



Une maladie lysosomale

Question

Bonjour,

J'ai lu qu'un dysfonctionnement des lysosomes pouvait entraîner des maladies comme la goutte. Pouvez-vous me le confirmer et m'expliquer le processus. Merci

Réponse

Ce qu'on qualifie généralement « crise de goutte » est une inflammation articulaire aiguë, déclenchée par des microcristaux d'urate de sodium. Cette pathologie est liée à des troubles du métabolisme des purines dont la conséquence est la production de ces microcristaux dans le liquide synovial des articulations. S'en suit une inflammation déclenchée par le contact des microcristaux d'urate avec les cellules phagocytaires de la membrane synoviale, voire la phagocytose elle-même de ces microcristaux. Cette interaction avec les cellules phagocytaires déclenche alors une réaction en chaîne, débouchant sur un orage cytokinique :

- l'activation de l'inflammasome NALP3 permet à la caspase-1 de cliver la pro-interleukine-1 (IL-1) inactive en IL-1 active (cytokine) puis sa dégranulation ;
- cette cytokine favorise le recrutement et l'activation de monocytes et de polynucléaires neutrophiles dans la synovite et la cavité articulaire, qui participent à cette phase d'inflammation aiguë ;
- les amas de microcristaux sont entourés peu à peu d'une masse cellulaire riche en macrophages actifs, voire de cellules ostéoclastiques, maintenant l'inflammation à bas grade.

Il s'agit bien d'une atteinte lysosomale, qui apparaît comme une réaction de défense de l'organisme faisant appel essentiellement à l'immunité innée. Pour rappel, le système immunitaire inné a évolué, reconnaissant des motifs microbiens ou des particules - notamment exogènes -, grâce un ensemble de récepteurs (PRR, *pattern recognition receptor*) présents à la surface de certaines cellules phagocytaires. L'activation de ces PRR entraîne une réponse transcriptionnelle qui conduit à une néosynthèse protéique.

L'inflammasome, quant à lui, est un complexe de cette immunité innée qui, en réponse à la détection de signaux de danger par certains PRR, conduit à l'activation spécifique d'une caspase inflammatoire, la caspase-1. La caspase-1 activée déclenche alors la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que les interleukines (IL-1 β et IL-18).

Par ailleurs, on connaît actuellement plus de 50 maladies dites « lysosomales ». Ces maladies sont dues au dysfonctionnement des lysosomes, la plupart de ces maladies étant d'origine génétique.