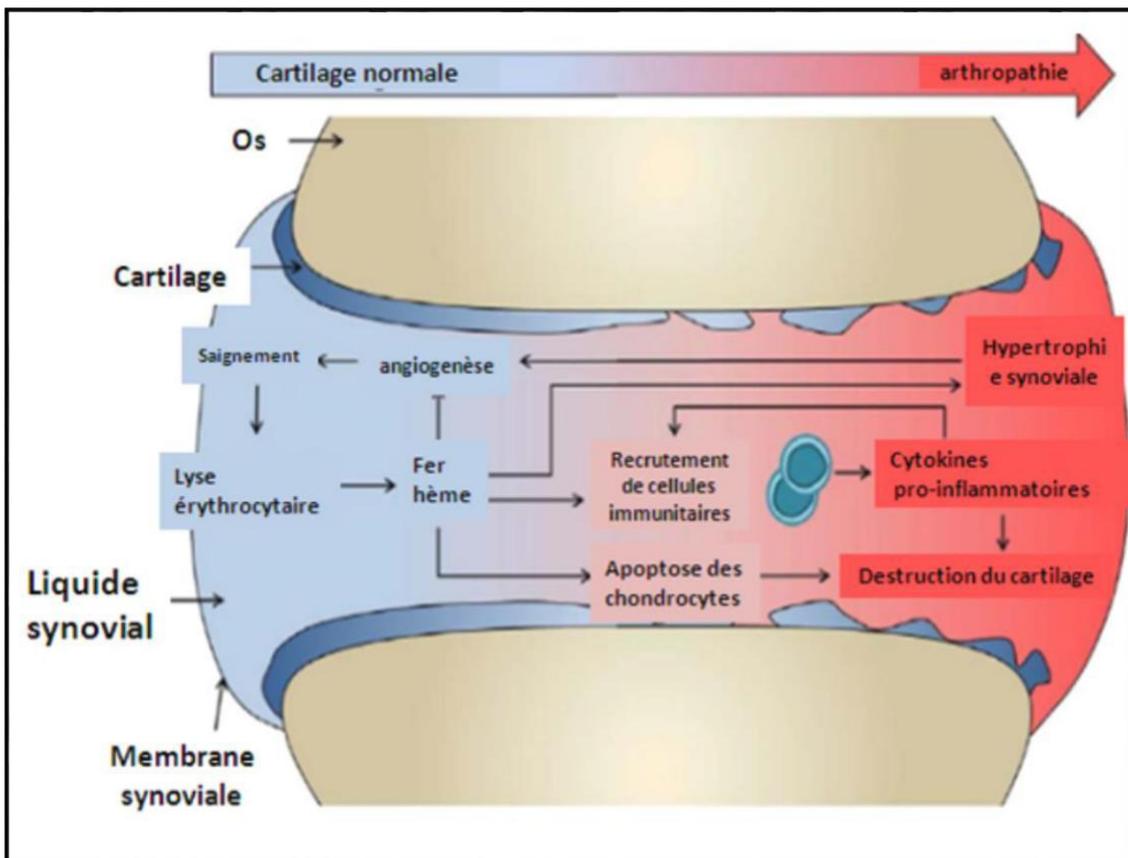


Figure 5. Physiopathologie de l'AH (Peyron, 2015)

La physiopathologie de l'Arthropathie hémophilique partage certaines caractéristiques cliniques et biologiques avec les deux maladies articulaires que sont la polyarthrite rhumatoïde (PR) et l'arthrose (OA) (Wyseure et al., 2016; Melchiorre et al., 2017).

- **Rôle du fer dans la pathogénèse articulaire**

Le principal facteur déclenchant l'AH est la présence de sang et de ses métabolites dans les articulations. Le sang contient de nombreuses cellules du système immunitaire, telles que les granulocytes, les monocytes et les lymphocytes, il faut souligner que ces éléments restent actifs après extravasation dans le processus de sécrétion des médiateurs inflammatoires (Wojdasiewicz et al., 2018) .

Le fer, dérivé des érythrocytes, s'accumule sous forme de dépôts d'hémosidérine dans la membrane synoviale (Pulles et al., 2017), en donnant une coloration anormale à la membrane synoviale (Toanen, 2016) (Figure 6) .

La présence d'hémosidérine induit un état inflammatoire, une augmentation du stress oxydatif, une induction des facteurs de transcription et des médiateurs de l'angiogenèse, conduisant ainsi à une hypertrophie synoviale. Ces preuves suggèrent clairement que le tissu synovial joue un rôle central dans la pathogénèse des lésions articulaires induites par le sang par le moyen d'un système auto-catalytique, en commençant par le niveau synovial du cartilage et des structures osseuses (Manon-Jensen et al., 2016) .

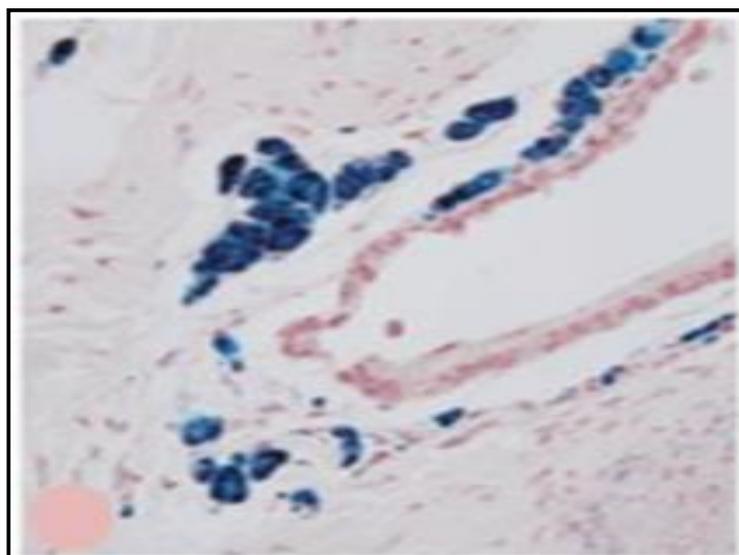


Figure 6. Photomicrographie d'une membrane synoviale remplie du sang coloré par HE (Shammas et al., 2017)

Cependant, ce minéral semble également jouer un rôle crucial dans l'induction de l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (dont IL-1, IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF) (Melchiorre et al., 2017) (figure 7) . Par ailleurs, le fer stimule l'amplification du C-MYC, un proto-oncogène associée à la prolifération cellulaire, et MDM2, une protéine qui régule négativement le gène suppresseur de tumeur p53 , inhibant ainsi l'apoptose des cellules synoviales (SEN et al., 2013)

Enfin, les dépôts de fer jouent un rôle majeur dans la pathogénie de cette arthropathie, entraînant au final, après un long processus, une synovite et une destruction du cartilage hyalin (Roosendaal & Lafeber, 2006) .

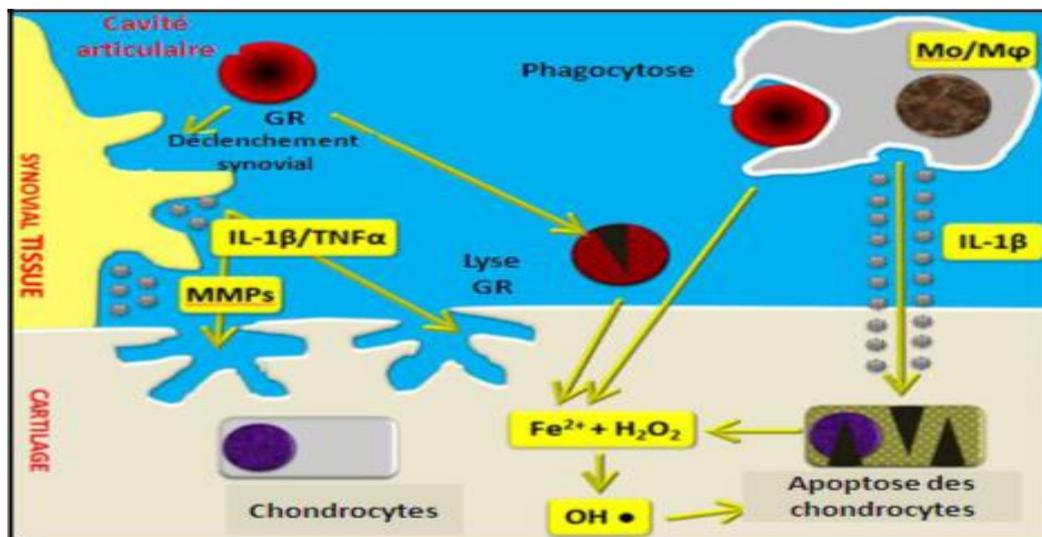


Figure 7. Rôle du Fer dans l'AH (Melchiorre et al., 2017)

- **Rôle des cytokines dans la pathogénèse d'AH**

Les cytokines sont de petites protéines sécrétées et libérées par les cellules qui ont un effet spécifique sur les interactions et les communications entre les cellules (Zhang, 2009) .

On pense que les cytokines jouent un rôle clé dans la pathogénèse d'AH, car il est suggéré que le développement d'une inflammation est du au déséquilibre entre l'activité biologique des cytokines inflammatoires et anti-inflammatoire (Tagliaferi et al., 2009)

Les cytokines inflammatoires jouent un rôle primordiale dans le développement des arthropathies hémophilique. Ainsi le rôle des cytokines inflammatoires dans la pathogenèse de l'AH consiste principalement à favoriser les processus cataboliques dans les tissus articulaires et à intensifier une réponse inflammatoire (**Valentino, 2010**). Actuellement, l'IL-1 β et le TNF α sont les cytokines inflammatoires les plus étudiés dans la pathogenèse de l'AH (**Calcaterra et al., 2020**).

- l'IL-1 β

IL-1 β induit des processus cataboliques à la fois dans l'articulation synoviale, agissant directement sur la cellule et amplifiant les processus inflammatoires par l'activation des voies de signalisations. L'inflammasome est un facteur crucial dans la régulation de maturation et la sécrétion d'IL-1 pro-inflammatoire (**Calcaterra et al., 2020**). IL-1 β après avoir interagi avec son récepteur, IL-1 β conduit à l'activation du facteur nucléaire kappa-amplificateur de chaîne légère du facteur transcriptif des cellules B activées (NF-kB) et d'autres facteurs transcriptifs tels que la kinase N-terminale c-Jun (JNK) et les protéines kinases activées par un mitogène p38 (p38MAPK). En conséquence, il y a une expression accrue de divers gènes responsable de la synthèse des enzymes, des molécules d'adhésion, ou médiateurs inflammatoires, y compris les cytokines et les chimiokines (**Wojdasiewicz et al., 2018**). L'IL-1 β peut également augmenter la liaison à la transferrine par la captation du fer dans les synoviocytes de type B qui conduit au dépôt de sécrétion autocrine d'hémosidérine et par conséquent, le développement de la synovite chronique (**Telfer et Brock, 2004**).

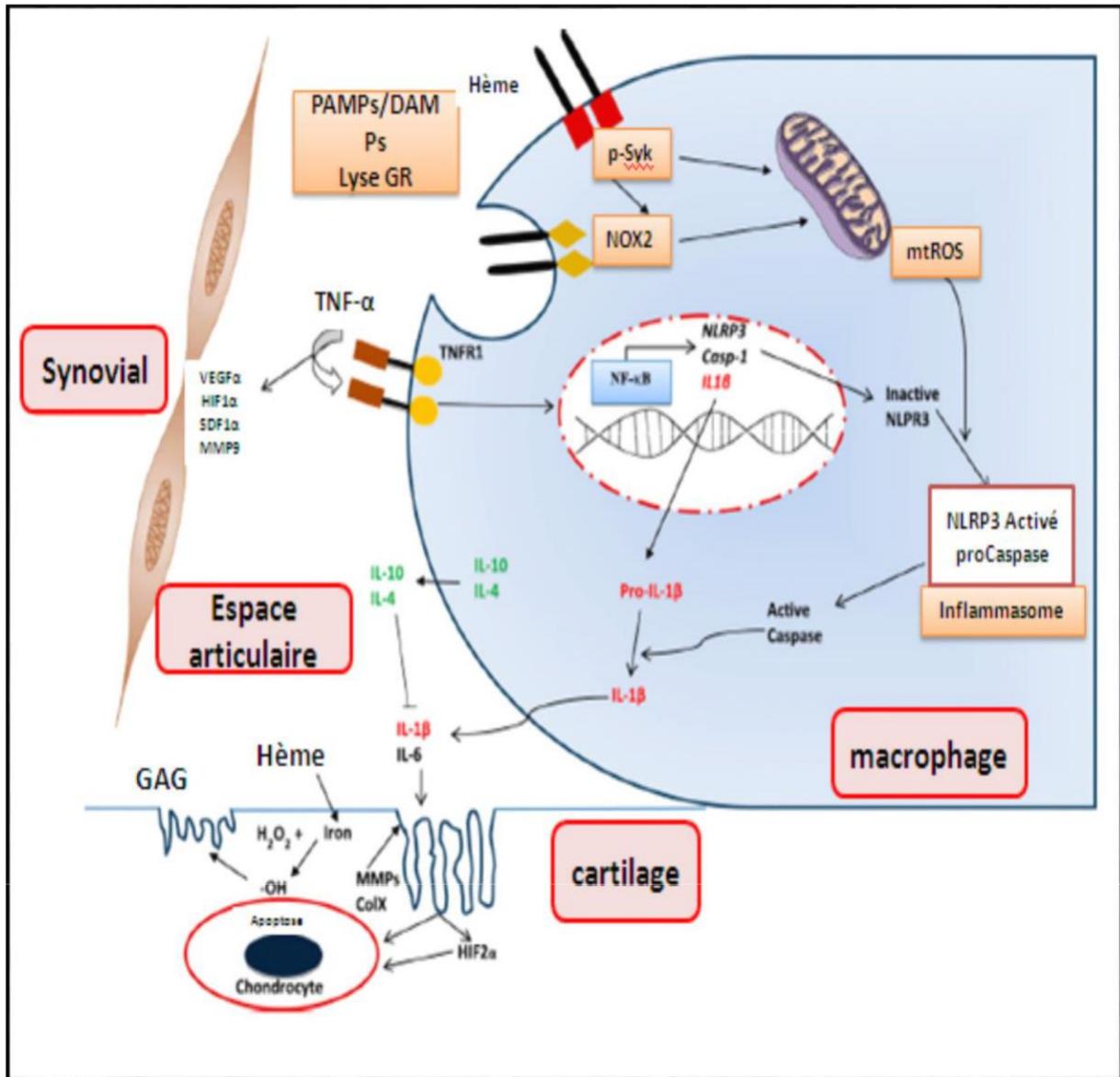


Figure 8. Voie de signalisation d'IL-1β dans l'AH (Srivastava, 2016)

- TNFα

Parmi les cytokines pro-inflammatoires, le TNFα a un large spectre sur le processus inflammatoire et peut réguler la synthèse d'IL-1β et d'IL-6. Ce dernier a des propriétés y compris la régulation positive des molécules d'adhésion et l'augmentation de la migration des cellules dans les articulations enflammées (Zhong et al., 2019).

Le TNFα fait partie de la superfamille et joue un rôle crucial dans la pathophysiologie HA (Calcaterra et al., 2020). Il inhibe le

protéoglycane et la collagène synthèse de type II (COL2) par les chondrocytes. Cela peut induire l'expression de métallo-protéase (MMP-1, MMP-3, MMP-13 et ADAMTS4) qui jouent un rôle central dans les processus articulaires cataboliques (Wojdasiewicz et al., 2018) . Le TNF α joue un rôle important et documenté dans l'équilibres hémostatiques de l'articulation chez les patients atteints d'HA (Calcaterra et al., 2020). Enfin, le TNF α pourrait jouer un rôle plus dans la conduite de l'inflammation synoviale au lieu de destruction du cartilage (Zhong et al., 2019) .

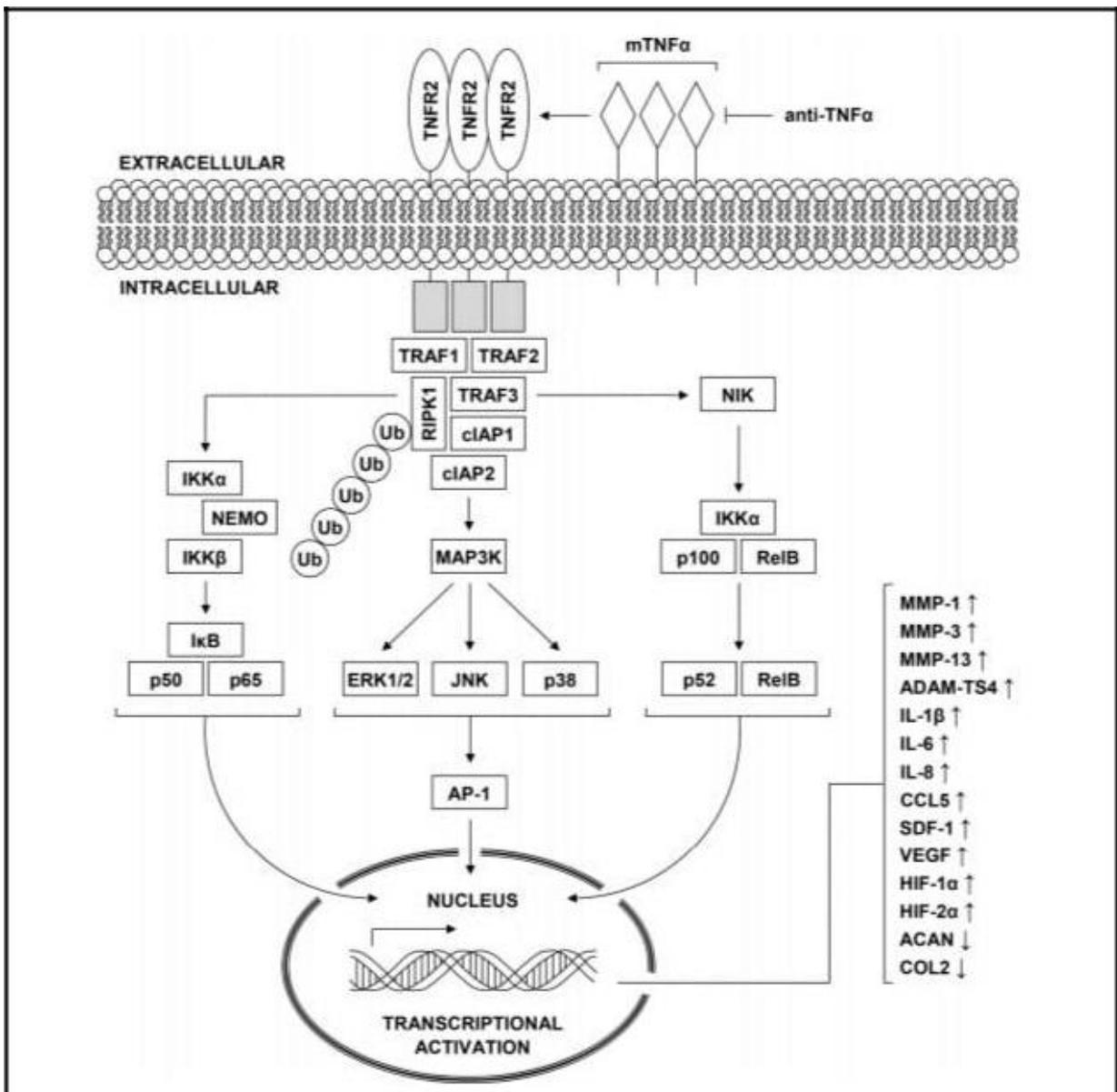


Figure 9. voie de signalisation de TNF α dans l'AH (Wojdasiewicz et al., 2018)

• IL6

L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle qui possède plusieurs propriétés pro-inflammatoires (Narkbunnam et al., 2013). De nombreux types de cellules produisent de l'IL-6, notamment : les chondrocytes, les ostéoblastes, les fibroblastes, les macrophages et les cellules mononuclées. La sécrétion d'IL-6 est principalement induite par IL-1 β , TNF α , IFN γ et lipopolysaccharides (LPS) (Wojdasiewicz et al., 2018). L'IL-6, ainsi que plusieurs cytokines et médiateurs inflammatoires, y compris le TNF- α , l'interféron-gamma (IFN- γ), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), la protéine chimiotactique 1 des monocytes à bande IL-1 (MCP-1), ont été impliqués dans les lésions articulaires induites par le sang dans l'hémophilie. De plus, la production d'IL-6 est significativement augmentée dans la synovie des patients AH (Narkbunnam et al., 2013). Le rôle inflammatoire de l'IL-6 semble confirmé dans la pathogenèse de AH. L'IL-6 inhibe la synthèse de collagène type II (COL2) par les chondrocytes et augmente la synthèse des MMP, IL-1 β et TNF α par les ostéoblastes (Wojdasiewicz et al., 2018).

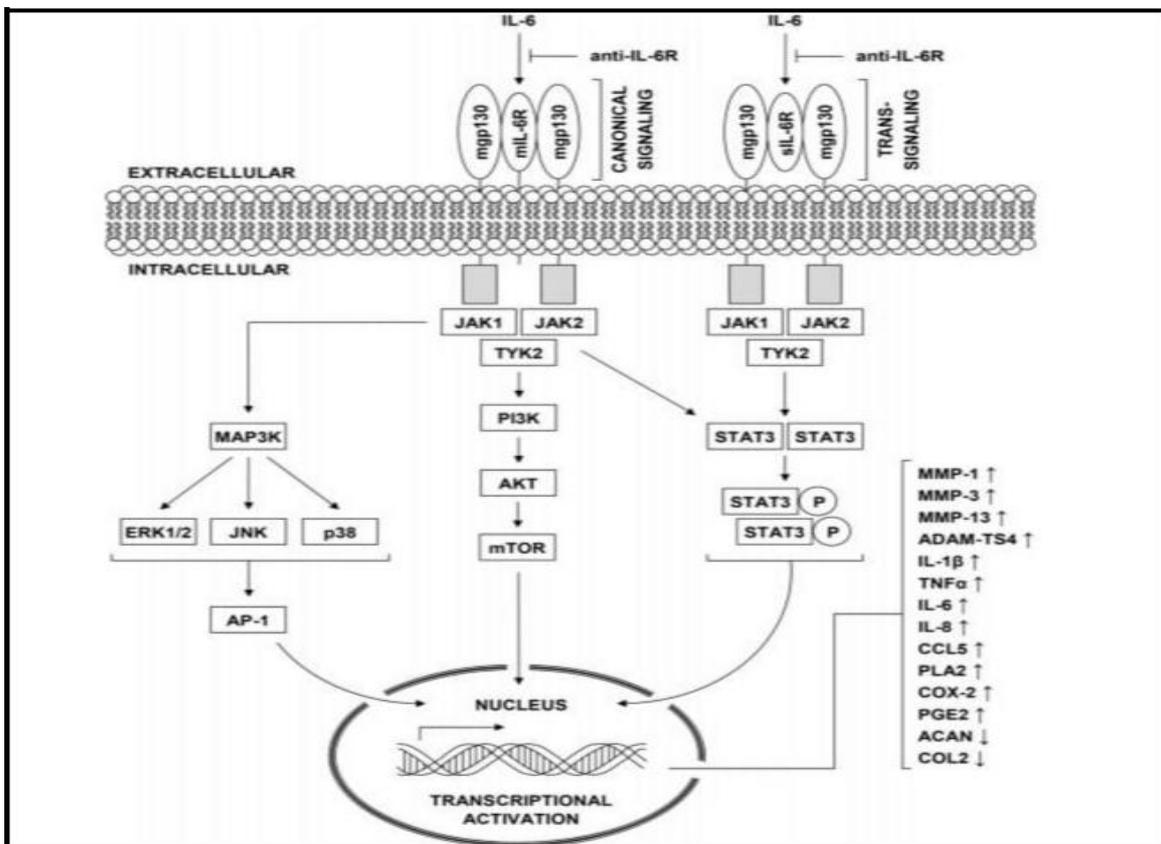


Figure 10. Voie de signalisation de IL-6 dans l'AH (Wojdasiewicz et al., 2018)

- **Rôle de l'angiogenèse dans l'AH**

L'angiogenèse est définie comme la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de capillaires préexistants. (Shakiba et al, 2009)

Lorsqu'un saignement survient dans l'AH, une situation inflammatoire est inévitable, entraînant l'expression et la libération de divers facteurs angiogéniques. En situation hypoxique, les cellules affectées commencent à sécréter le facteur inductible par hypoxie-1 α (HIF-1 α) qui active finalement l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) responsable de la prolifération des cellules endothéliales en processus de néo-vascularisation. (Norooznejhad et al., 2016; Norooznejhad, 2018)

La membrane synoviale hypertrophiée augmente les demandes vasculaires (Pulles et al., 2017) en raison du besoin accru d'oxygène et de nutriments qui se traduit par une angiogenèse. Selon les évaluations histologiques de la synoviale chez les patients atteints d'HA, la densité vasculaire est supérieure à celle des témoins normaux montrant cette nouvelle formation capillaire après l'angiogenèse. En outre, il a été démontré que la synoviale des patients atteints d'HA a un taux d'expression de VEGF plus élevé que celui chez les patients normales. (Norooznejhad et al., 2020)

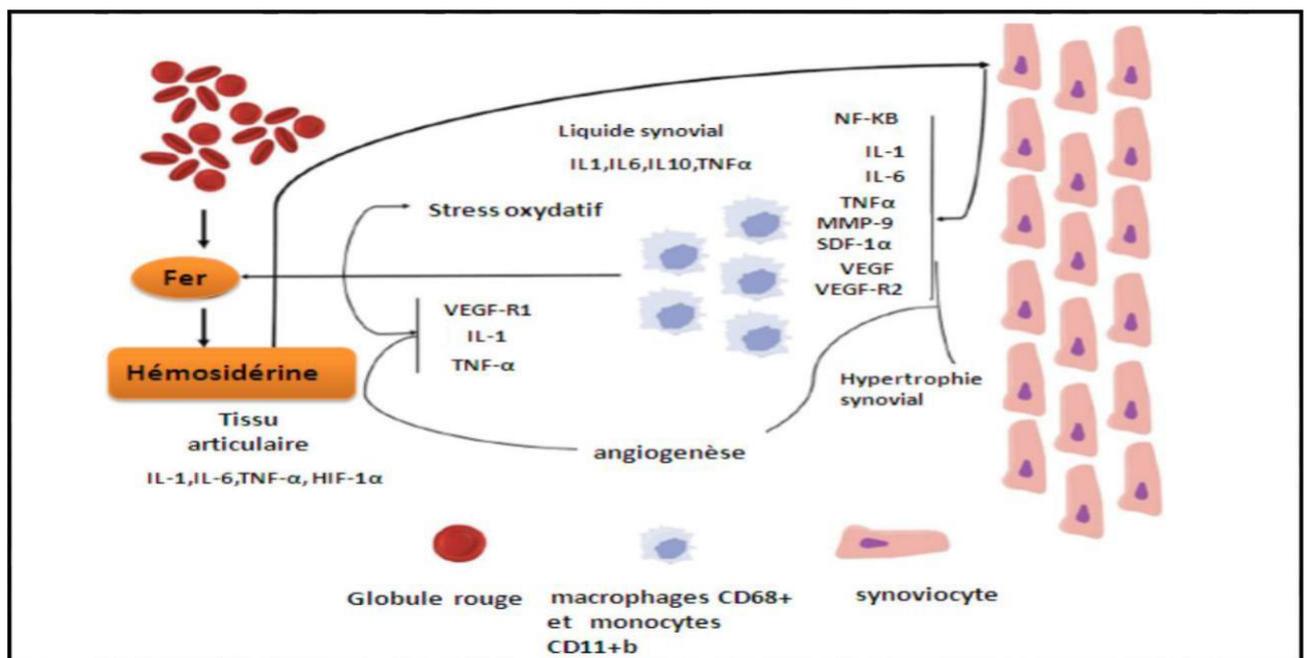


Figure 11. Résumé de l'angiogenèse et des réactions inflammatoires dans l'arthropathie hémophile. (Norooznejhad et al., 2020)

I.5. Signes clinique, évaluation et thérapies de l'AH

I.5.1. Signes clinique de l'AH

L'AH elle se caractérise par une inflammation synoviale, une dégradation cartilagineuse et des modifications osseuses, accompagnées par la suite de troubles musculaires et ligamentaires (Pulles et al., 2019). Ces changements causent des douleurs, des chaleurs, une mobilité réduite et une perte de qualité de vie (Christensen et al., 2019).

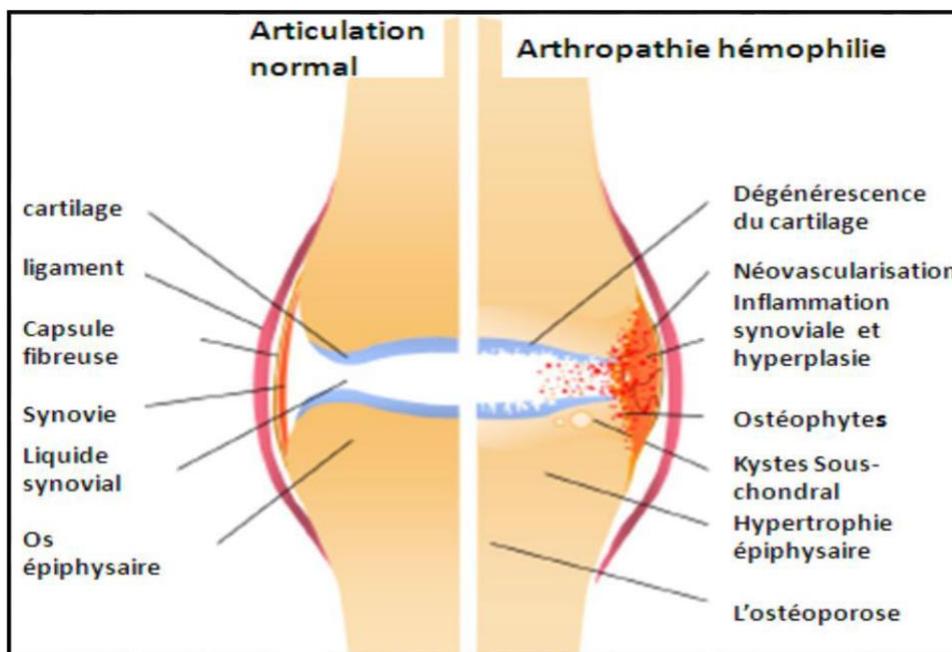


Figure 12. représentation schématique d'une articulation saine (gauche) et d'une arthropathie hémophilie (droit) (Pulles et al., 2017)

I.5 .2.Evaluation de l'AH

Actuellement, l'évaluation de l'arthropathie hémophilique se fait par une radiographie conventionnelle, l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), afin d'évaluée les changements structurels dans les articulations atteintes (Doria et Lundin, 2014).

- 1. Radiographie :** par les rayons X utilisés pour évaluer les changements dans les articulations. L'examen aux rayons X représente toujours la norme de référence pour l'évaluation structurelle de l'arthropathie hémophilie (Doria et Lundin, 2014).

2. **Echographie** : L'échographie est une technique qui mesure la réflexion ou la transmission d'ondes ultrasoniques. Elle permet la visualisation des structures musculo-squelettiques superficielles telles que la synoviale, le cartilage. (Doria et Lundin, 2014).
3. **IRM** : L'IRM fournit des images avec un contraste élevé des tissus mous, ce qui est extrêmement précieux lors de l'évaluation musculo-squelettique (Philadelphia et Saunders, 2007). Dans l'hémophilie, l'IRM peut être utilisée pour évaluer les pseudotumeurs, les saignements intramusculaires, ainsi que des complications articulaires. Par conséquent, l'IRM présente des inconvénients, l'IRM c'est une technique complexe et coûteuse (Doria et Lundin, 2014).

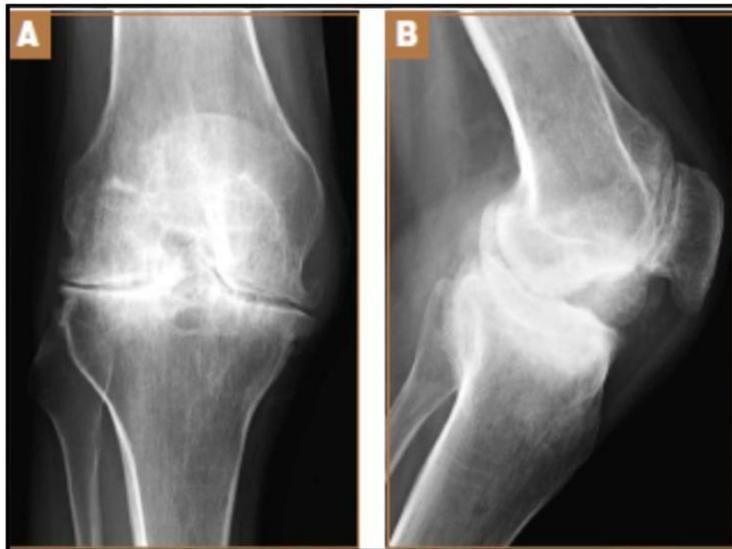


Figure 13. Radiographie montre une AH avancé du genou. (A) en antéropostérieur et (B) vue latérale. (Skaliczki et al., 2006)

I.6. Thérapie de l'arthropathie hémophilie

I.6.1. Traitement chirurgical

La chirurgie est un échec au traitement médical, elle a une importance dans le traitement d'arthropathie hémophilie, soit au stade de début (synovectomie), ou au stade d'arthropathie évoluée (ostéotomie de réaxation du membre inférieur, prothèse totale, surtout de la hanche ou du genou, arthrodèse, essentiellement de la cheville) (**Lambert, 1979**).

I.6.2. Traitement par les corticostéroïdes

I.6.2.1. Définition des corticostéroïdes

Sont des hormones stéroïdiennes secrétées par le cortex des glandes surrénales des vertébrés ainsi que les analogues synthétiques de ces hormones. Deux classes principales de corticostéroïdes, les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes, sont impliquées dans plusieurs processus physiologiques, notamment la réponse au stress, la réponse immunitaire et la régulation de l'inflammation, le métabolisme des glucides, le catabolisme des protéines, les niveaux d'électrolytes sanguins et le comportement (**Nussey et Whitehead, 2001**).

• Les glucocorticoïdes de synthèse

Sont dérivés des hormones naturelles qui furent développés en vue de maximiser les effets glucocorticoïdes et minimiser les effets minéraux corticoïdes qui ont un effet anti-inflammatoire (court, intermédiaire, prolongés) (**liu, 2013**).

I.6.2.2. Mécanisme d'action du corticostéroïde

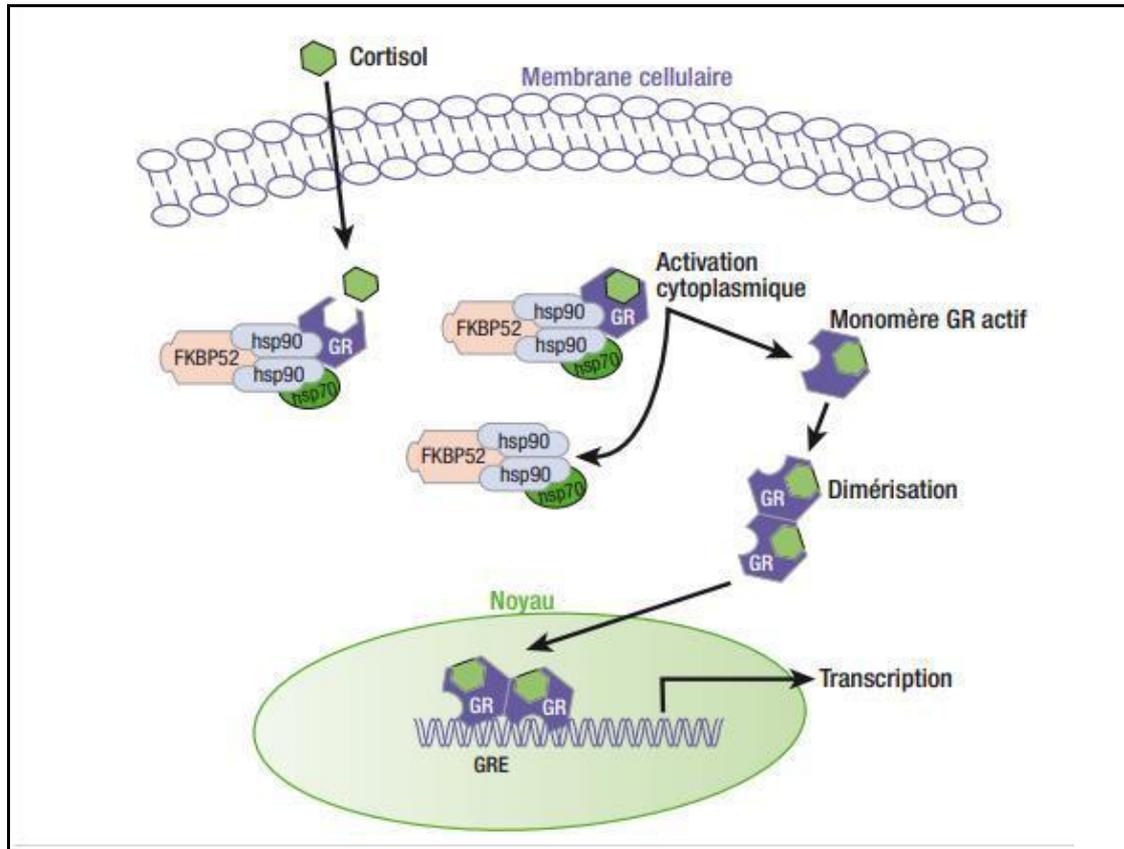


Figure 14. Mécanisme d'action du corticostéroïde (Faure, 2009)

Les corticostéroïdes du à la suppression des cytokines (knezvic et al ., 2018). Les cytokines incluent la nécrose tumorale facteur alpha (TNF α), interleukine 1-bêta (IL-1 β) et divers autres interleukines dont IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL10, IL-17, ainsi que IFN- γ , chimiokines et Prostaglandine E-2 (PGE-2). Ces corticostéroïdes jouent un rôle direct et indirect dans la minimisation de la production / libération des cytokines par inhibition de la a phospholipase A2 et l'acide arachidonique aussi améliorent l'inhibition des facteurs de transcription(par exemple, NK- κ B) et entraîner une diminution de l'expression subséquente des gènes pro-inflammatoires (Risbud and Shapiro, 2014).

.Régulation transcriptionnelle

• Action transcriptionnelle directe

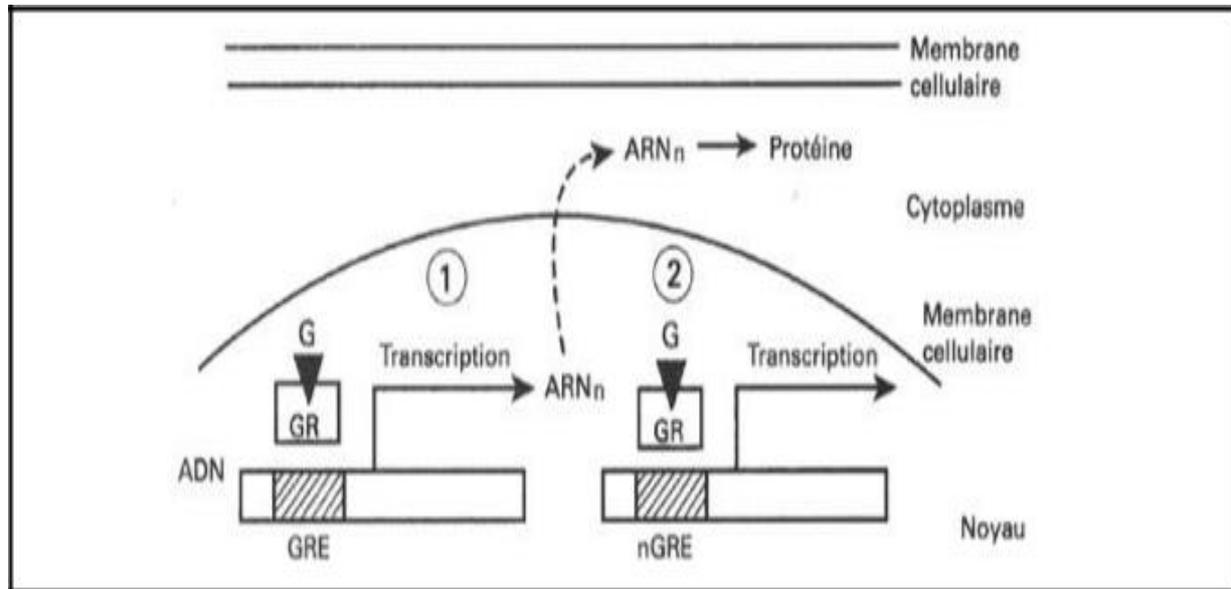


Figure15. Action transcriptionnel direct : effet positif ou négatif
(Oakley , Cidlowski , 2001; Nixon et al., 2013)

•Action transcriptionnelle indirecte

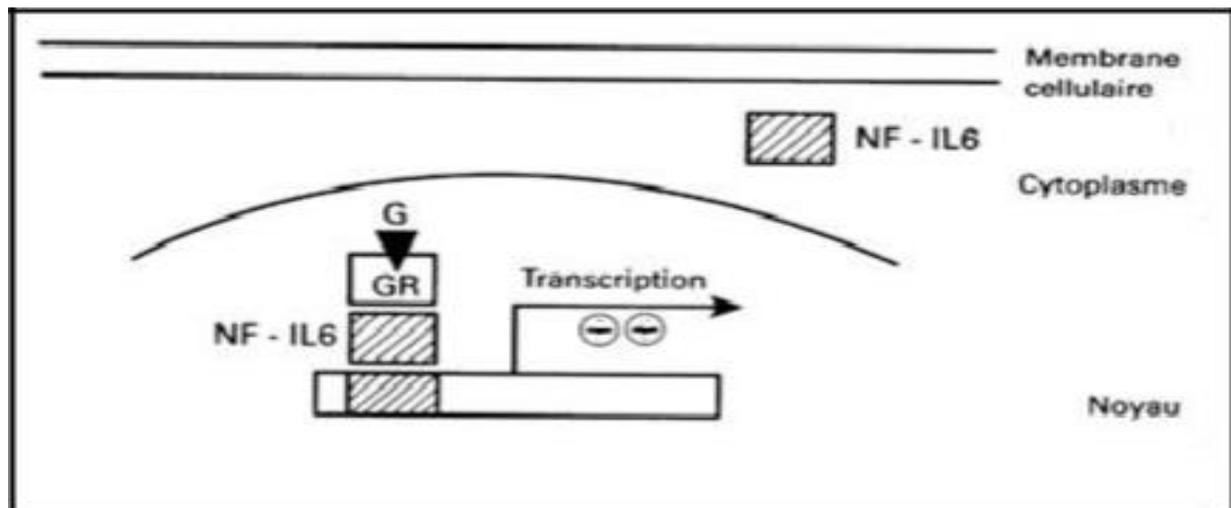


Figure 16. Action transcriptionnel indirect : inhibition de facteur de la transcription (Oakley , Cidlowski ,2001; Nixon et al., 2013)

I.6.2.3. Exemples de corticostéroïdes

. **HEXATRIONE 2% (Triamcinolone Hécacétonide)**. Modification de la structure du cortisol pour créer Héxatrione

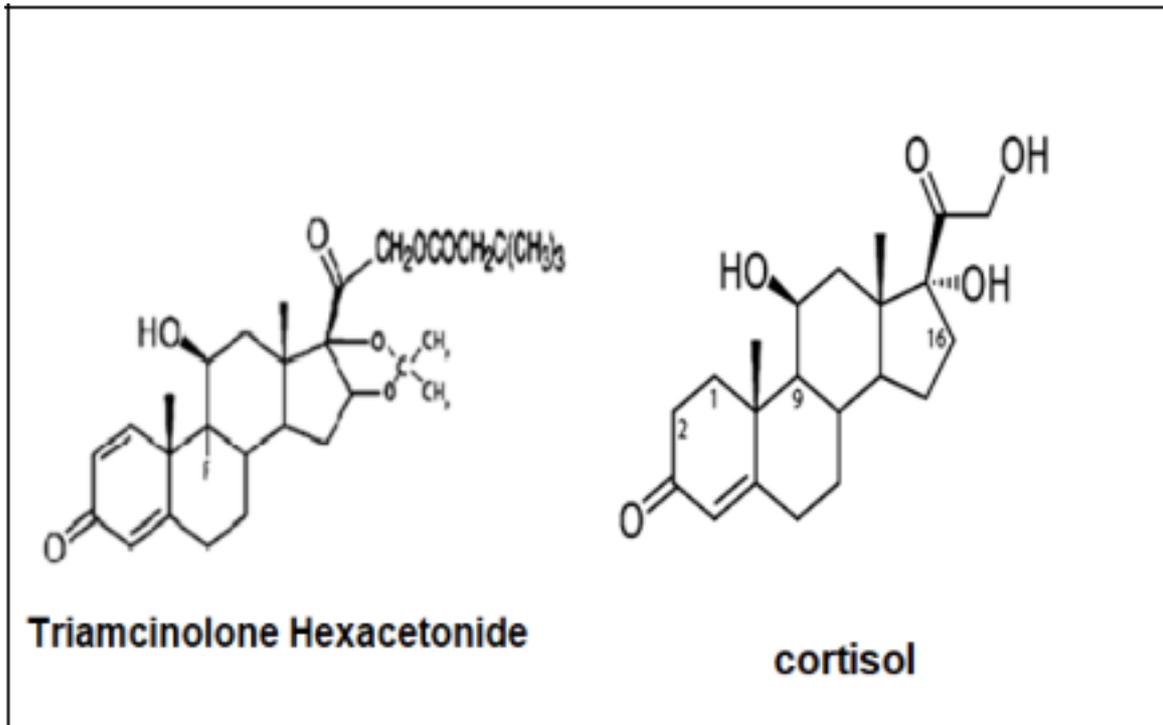


Figure 17. La structure du cortisol et les modifications pour créer un glucocorticoïde synthétique Triamcinolone Hécacétonide (Justin et al., 2014)

. Définition de HEXATRIONE 2% (Triamcinolone Hécacétonide)

- Hexatrione® est un corticoïde le plus utilisés chez l'enfant. Il est efficace dans le traitement l'AJI

(Arthrites juvenil idiopathique) est reconnue par la communauté scientifique internationale (Guideline, 2005).

L'Hexatrione® est le produit à privilégier car il possède l'action la plus puissante, par la réalisation d'une synoviorthèse médicale, et avec la plus longue durée d'action (Damiano, 2020). 21

.Mécanisme d'action

- Les corticostéroïdes intra-articulaires réduisent le synovial flux sanguin dans les articulations enflammées (**Dick et al., 1970**). Firestein et ses collègues ont démontré que l'hexacétonide de triamcinolone arrêta rapidement l'expression des gènes de la collagénase.

- Une réduction de Lymphocytes T dans le tissu synovial mais sans effet sur les macrophages ou vascularisation après injection du l'hexacétonide de triamcinolone (**Klint et al., 2005**).

- Une réduction du TNF-a et IL1b après injection intra articulaire du l'hexacétonide de triamcinolone (**Makrygiannakis et al., 2012**).

. Pharmacocinétique

L'hexacétonide de triamcinolone est corticostéroïde injectable moins soluble. Il est complètement absorbé par l'articulation de 2 à 3 semaines (**Derendorf ,1986**)

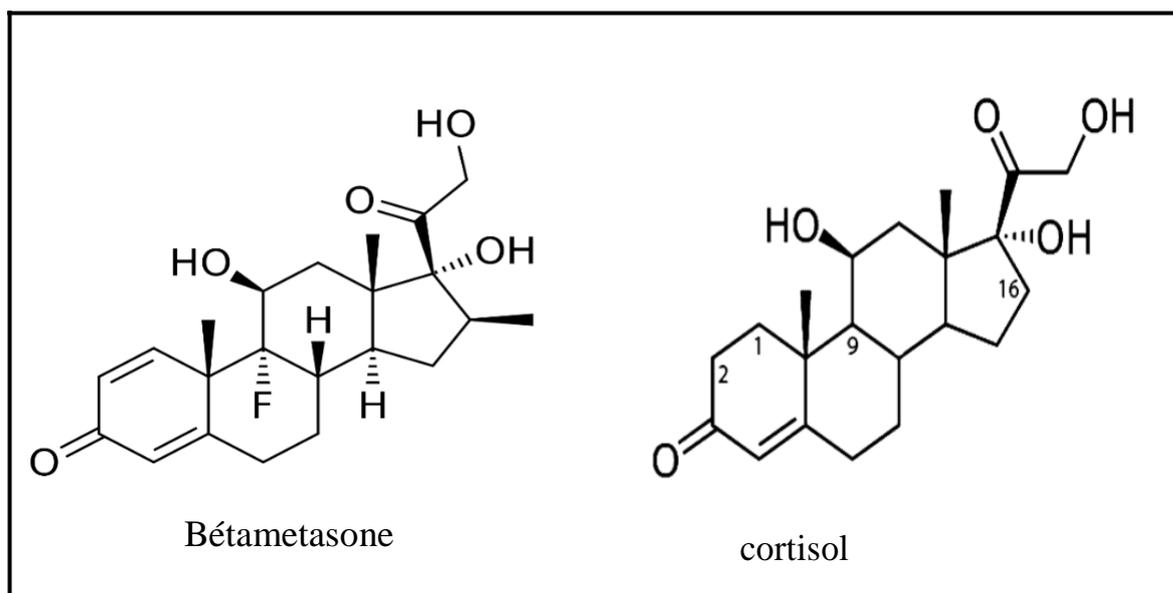
. Diprosténe (Bétaméthasone)**.Modification de la structure du cortisol pour créer Diprosténe**

Figure 18. Structure du cortisol et les modifications qui ont été fait pour créer un glucocorticoïde synthétique Bétaméthasone (Justin et al., 2014)

.Définition de Diprosténe (Bétaméthasone)

- Le Diprosténe est un corticoïde synthétique est surtout utilisé pour son effet anti-inflammatoire puissant et prolongé, ce médicament a une action immédiate et un effet qui dure environ 3 semaines (Thakor ,2007).

Il est composé de : (Thakor ,2007)

- Dipropionate de Bétaméthasone 6,43 mg
- Quantité correspondante en Bétaméthasone 5mg -
- Phosphate disodique de bétaméthasone 2,63 mg -
- Quantité correspondante en Bétaméthasone 2,00 mg

.Mécanisme d'action

La Bétaméthasone est utilisé principalement pour leur effet anti-inflammatoire. Il diminue la réponse immunitaire. Leur effet métabolique et de rétention sodée est moindre que celui de l'hydrocortisone (Salado, 2018).

. Pharmacocinétique

Le phosphate de Bétaméthasone est soluble aussi l'absorption de ce médicament est très rapide, la métabolisation du Bétaméthasone effectué dans le foie, sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 5 heures (Salado, 2018).

I.6.3 Thérapie moléculaire ciblées et immunothérapie**.Anti-TNF- α :**

Plusieurs études ont utilisé les anti-TNF- α dans le traitement de la poly arthrite rhumatoïde ainsi que d'autres arthropathies inflammatoires et ils ont obtenu une amélioration au niveau de l'articulation (Feldmann et Maini, 2008 ; Taylor et Feldmann, 2009).

.Anti IL6 :

Des études ont utilisé MR16-1, un anticorps IGG de rat dirigée contre le récepteur IL-6 de souris (anti-IL-6R), avec facteur du remplacement VIII (FVIII) pour protéger contre l'arthropathie hémorragique chez les souris hémophile et il ont trouvé que l'anti-IL-6R

d'appoint diminuaient l'hyperplasie synoviale, les dépôts d'hémosidérine et l'infiltration de macrophages (Narkbunnam et al ., 2013).

.IL-4 et IL-10

La combinaison entre IL-4 et IL10 empêche complètement les lésions cartilagineuses lors d'une exposition au sang in vitro (Van Meegeren et al ., 2012).

Dans le modèle de souris hémophile une injection intra-articulaire avec l'association d'IL-4 et d'IL-10 après l'induction d'une hémarthrose, est capable d'atténuer les lésions cartilagineuses (Taylor et Feldmann ,2009).

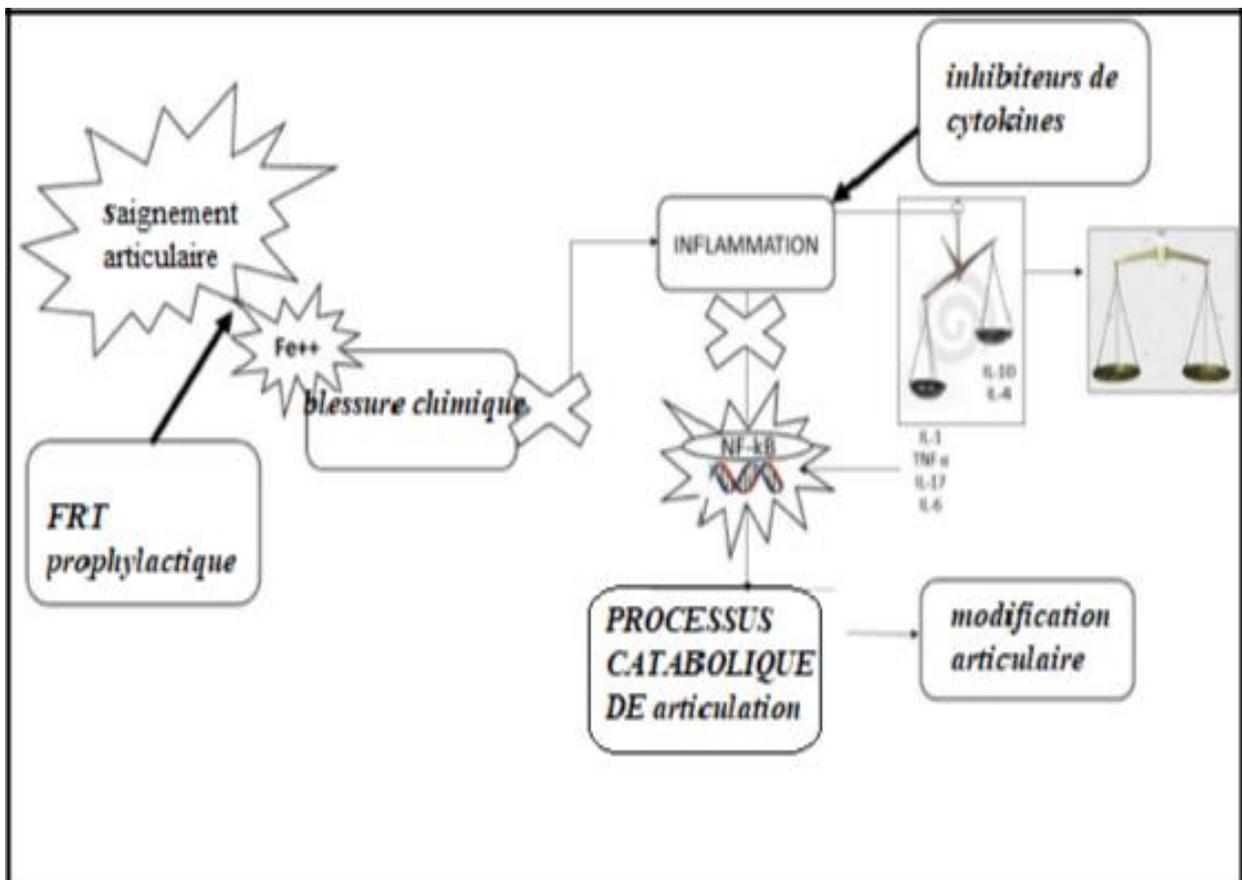


Figure 19. Approche thérapeutique de l’AH (Calcaterra et al., 2020)

Chapitre II. Matériel et méthodes

Notre étude concerne la mise en pratique d'un modèle expérimental « lapin » porteur d'une synovite chronique au niveau de l'articulation de genou dans le but de comparer l'effet de deux molécules considérées comme anti-inflammatoires. Il s'agit de Hexacortone (Triamcinolone Hexacétonide) et Diprostone (Bétaméthasone).

II.1 Matériel biologique**II.1.1. Modèle expérimental (lapin néozélandais)**

La classification de lapin néozélandais est présentée dans (**Annexe I**)



Figure 20. Les lapins sont séparés individuellement dans des cages (Original, 2020)

-Lapin néozélandais possède plusieurs avantages remarqués par la science :

Prolifique, petite taille (mais plus grand que les souris et les rats, ce qui est plus pratique dans les manipulations trop délicates), bonne réponse immunologique et très sensible aux agents tératogènes (ce qui permet d'observer sa réaction qui est très proche de celle de l'être humain) (**Leba et al, 2009**).

Les caractéristiques et les conditions d'hébergement sont présentées dans les tableaux (**Annexe I**)

II.2. Matériel non biologique

Le matériel non biologique est présenté dans le tableau (**Annexe I**)

II.3. Mise en œuvre expérimentale**II.3.1. Conditionnement des animaux au laboratoire**

- Nous avons manipulé des lapins adultes sains mâles nourris suivant un régime complet.

- Composition de l'alimentation granule des lapins présentés dans le tableau (**Annexe I**)



Figure 21. Le régime de lapin (originale, 2020)

- Avant de commencer l'expérience les lapins doivent être laissés deux semaines afin de s'adapter aux conditions d'habitat et aux manipulateurs (température, hygrométrie, absence de stress...ets) pour éviter que ces derniers soient des facteurs de variation dans notre étude.

- Les lapins ont été placés dans des cages individuelles équipées de :

Une mangeoire en inox et une tétine permet à l'animal de prendre l'eau potable depuis le système d'abreuvement.

II.3.2.Répartition des lots

40 lapins sont repartis dans 4 lots chaque lot comporte 10 lapins

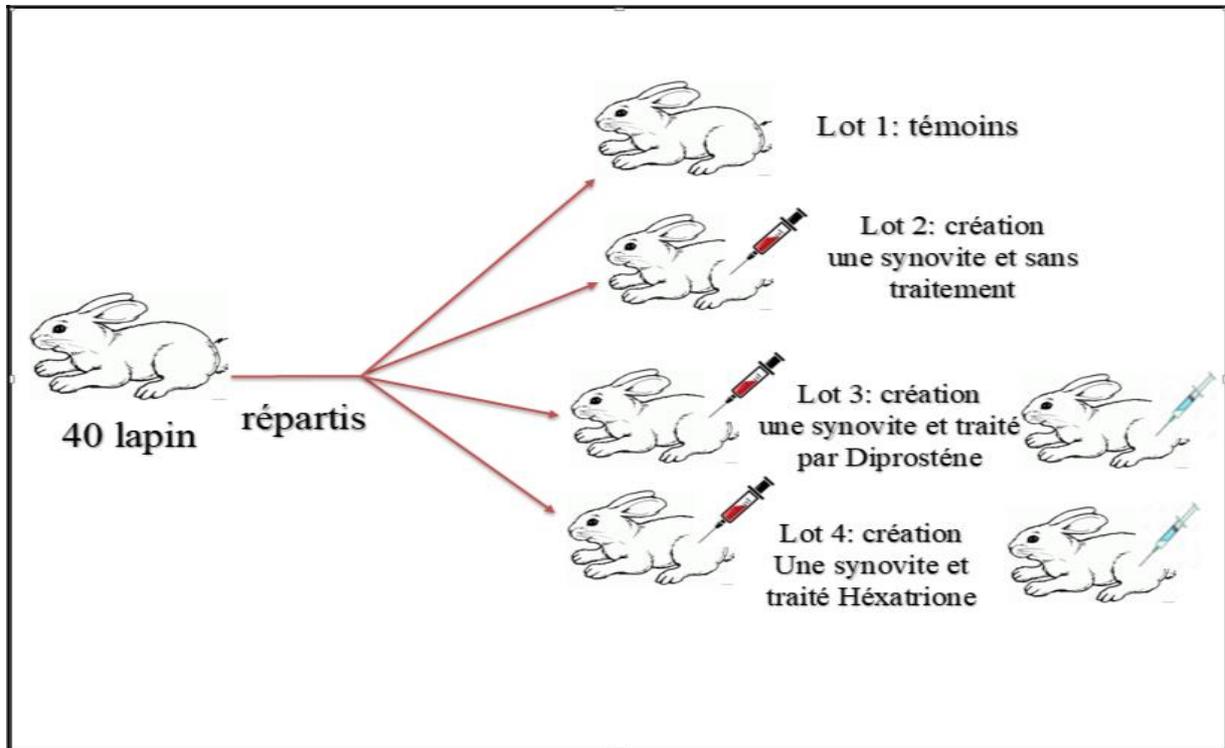


Figure22 .Répartition des lots (originale ,2020)

II.3.3.Installation d'une synovite expérimental

Expérimentalement, des injections répétées de sang intra-auriculaire chez l'animal (lapin, chien) induisent des modifications synoviales voisines de celle observer dans l'hémophilie : hyperplasie cellulaire, infiltrat microphagie et des dépôts d'hémosidérine.

(Roy et Ghadially ,1969)

. Les étapes de Création d'une synovite à partir injection du sang du lapin :

- Utiliser des équipements de protection (blouse, gants, lunette)
- Préparer le matériel nécessaire pour le prélèvement du sang.
- Immobilisez les lapins pour être stabiliser (**Figure23.b**)

- Désinfectée l'oreille du lapin avec un coton imbibé d'alcool chirurgical en tapotant doucement sur l'artère auriculaire cette dernière se gonflera légèrement et deviendra bien visible
- Insérez doucement épicrotine stérile au niveau de l'artère et aspirez le sang (**Figure 23.c**)
- Retirer épicrotine contenant le sang prélever et remplissez les tubes de prélèvements (**Figure 23.d**)
- Mettez un coton stérile sec en appuyant sur la ponction

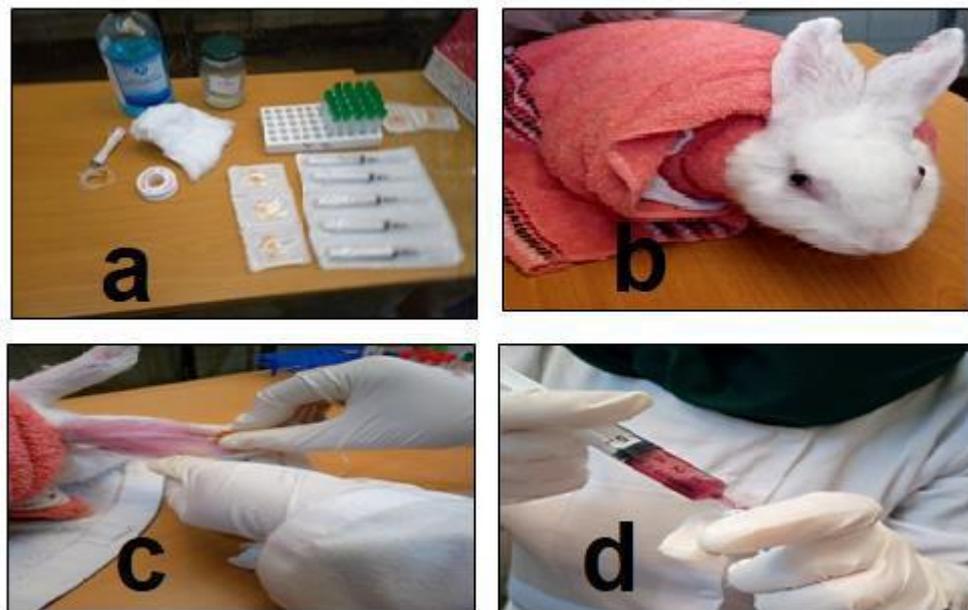


Figure 23. Les étapes du prélèvement du sang chez le lapin (original, 2020)

- Les étapes d'injection du sang chez le lapin

- Préparez le matériel nécessaire pour l'injection (**Figure 24, a**)
- Remplissez la seringue du sang prélevé (1.5cc) (**Figure 24, b**)
- Injectez 1.5cc du sang au niveau de l'articulation (**Figure 24, c**)

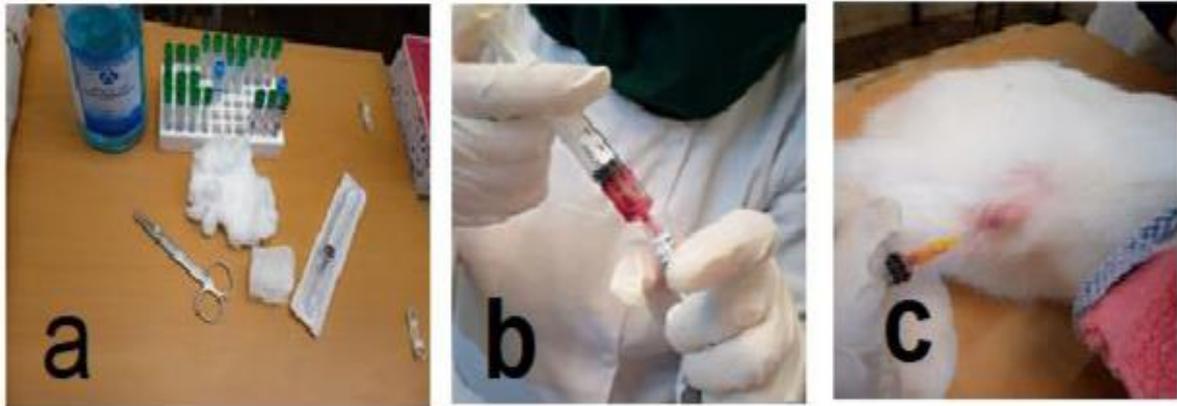


Figure24. Les étapes d'injection du sang chez le lapin (original,2020)

-On répète ces étapes trois fois (jour 1, jour 5 et jour 11)

II.3.4 traitement par corticostéroïde

Après deux semaines ,nous avons dosé les marqueurs inflammatoires (VS, CRP) pour commencer le traitement par les deux médicaments (Diprostone, Hexatrione)

.Traitement par Diprostène

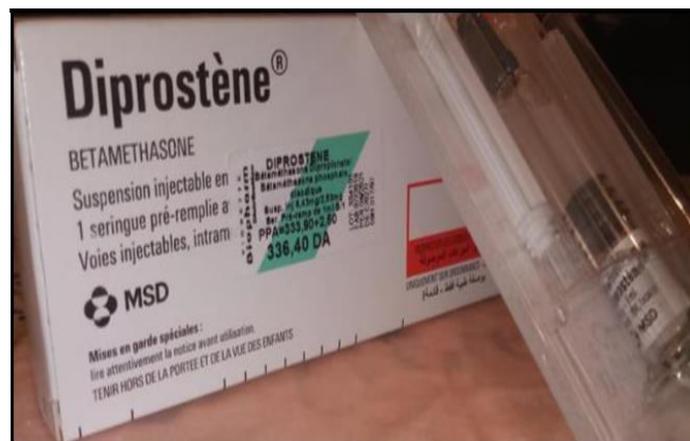


Figure25 .Médicament Diprostène (Originale ,2020)

Nous avons injecté 0.2ml de Diprostène dans l'articulation (le jour 1, jour 7 et jour 14)

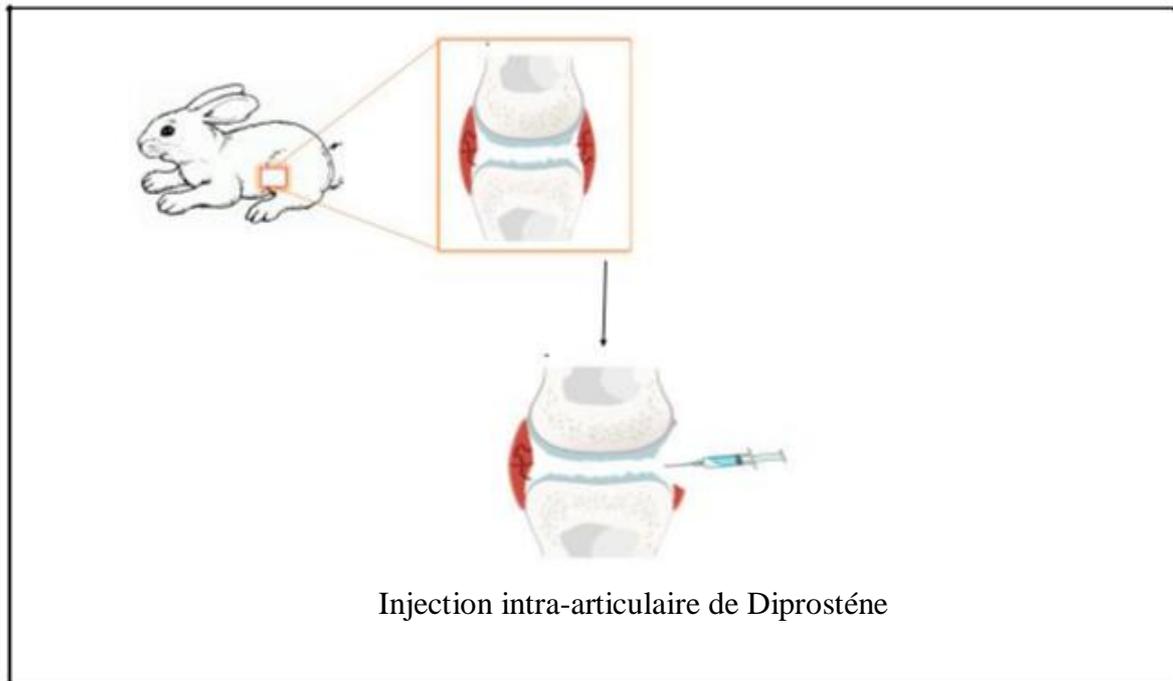


Figure 26. Injection intra articulaire de Diprostène (Originale ,2020)

.Traitement par Hexatrione 2%



Figure 27 .Médicament Hexatrione 2% (Original, 2020)

Nous avons injecté 0.2ml d' Hexatrione 2% dans l'articulation (le jour 1, jour 7 et jour 14)

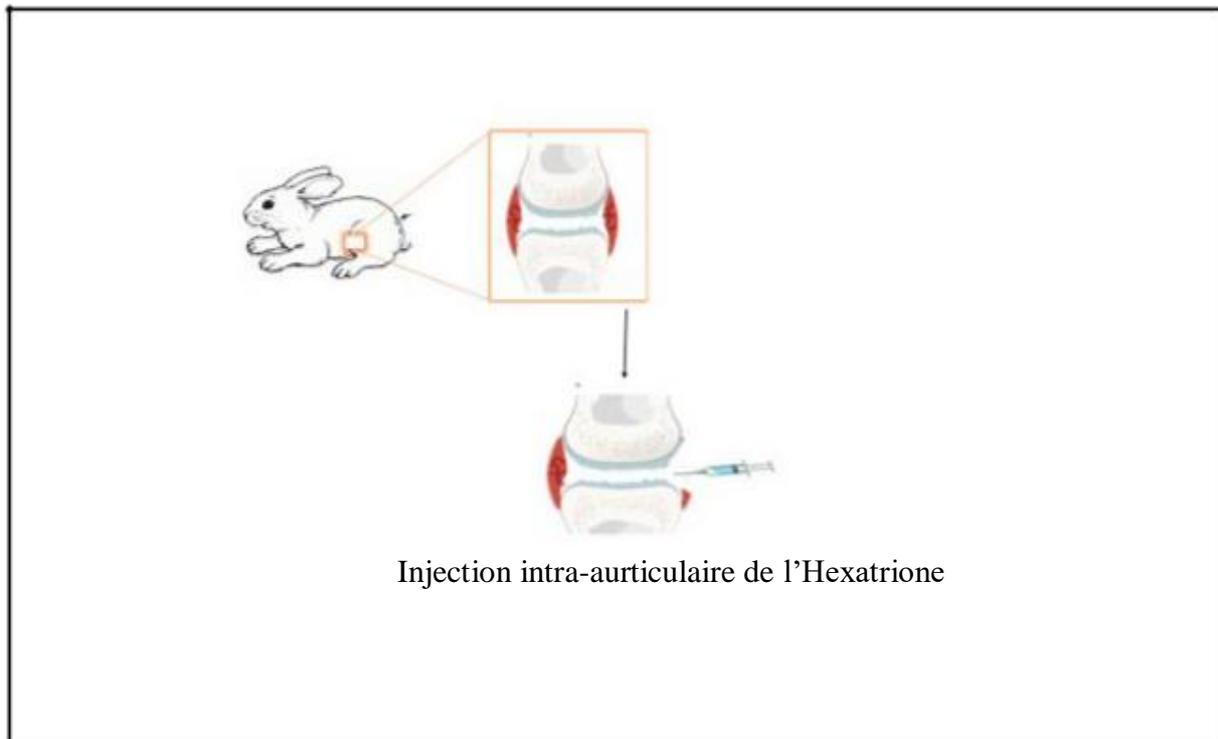


Figure 28. Injection intra articulaire de (Hexatrione 2%) (Originale, 2020)

II.4. Expérimentation *in vitro*

II.4.1 Technique opératoire

II.4.1.1 Control du poids corporel

Afin de contrôler l'évolution du poids corporel, les animaux sont pesés régulièrement de façon hebdomadaire, durant toute la durée de l'expérimentation, à l'aide d'une balance pour peser des animaux (Figure 29)



Figure 29. Pesée des animaux (original, 2020)

II.4.1.2. Prélèvement des échantillons :**.Prélèvement du sang pour les dosages plasmatique**

Pour analyser des paramètres biochimiques, des prélèvements sanguins sont effectués sur l'animal par des ponctions au niveau de l'artère auriculaire à l'aide d'une épicrotine (Figure 30). Le sang est prélevé dans des tubes citrate à 3.2% pour l'évaluation de la VS des tubes EDTA pour le dosage hématologique, des tubes héparines pour le dosage biochimique et dans des tubes secs pour l'évaluation de CRP. Après centrifugation les sérums et plasma sont récupérés et conservés à -80° afin de doser les différents paramètres inflammatoires.



**Figure 30. Prélèvement sanguine chez le lapin
(Originale, 2020)**

II.4.2. Technique analytique**II.4.2.1. Mesure des marqueurs biologiques d'inflammation****.Vitesse de sédimentation VS (Balédent, 2008)**

La méthode de référence est la méthode Westergren

- le prélèvement est effectué de préférence le matin à jeune
- le sang est recueilli dans un tube avec anticoagulant soit 0.4ml de solution de citrate +1.6ml de sang (en quantité suffisante).
- Agiter doucement le tube après le prélèvement Afin de bien mélanger le citrate et le sang

- le sang est ensuite aspiré dans un tube de Westergren, jusqu'à la graduation 0 (si possible à l'aide d'une poire ou d'un tube en caoutchouc pour éviter d'avaler du sang)
- le tube est ensuite fixé au support bien verticalement (**figure 31**)
- la base du support doit être horizontale et disposé dans un lieu à l'abri de la chaleur
- le tube est laissé ainsi pendant une heure. Pendant le temps de sédimentation il est important d'éviter le choc et les vibrations (centrifugeuse de pailleuse ...)
- Après une heure, notez en millimètre la hauteur du plasma surnageant à partir de la graduation zéro

La mesure de la VS peut être effectuée après une heure et deux de sédimentation

N.B : en pratique la mesure du paramètre heure est suffisante la mesure de la deuxième heure peut cependant permettre de rétablir une erreur de lecture de la première heure.

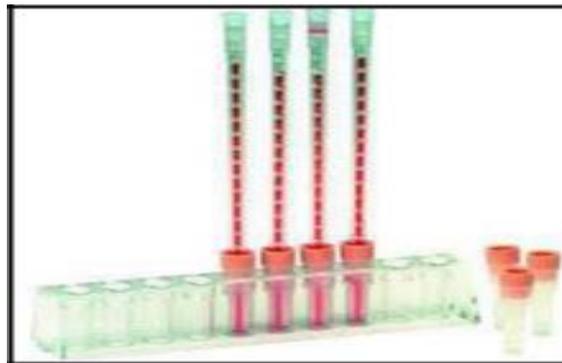


Figure 31. Position du tube dans la méthode de Westergren (Lotfi , 2017)

.Protéine réactive C CRP

.Principe du test (Tillet et Francis ,1930 ; Dawson, 1975).

Les particules de CRP- latex sont recouvertes d'anticorps anti CRP humaine le réactif CRP latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6mg/l, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique

Réactif latex et le sérum avec la CRP conduit à une réaction antigène –anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes.

-Absence ou présence d'agglutination visible indique la présence ou absence de CRP dans le spécimen.

-Le sérum fraîchement prélevé par centrifugation de sang coagulé.

-Le sérum peut être stocké à 2-8 °C pendant 72 heures.

Pour une conservation prolongée, congeler le spécimen à -20°C au maximum 6 mois une fois seulement

Ne pas utiliser sérum hémolysé, leucémique ou contaminé (Tillet et Francis, 1930 ; Dawson, 1975).

.Méthode opératoire (technique manuelle) méthode qualitative

-Ramener chacun des composants à température ambiante

-Déposer une goutte de corole négative sur un cercle de la lame

-Déposer une goutte de contrôle positif sur un cercle de la lame

-A l'aide d'une pipette à usage unique fournie déposer une goutte de spécimen (s) sur un autre cercle de la lame de test

-Remettre en suspension par retournement le réactif latex

-A côté de chacune des gouttes de contrôles et spécimen(s), ajoutez une goutte de réactif latex

-Mélanger à l'aide d'une pipette à usage unique et reparti le mélange sur la totalité de la surface du cercle de test

-A fin observer l'agglutination dans les cercles de test il faut balancer doucement de la lame pendant 2 minutes. A la fin du test rincer la lame à l'eau déminéralisée et sécher à l'air (Yamamoto et al, 1993).

.Méthode semi quantitative (Vaishnavi et al, 2014)

Le test semi quantitative peut être effectué selon le même mode opératoire que le test qualitative en réalisant des dilutions du spécimen dans NaCl 9/gl comme suit :

- les dilutions dans des tubes.

- Les échantillons avec la présence de fibrine devraient être centrifugés (Vaishnavi et al, 2014)

III.4.2.2. Les examens biologiques

II.4.2.3 Dosage les paramètres hématologiques : FNS (formule de numération sanguine) recherché sont :

La numération globulaire érythrocytes (GR) et leucocytes (GB) plaquettes (PLA) le taux hémoglobine (HGB), l'équilibre leucocytes et (lymphocytes), monocytes, (MON) et granulocytes (GRA).

II.4.3. Imagerie

Radiographie nous avons recherché des signes témoignant d'une hémarthrose et/ou d'une arthropathie hémophilique. Nous pouvons objectiver:

Signes radiographiques de l'arthropathie hémophilique ,tuméfaction synoviale, parfois dense, raréfaction osseuse péri articulaire ,hypertrophie épiphysaire ,pincement articulaire diffus , érosions marginales bien limitées , érosions et géodes centrales ,stries d'arrêt de croissance , Troubles de la croissance des os

(Gilbert, 1977) .

. Précautions à prendre lors de la contention et manipulation du lapin dans le cadre de la radiographie

-**La contention** : durant la réalisation de cliché un mauvais placement de l'animale est la cause la plus fréquentes d'une interprétation ou impossible de la radiographie donc il est important de bien maîtriser les techniques de contention et de manipulation du lapin (Florence, 2006).

-Il est nécessaire d'opéré dans un environnement le plus calme possible car c'est un animal nerveux et sensible avec un faible seuil de tolérance à la douleur.

-La nourriture : est et retirer au lapin 3 à 4h avant anesthésie.

-réalisation du cliché

.Positionnement radiographique

. Projection cranio caudale

Le lapin est placé en décubitus dorsal. Les postérieurs sont étendus et placés de façon que la rotule soit du centre de la trochlée fémorale. On maintient le thorax et l'abdomen pour éviter les rotations du corps et garder le lapin dans une position cranio-caudale correct. Le grasset regroupe trois articulation l'articulation, fémoro patellaire et deux l'articulation fémoro tibiales(Winn, 2006).

II.4.4. Technique histologique

II.4.4.1 Préparation des coupes histologique

- **La fixation**

Etape qui consiste à fixer les échantillons dans le liquide fixateur (formol 10%), pendant 6 heures. Cette étape est importante car le formol permet le maintien de la morphologie tissulaire proche de l'état vivant.

- **La réception**

Dès l'arrivée au laboratoire, chaque prélèvement doit être identifié (nom, prénom, age, sexe,...etc.) puit enregistré sous un numéro de référence qui accompagne le prélèvement dans les différentes étapes de la technique.

- **L'examen macroscopie**

L'examen macroscopique est essentiel pour déterminer le choix du prélèvement examiné. la pièce adressée est pesée, mesurée et palpée. Le badigeonnage du pourtour de la pièce à l'ancre de chine, est indispensable pour les grosses pièces à contour anfractueux ; il

permettra de bien visualiser les limites externes de chaque tranche ultérieurement réalisée. L'ancrage focal paraît utile et justifié si la tumeur palpée est proche d'un bord externe de la pièce, seulement en une zone.

La pièce est débitée en tranche numérotée. Si la pièce est parvenue repérée dans les trois plans de l'espace, les tranches seront également orientées (une incision d'un bord associée à l'encrage d'un autre bord).

Le choix du prélèvement est alors effectué en fonction des lésions observées : Lésion tumorale évidente : taille de la tumeur dans ses trois dimensions, consistance, couleur, contour, remaniement éventuels et proximité par rapport aux limites d'exérèse les plus proches sont notées. Le prélèvement est réalisé sur la tumeur et comporte quand cela est possible, la limite d'exérèse la plus proche.

Absence de lésion nettement identifiable : il faut rechercher deux petits signes palpatoire et/ou visuel qui orienteront le prélèvement : zone un peu plus ferme, comédons, petits kystes...

Le prélèvement est congelé, débité en coupes fines qui sont colorées et examinées au microscope.

- **La décalcification**

Les prélèvements calcifiés (contenant des sels de calcium) ou de nature osseuse ne peuvent être coupés au microtome en raison de leur rigidité, ils nécessitent donc une décalcification.

La durée de cette étape varie selon l'épaisseur de la pièce (2 à 24 heures), à la suite de cette étape les prélèvements sont soigneusement rincés à l'eau courante.

- **La circulation**

Le but de cette technique est de durcir beaucoup plus le tissu, pour pouvoir confectionner des coupes histologiques minces d'environ 2µm. Elle se fait dans un appareil d'inclusion en paraffine qui consiste à faire séjourner les pièces dans une série de liquides intermédiaires.

- **La déshydratation**

Elle consiste à placer les cassettes contenant le prélèvement dans un panier et leur faire subir 6 bains d'alcool (éthanol) à concentration croissante (de 75%-100%) pendant 12h (2h pour chaque bain).

- **L'éclaircissement**

Consiste à remplacer l'alcool dans le tissu par un solvant de la paraffine qui est le xylène. Elle se fait pendant 8h, dans 4 bains de xylène (2h pour chaque bain).

- **L'imprégnation**

C'est la dernière étape de la circulation qui consiste à faire pénétrer la paraffine dans le tissu afin de le rendre plus rigide. Elle s'effectue à chaud dans 2 cuves en acier inoxydable et thermostatées contenant de la paraffine liquéfiée. Les tissus sont transportés dans des cassettes perforées individuellement

- **L'inclusion ou enrobage**

Consiste à inclure les fragments dans des blocs de paraffine grâce à un appareil d'inclusion, selon les étapes suivantes :

- Préchauffage des moules et des cassettes dans une console thermique.
- Mise en place centrée du tissu dans le moule à moitié rempli de paraffine, à l'aide d'une pince.
- Refroidissement du bloc sur une plaque réfrigérante.
- Démontage et récupération des blocs.

- **Confection des coupes**

La confection des coupes a été réalisée à l'aide d'un microtome de type Minot .Après

installation du bloc, le rabotage commence en ajustant l'échelle à 15 ou à 20 µm, celle-ci est ramenée à 5 µm ou moins pour avoir des coupes fines

- **Etalement**

Les rubans sont ramollis dans un bain marie à 37°C, puis recueillis sur lames préalablement numérotées à l'aide d'un crayon diamant. Après séchage sur une plaque chauffante, les lames sont mises dans une étuve à 37°C, pendant une durée de 24 h afin d'augmenter l'adhérence des coupes.

- **La coloration**

La méthode HE est une coloration de routine, utilisée pour tous fragments étudiés dans le but d'obtenir une topographie générale de l'échantillon. C'est une combinaison entre deux colorants, l'un basique hématoxyline qui colore le noyau en bleu violacé et l'autre acide éosine qui confère une coloration rose au cytoplasme.

.Mode opératoire

- Déparaffinage par passage de l'échantillon dans 3 bains de xylène d'environ 3 à 5 mn.
- Hydratation par passage dans 3 bains d'alcool de concentration décroissante (100°, 95°, 75°), pendant 2 min pour chaque bain. Dans le but de retirer le xylène et de le remplacer par de l'eau.
- Rinçage à l'eau courante.
- Coloration à l'hématoxylène
- Rinçage à l'eau courante.
- Passage des coupes dans une solution de carbonates de lithium (Li₂CO₃).
- Rinçage à l'eau courante.
- Coloration à l'éosine puis rinçage.

- Déshydratation par passage dans l'éthanol à 95° puis 100° pendant 30à60 secondes.
- Eclaircissement par passage dans 2 bains de xylène de 30à60 secondes chacun.
- Montage sur lame à l'aide de milieu synthétique Eukitt.

(Martoja , 1967 ; Gabe, 1968 ; Reive , 1984)

Les chercheurs utilisent des corticostéroïdes pour traiter des maladies articulaires (tel que l'arthrose). Par contre, ils ont rarement été utilisés dans l'arthropathie hémophilique (**Rodriguez-merchan, 2018**). Afin de connaître l'efficacité des corticostéroïdes dans AH, nous avons sélectionné un groupe d'articles qui sont en relation avec notre sujet.

En 2016, l'équipe chinoise de Martin ont réalisé une série de cas pour évaluer l'efficacité des corticostéroïdes. Ils ont prouvé l'efficacité et ceci en raison de la bonne solubilité de (TH) et donc plus longue durée d'action intra-articulaire (**Martin et al., 2016**). Comme a été déjà décrit dans le chapitre rappels bibliographique que la synovite de l'AH est semblable à celle de panus synoviale de la (PR), et plus au niveau de l'arthrose avancée (**Melchiorre et al., 2017**).

En 2012, l'équipe d'Hetland de l'hôpital de Denmark ont évalué l'efficacité à court et à long terme des injections intra-articulaires de bétaméthasone chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ils ont trouvé que l'efficacité à court terme de bétaméthasone a été évaluée par une bonne réponse. (**Hetland et al., 2012**)

En 2016 l'équipe Iranique de Hajjalilo ont examiné l'efficacité de deux corticostéroïdes dans le traitement des arthrites rhumatoïdes dans l'articulation de genou. Hajjalilo et al ont réalisé une étude comparative de deux corticostéroïdes (hexacétonide de triamcinolone et dexaméthasone) par une injection articulaire. Ils ont prouvé que l'hexacétonide de triamcinolone (TH) a produit un effet anti-inflammatoire plus rapide et plus soutenu que le dexaméthasone. Il y a deux revues systémiques ont montré que la TH est plus efficace que Acétonide de triamcinolone, bétaméthasone, et méthylprednisolone (**Hajjalilo et al., 2016**).

En ce qui concerne la pathogenèse de ce phénomène, la principale conséquence est apparue comme des épisodes répétés de saignement conduisant à une inflammation, une angiogenèse et une hypertrophie synoviale (**Norooznejad et al., 2016**), qui sont des caractéristiques importantes de la plupart des affections arthritiques (**Wyseure et al., 2016**), et ils sont ciblés par les corticostéroïdes intra-articulaires (**Martin et al., 2016**).

Les injections intra-articulaires des corticostéroïdes sont couramment utilisées dans le traitement de l'arthrose articulaire (**Rodriguez-merchan, 2018**). Les corticostéroïdes

inhibent l'expression de cytokines inflammatoires dans la synoviale et le liquide synoviale qui incluent l'interleukine (IL-1) et (l'IL-6) (**Klint et al., 2005**), qui sont considérés comme des médiateurs importants de la synovite chronique, dégradation du cartilage et la destruction de l'articulation chez les hémophiles (**Tickenbrock, 2016**), et autres conditions arthritiques (**Rahmati et al., 2016**). Les corticostéroïdes ont également un effet anti-angiogénique (**Oliver et al. 2006**), ces derniers inhibent la migration des neutrophiles vers l'articulation (**Jones et al., 1991**). Bien que les corticostéroïdes ont un potentiel significatif pour l'inflammation ainsi que la vascularisation synoviale dans AH (**Martin et al., 2016**).

En 2016, l'équipe chinoise de Martin ont pensé que les propriétés anti-inflammatoires des corticostéroïdes injectées ne contribuent pas seulement à la résolution de la douleur chez les patients atteints d'arthropathie hémophilie, mais peuvent également laisser présager des effets anti-angiogéniques qui peuvent ajouter un avantage pour ces derniers (**Martin et al., 2016**).

En Espagne dans les années 2018 Rodriguez a examiné l'efficacité de l'injection intra-articulaire des corticostéroïdes chez les patients souffrant d'AH douloureuse. Ils ont montré que l'utilisation des injections intra-articulaires des corticostéroïdes semblent soulager les douleurs articulaires pendant quelques semaines (**Rodriguez-merchan, 2018**).

Enfin, la neutralisation de la synovite chronique dans l'AH est à la base de la prévention de la destruction articulaire (**Boukara, 2019**).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'arthropathie hémophilie répétée correspond à une toxicité articulaire induite par le sang. Cette dernière est le résultat des épisodes répétés d'hémarthrose. Les effets toxiques chroniques du sang intra-articulaire conduisent à une synovite toxique ferrique à l'origine d'une érosion ostéo-cartilagineux.

Dans l'AH, le plus souvent le sang dans l'articulation crée un environnement de cytokines inflammatoires avec de nombreux médiateurs, tel que, le facteur de nécrose tumorale (TNF), interleukine (IL-1), les métallo-protéinases matricielles et d'autres qui sont impliquées dans la pathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de l'arthrose.

Au terme de ce travail nous avons pu la mettre en œuvre un modèle expérimental fiable par la création d'hémarthrose chronique comme décrit dans la bibliographie. Trois injections intra-articulaires répétées par une semaine, de 1.5 cc du sang. Nous pouvons conclure que notre modèle d'induction de synovite va pouvoir conduire une AH. Sur le plan histologique l'intoxication par le sang traduite principalement par des altérations au de différents compartiments de la synoviale par le biais de :

- Dépôt intracellulaire de fer dans les chondrocytes.
- Une hyperplasie synoviale.
- Un œdème synovial.

Cependant cette étude nous a permis d'utiliser de nouvelle thérapeutique, comme les corticostéroïdes et de comparer deux molécules anti-inflammatoires à long durée betaméthasone (DIPROSTENE) et hexacétonide de triamcinolone (HEXATRIONE 2 %). Ces derniers ont un rôle majeur dans la réduction des médiateurs inflammatoire ainsi qu'une diminution de flux sanguin au niveau de la membrane synoviale. Nous avons constaté que TH a un effet meilleur que le bétaméthasone au cours des lésions inflammatoires articulaires. TH semble jouer un rôle majeur dans la neutralisation d'une synovite chronique hémophilique.

En résumé, les résultats obtenus à partir de la synthèse d'articles de recherches montrent que l'administration de TH en tant que traitement anti-inflammatoire à long durée pourrait être amélioré le résultat de l'AH et aider à la gestion thérapeutique.

Cette étude reste préliminaire vu le manque des résultats sur l'effet de TH chez les patients atteints d'AH et qu'il serait nécessaire d'approfondie cette recherche scientifique expérimental à travers les objectifs suivant :

- Vérifier la présence d'AH par une échographie.
- D'élargir le nombre de lapins afin d'obtenir des résultats plus significatifs.
- D'étudier le phénomène de neutralisation synovial par TH.
- Comparer le TH avec d'autres corticostéroïdes.
- Introduire l'immuno- histochimie dans l'évaluation du traitement des synovites.