

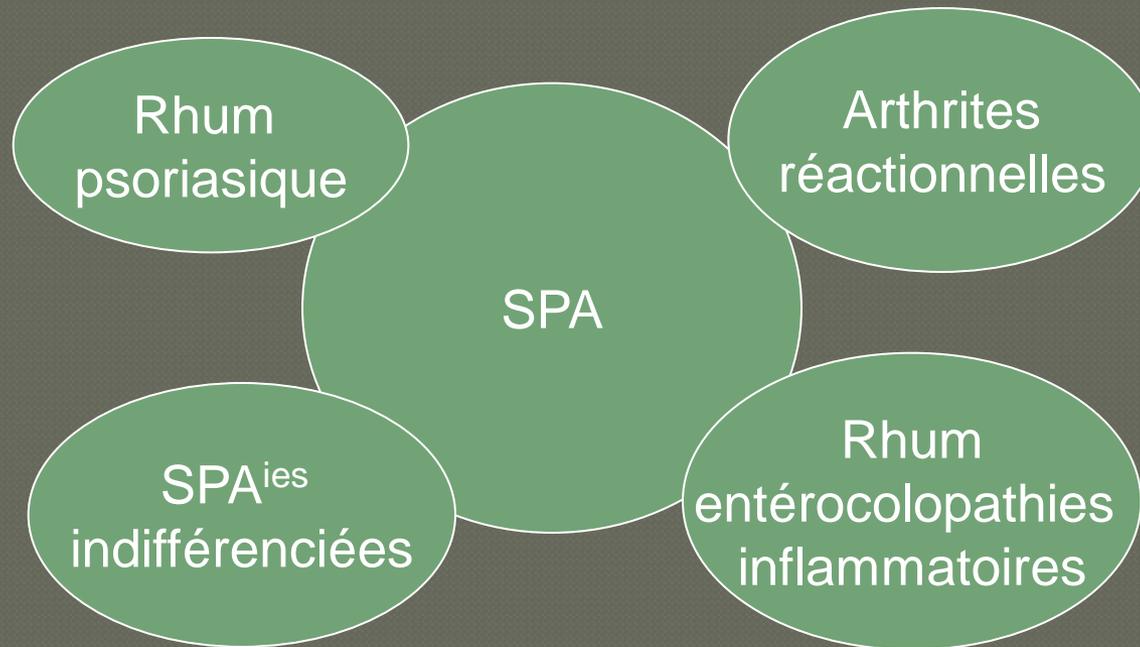
SPONDYLARTHROPATHIES ET INFLAMMATION



Dr Pascale Vergne-Salle
Service de Rhumatologie, CHU de Limoges

Membre enseignant chercheur EA 4021

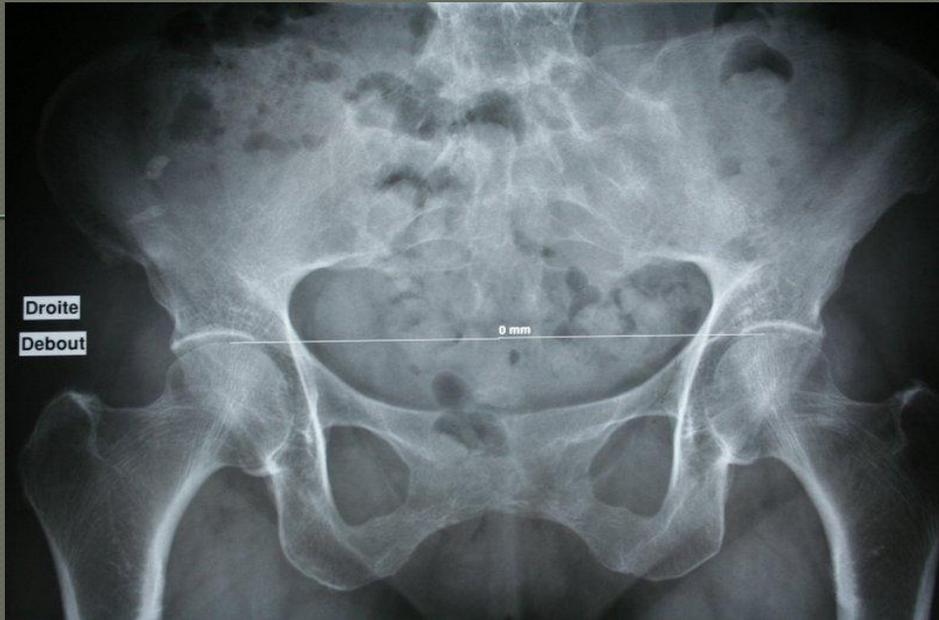
- Rhumatisme inflammatoire chronique
- Prévalence des SA^{ies} en Europe = 1 à 2%
- Age moy : 26 ans, ratio homme/femme: 2/1
- 5 sous-groupes



CARACTERISTIQUES COMMUNES

- Association avec l'antigène HLAB27
- Caractéristiques cliniques: Atteintes inflammatoires
 - du rachis et articulations sacro-iliaques
 - périphériques
 - des enthèses (insertion ligaments tendons)
 - extra-articulaires: digestive, oculaire, cardiaque, cutanée
- Caractéristiques radiologiques





Sacroiliite



Syndesmophytes
et ankylose vertébrale



inflammation → érosion → construction → fusion

Délai moyen entre 1ers symptômes et diagnostic entre 5 à 7 ans

- Évolution par poussées avec des périodes de rémission
- lombalgie: symptôme fréquent
- HLA B27:
 - + dans 8% de la pop caucasienne,
 - dans 10 à 30 % des SPA^{ies}
- Signes radiologiques tardifs après plusieurs années
- Critères diagnostics: Amor, New York modifiés, ESSG et ASAS

Diagnostic précoce

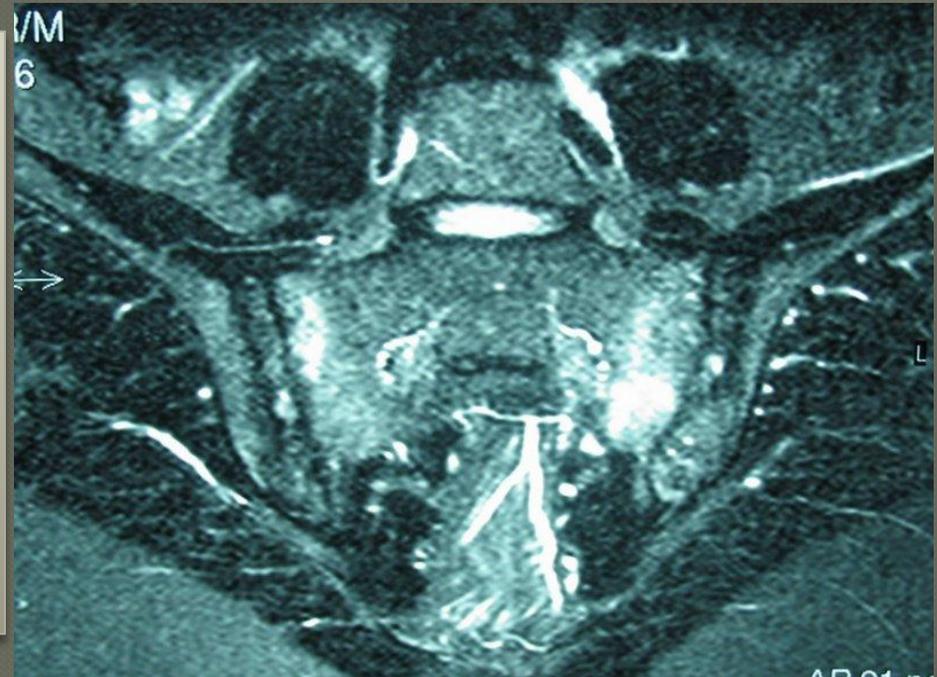
- Éviter explorations inutiles, traitements inappropriés
- AINS et rééducation dès le diagnostic
- ANTI-TNF α d'autant plus efficaces que la maladie est précoce

IRM des sacroiliaques:

Synovite (hypersignal de l'interligne)

Capsulite (partie ant ou post de l'interligne SI)

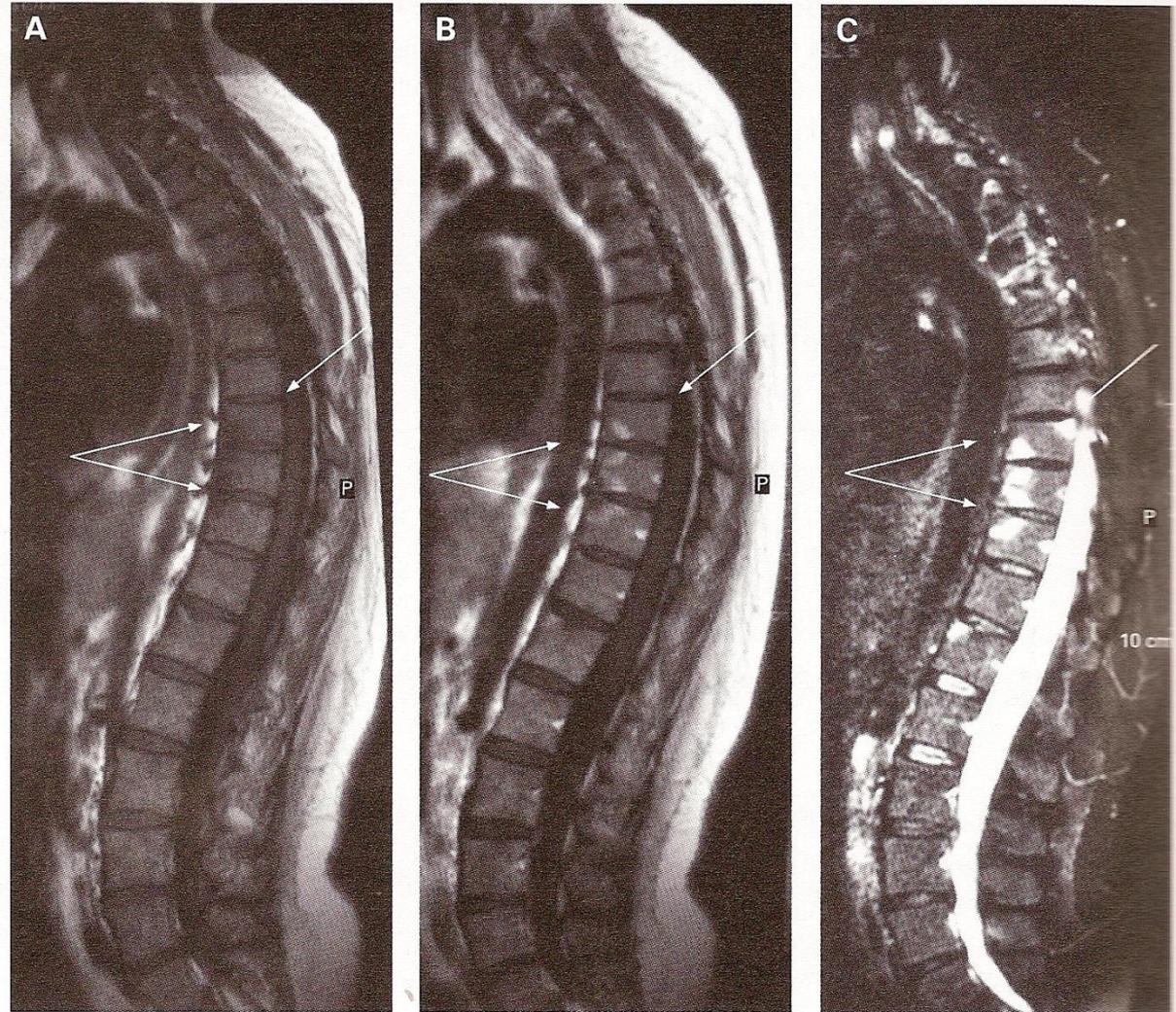
Enthésite (signal inflammatoire au siège des insertions ligamentaires et tendineuses dans la partie non synoviale de la SI)



Supplement

Typical active inflammatory and chronic lesions of the spine in axial spondyloarthritis

Figure 1 Spondylitis anterior and posterior (arrows) in three different MRI sequences: (A) T1 pre-gadolinium sequence, (B) T1 post-gadolinium sequence, (C) short tau inversion recovery (STIR) sequence. As a sign of inflammatory spinal lesion, the hypointense lesions in T1 are shown as hyperintense lesions after gadolinium enhancement and in the STIR sequence. By contrast, hypointensity in T1 pre-gadolinium (A) and post-gadolinium (B), or STIR (C), is considered a sign of erosion, as seen in the thoracic vertebrae of this patient with ankylosing spondylitis.



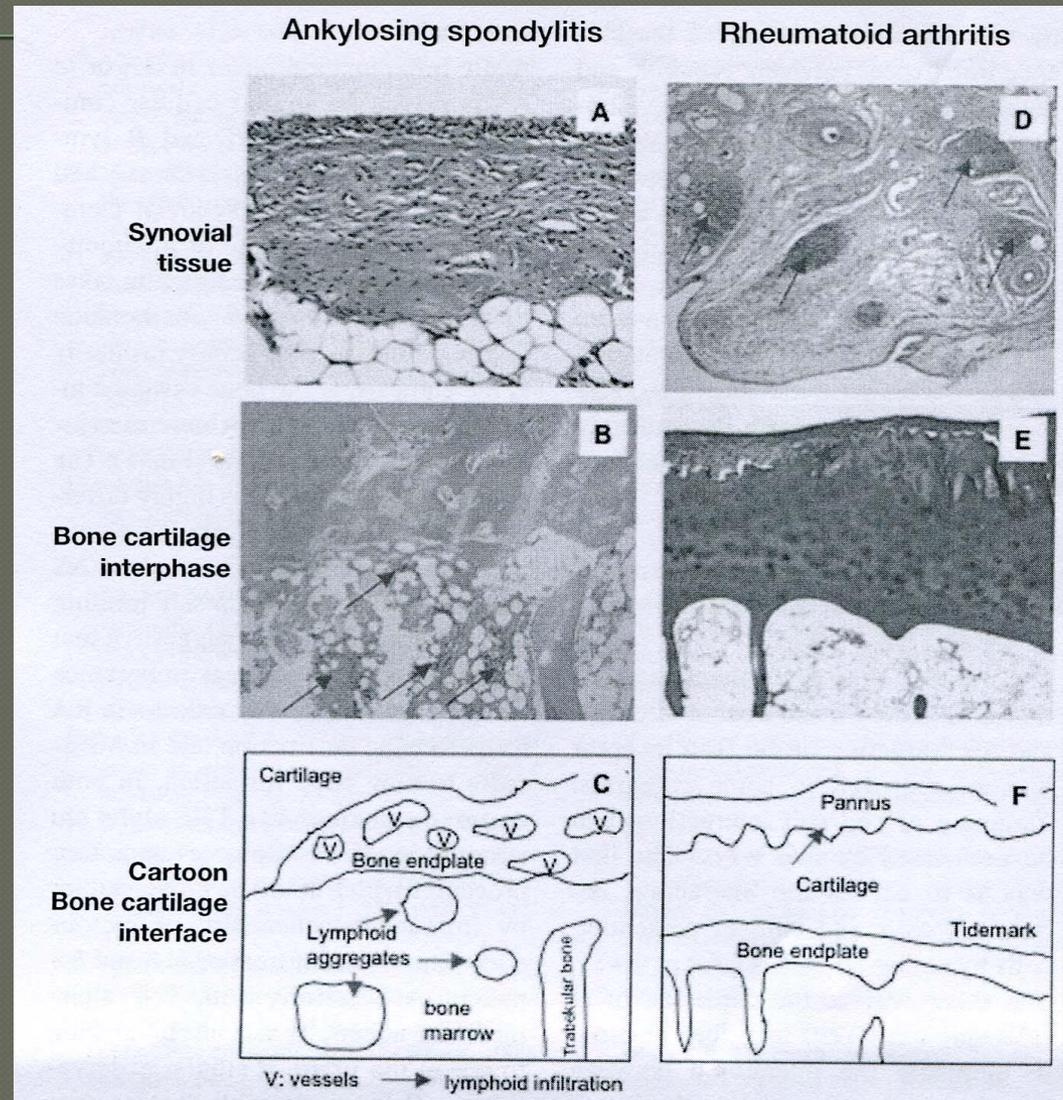
Traitements

- 1^{ère} intention: AINS
- Traitement anti-TNF α :
 - Critères de New York ou atteinte SI ou rachis (Rx ou IRM)
 - Maladie active
 - Après échec:
 - à au moins 3 AINS dans les formes axiales
 - à un DMARDs (MTX, salazopyrine ou léflunomide) dans les formes périphériques

Pham et al, Joint Bone Spine 2007

Physiopathologie:

- *Enthésite, inflammation interface os cartilage, ostéite sous chondrale,*



Physiopathologie: immunité cellulaire et cytokines

- Etudes histopathologiques:
 - Au sein des SI: infiltrats de \neq T CD4+, CD8+, macrophages (CD68+)
 - avec ARNm de $\text{TNF}\alpha$ et $\text{TGF}\beta$
- Production de $\text{TNF}\alpha$ et d'IL-6 dans les lésions récentes et actives et de $\text{TGF}\beta$ dans les stades plus avancés de production osseuse avec ankylose

François et al, Ann Rheum Dis 2006; 65: 713-20

Physiopathologie: immunité cellulaire et cytokines

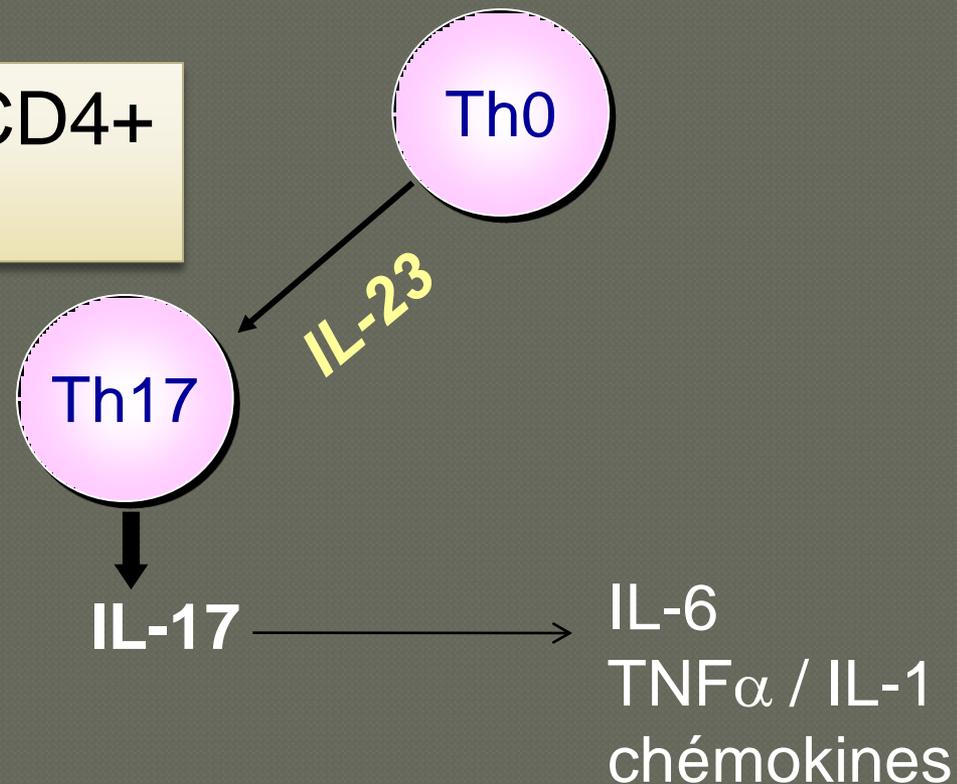
- Dans le serum: taux d'IL-6 et TNF α plus élevés dans la SA comparé aux témoins sains

Bal et al, Clin Rheumatol 2007; 26: 211-5

Physiopathologie: rôle de l'axe IL-23/IL-17

- L'IL-23: CK proinflammatoire de la famille de l'IL-12

Polarisation des CD4+
naïves en Th17



Physiopathologie: rôle de l'axe IL-23/IL-17

- Taux plasmatiques et dans le liquide synovial d'IL-17 élevés, comparés aux témoins sains, la PR ou l'arthrose

Jandus et al, Arthritis Rheum 2008; 58: 2307-17

- L'IL-12-p40 augmentée dans la SA et la PR comparées à l'arthrose (reflète l'IL-12 et l'IL-23).

Wendling et al, Clin Rheumatol 2009; 28:187-90

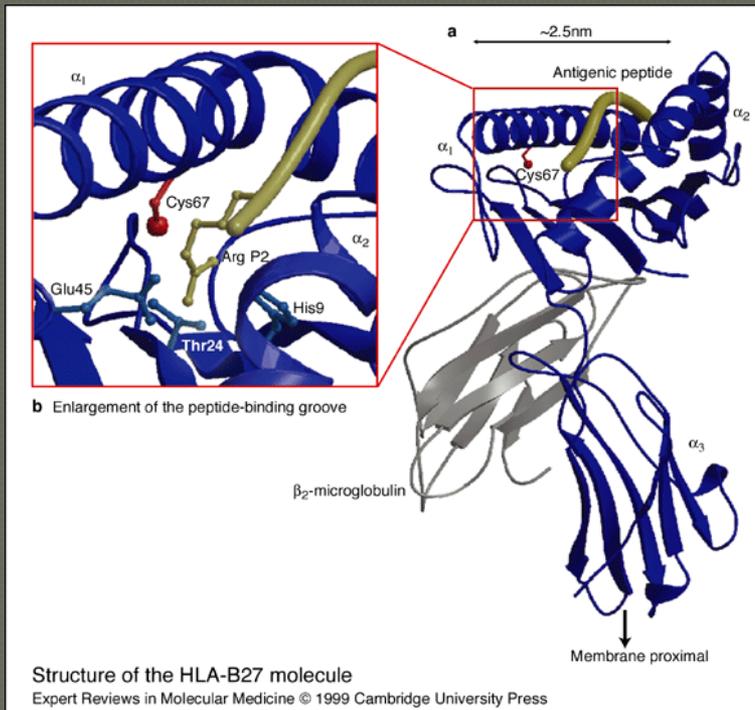
Avenir: étude de l'IL-23

- Ustekinumab: Ac monoclonal rh anti p40 IL-12/23

Efficace dans la maladie de Crohn, le psoriasis et le rhumatisme psoriasique

Physiopathologie: une maladie polygénique

- Lien avec l'antigène HLA B27
 - Rat transgénique pour HLA B27 et la $\beta 2m$: SA
 - Rats élevés en ambiance stériles: pas de SA
 - Structure tridimensionnelle de HLA B27



2 hélices délimitant une zone de fixation du peptide antigénique qui sera présenté aux CD8+

Hypothèses pathogéniques

○ Peptide arthritogène:

- peptide d'un Ag exogène (bactérien) présenté par HLA B27, réponse T cytotoxique (CD8)
- peptide avec un mimétisme moléculaire pour un ligand de B27
- Cellules T cytotoxiques activées pourraient vaincre la tolérance vis-à-vis de ce ligand
→ autoimmunité, lésions tissulaires et inflammation

Hypothèses pathogéniques

● Implication de HLA B27:

- « pince à sucre » reste fermée
ponts disulfure entre résidus de cystéine: « misfolding »
→ présentation moins efficace, persistance de germes et stress cellulaire
- Molécules HLA B27 dimériques: présentations atypiques aux T CD4+ et Ly NK et réponse immune

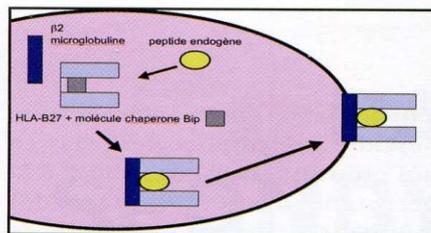


Figure 3 - Assemblage normal d'une molécule HLA de classe I : un peptide vient se loger dans la "pince à sucre", et contribue à stabiliser celle-ci, avant son expression à la membrane.

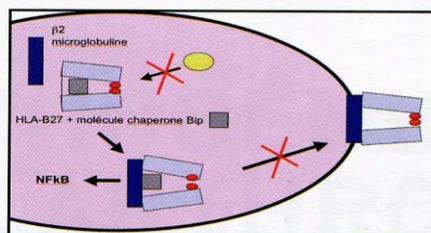


Figure 4 - Assemblage anormal facilité chez les HLA-B27 par les résidus cystéines :
- la pince à sucre se ferme avant d'avoir lié un peptide ;
- stress cellulaire (NF-κB) + défaut de présentation à la membrane.

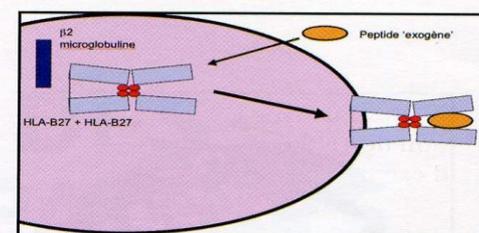


Figure 5 - Autre incidence des résidus cystéines : création d'homodimères B27 :
- présentations atypiques (aux TCD4 et aux NK) ;
- et/ou liaison aux récepteurs PIR/LIR.

Autres facteurs génétiques

- Moins de 5% de la pop HLA B27 développe une SA
- HLA B27 \approx 20-50% du risque génétique total pour la SA
- Techniques de criblage du génome en entier: isolement de 3 gènes candidats

Autres facteurs génétiques

◉ Le cluster de l'IL-1:

- Complexe de 9 gènes dont IL-1 β , IL-1RA
- IL-1: CK proinflammatoire dont l'action semble peu affectée par les inhibiteurs extraC(anakinra)
- Fonctions intracellulaires de l'IL-1 et leur rôle dans l'inflammation ?

◉ Le récepteur de l'IL-23:

- IL-23R exprimé par les Ly Th17
- Association entre ce gène et le Crohn, et le psoriasis (Burton Nat Genet 2007; 39: 1329-37)

Autres facteurs génétiques

- L'aminopeptidase regulator of TNFR1 shedding = ARTS1

Aminopeptidase endoplasmique associée au reticulum, avec 2 fonctions:

- **Clivage des R. des CK** (IL-1, IL-6, TNF) de la surface cellulaire

La perte des fonctions des variants d'ARTS1 pourrait ainsi avoir des effets pro-inflammatoires

- **Apprêter les peptides** pour la présentation par les mol HLA de classe I

Chez les souris ko ARTS1: présentation défectueuse des Ag à la surface des cellules

Progression structurale et inflammation

- Lente, irrégulière, grande variabilité individuelle
- Petites érosions marginales → condensation osseuse et syndesmophytes
- Outil de mesure validé: mSASSS (0-72)
- Progression moy: 1,5 unités/2 ans
- La plus petite différence détectable (SDD): 2 unités /2 ans
- 1/3 des patients: progression > à la SDD

Progression structurale et inflammation

- La relation entre inflammation IRM et syndesmophytes est complexe
- Signe de Romanus: ↑ risque de syndesmophyte 2 ans plus tard (OR: 1,5-5)
- La majorité des syndesmophytes apparaissent à des endroits où il n'y avait pas d'inflammation en *IRM*
- *Les anti-TNF: pas ou peu d'effet sur la progression structurale à moy terme*

Progression structurale et inflammation

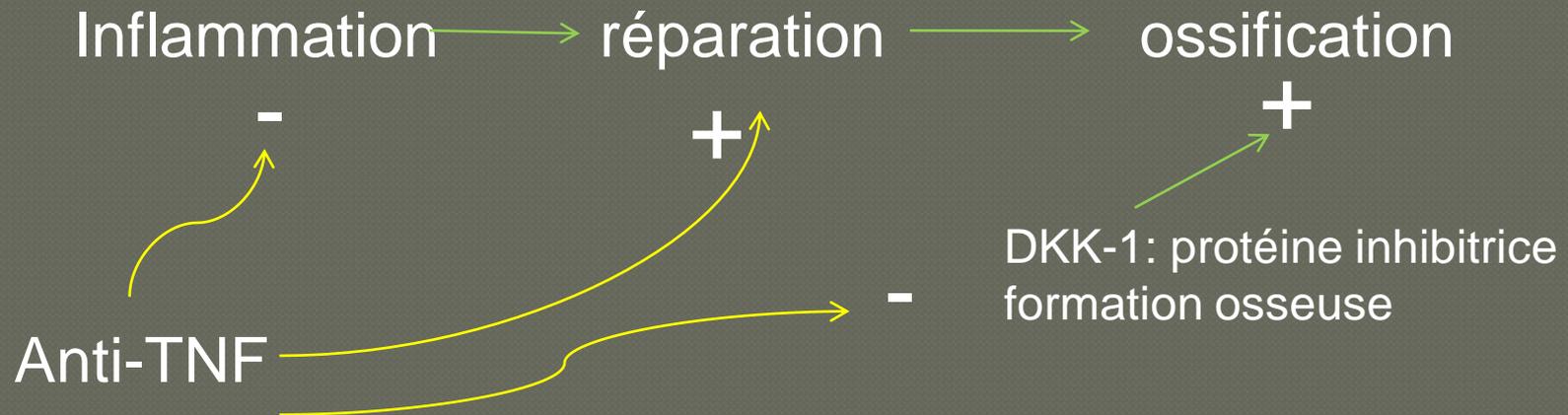
- → dissociation entre inflammation et progression structurale
- Progression: formation osseuse = phénomène de réparation ou de stabilisation en réponse à un stress inflammatoire ?

Progression structurale

PR	SA
Déséquilibre entre résorption et ostéoformation en faveur DESTRUCTION	Balance résorption/ formation penche de l'autre côté En faveur OSTEOFORMATION
↑ résorption activité ostéoclastique : syst RANK/RANKL	
↓ ostéoformation Syst dickklof-1/ wingless (DKK-1/Wint) activité ostéoblastique DKK-1 (inhibiteur de la formation osseuse): taux plasmatique ↑	Taux plasmatique de DKK-1 très ↓ Diarra et al, Nat Med 2007; 13:156-63 Sieper et al, EULAR 2010

Progression structurale

SA



CONCLUSION

- Physiopathologie de la SA: nombreuses inconnues
- Composante génétique et intervention de l'environnement (bactérien)
- L'inflammation au cœur de la physiopathologie:
 - Évènement déclenchant ?
 - Pourquoi interface cartilage / os ?
 - Séquence inflammation/réparation/formation osseuse et ankylose ?