Revue du Rhumatisme 82S (2015) A19-A22

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Conférence d'actualité

L'intestin des spondyloarthrites

Daniel Wendling

Service de Rhumatologie, CHRU de Besançon, et Université de Franche-Comté, boulevard Fleming, 25030 Besançon

INFO ARTICLE

Mots clés :
Spondyloarthrite
Intestin
MICI
Microbiote
IL-23
Intégrines

RÉSUMÉ

Les relations entre intestin et spondyloarthrite sont connues de longue date, mais ont été actualisées par des découvertes récentes. Il a ainsi été montré que l'atteinte inflammatoire digestive était associée à l'activité de la maladie rhumatologique, à l'inflammation sacro iliaque en IRM et à l'augmentation de marqueurs biologiques de l'inflammation digestive (protéines S100) ou d'anticorps anti microbiens (anti flagelline). Une activation de l'axe IL-23/Th17 à partir de l'intestin a été objectivée, avec possibilité de migration de cellules lymphoides exprimant le récepteur de l'IL-23 vers le sang, la moelle osseuse et l'articulation, avec implication des molécules d'adhésion. Le rôle des agents bactériens digestifs apparaît grandissant, impliquant le microbiote et son déséquilibre (dysbiose) susceptible d'induire une production d'IL-23 et de phénomènes inflammatoires locaux. Ces différents éléments permettent de dégager des perspectives thérapeutiques futures.

© 2015 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

De tout temps, l'intestin a occupé une place particulière à côté ou dans les spondyloarthrites (SpA) : les atteintes rhumatologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les arthrites réactionnelles à point de départ digestif font partie de la famille des spondyloarthrites [1]. L'atteinte digestive inflammatoire se trouve dans les différents systèmes de critères de classification, comme élément d'orientation et argument complémentaire. Mais les progrès récents ont fait évoluer ces relations, à telle enseigne que l'intestin peut être présenté actuellement, non plus comme un simple élément associé, mais comme un acteur de la maladie, à l'interface entre les éléments d'environnement et les phénomènes immunologiques des spondyloarthrites. Au-delà des conceptions physiopathologiques, ces constatations peuvent conduire à des modifications de prise en charge ou vers de nouvelles orientations thérapeutiques.

2. L'intestin de la spondyloarthtite au siècle dernier.

Indépendamment de l'association connue entre spondyloarthrite et MICI [2,3], notée chez 5 à 10 % des patients rhumatologiques, les études de coloscopie systématique menées dans les années 1980, en particulier par les équipes belges, avaient permis d'observer une inflammation microscopique sans symptôme intestinal clinique chez 50 % des patients avec SpA. Deux types d'inflammation avaient été décrits : une inflammation aiguë (de type infectieux) plutôt associée à un tableau d'arthrite transitoire, et une inflammation chronique (ressemblant à une maladie de Crohn) plus volontiers associée à une arthrite persistante. Dans l'évolution ultérieure, 6,5 % des SpA avec atteinte inflammatoire histologique développent une MICI dans les 5 ans, s'élevant à 20 % en cas d'inflammation chronique, avec un risque plus important d'évolution vers une spondylarthrite ankylosante. Il avait également été signalé le fréquent parallélisme entre l'inflammation articulaire, en particulier périphérique et l'inflammation digestive. Une altération de la barrière intestinale avait déjà été individualisée [4] au cours de la spondylarthrite ankylosante, de même que l'implication de l'immunité humorale muqueuse (et en particulier le système IgA) [5,6] de même que potentiellement les molécules d'adhésion impliquées dans les migrations cellulaires [7,8].

L'implication des agents infectieux était reconnue, avec différents arguments / niveaux de preuve. Ainsi diverses bactéries à tropisme digestif (*Yersinia, Shigella, Salmonella*) peuvent induire le développement d'une arthrite réactionnelle ou une poussée de spondylarthrite, avec pour *Salmonella*, une interaction potentielle avec HLA-B27 (les lignées monocytaires exprimant HLA-B27 éliminant moins les souches de Salmonelles). *Klebsiella pneumoniae* avait également occupé un temps la vedette : présence dans les selles, anticorps IgA anti klebsielle associés à la spondylarthrite et à l'activité inflammatoire, similitude antigénique de six acides aminés entre une nitrogénase de *Klebsiella* et une partie d'une chaine alpha de la molécule HLA-B27. Certains de ces résultats n'ont pas pu être répliqués ou confirmés. L'argument majeur est venu du modèle de rat transgénique pour HLA-B27 et β2 microglobuline humaine, qui reproduit un tableau de spondyloarthrite avec atteinte squelettique et atteinte inflammatoire colique, qui n'apparaissent pas lorsque les animaux sont élevés en ambiance stérile, mais après introduction d'une flore intestinale normale [9].

3. Les données récentes

3.1 Fréquence de l'atteinte intestinale dans la SpA récente

La fréquence de l'association à une MICI est confirmée, y compris dans les formes récentes. Ainsi, dans la cohorte DESIR, incluant des patients de moins de 50 ans, souffrant de douleurs rachidiennes de type inflammatoire depuis plus de 3 mois et depuis moins de 3 ans,

Adresse e-mail : dwendling@chu-besancon.fr

suggérant une spondyloarthrite récente, une MICI est notée dans 5 % des cas sur les 708 patients à l'inclusion, et est significativement associée à une uvéite [10].

3.2 Inflammation intestinale

Les nouvelles études d'iléocolonoscopie systématique ont confirmé la présence d'une atteinte inflammatoire microscopique de l'intestin dans 46 % des cas. Les paramètres associés de façon indépendante à cette atteinte intestinale sont : le sexe masculin (Odds ratio 8,9), l'activité élevée de la maladie, évaluée par BASDAI (OR 2,05), une altération de la mobilité, appréciée par le score BASMI (OR 1,94) et le jeune âge (OR 0,85) [11]. Il n'a pas été trouvé d'association avec la présence de HLA-B27, d'arthrite ou d'enthésite, uvéite, psoriasis, la prise d'AINS ou les antécédents familiaux de SpA. La prévalence de l'inflammation intestinale était comparable entre spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique. D'autre part, les auteurs ont également montré sur cette cohorte un lien entre inflammation digestive et le degré d'œdème osseux sacro iliaque chez les sujets de sexe masculin atteints de spondyloarthrite axiale [12]. Enfin la même équipe a mis en évidence dans la muqueuse digestive des patients avec inflammation une augmentation de l'expression de VEGF, de la vascularisation muqueuse et de l'expression de VCAM-1 et du facteur de croissance placentaire [13], favorisant ainsi un environnement propice au trafic (circulation) des cellules immunes.

3.3 Marqueurs biologiques d'activité intestinale

Des marqueurs indirects de l'inflammation muqueuse sont couramment utilisés au cours des MICI. Au cours de l'inflammation, les macrophages s'accumulent au site d'inflammation et libèrent différentes protéines S100 durant la phase initiale de la réponse immune. Ces protéines font partie des DAMPs (damage associated molecular pattern proteins), activateurs endogènes de l'immunité innée (TLR) qui partagent des récepteurs avec les PAMPs (pathogen associated molecular patterns) exogènes. Ces protéines S100 reflètent ainsi l'activation de l'immunité innée, amplifiée par le défaut d'activité NOD2/CARD15, dont les polymorphismes sont associés à la maladie de Crohn et à la SpA (uniquement en cas d'inflammation digestive chronique associée) [14,15]. La calprotectine est un hétérodimère de protéines S100A8/9, dont le dosage fécal est reconnu et utilisé en pratique courante comme marqueur d'inflammation digestive [15]. Récemment différentes équipes ont évalué l'intérêt du dosage sérique de calprotectine dans la spondyloarthrite. Ainsi, en étudiant l'évolution radiographique sur 2 ans chez 76 patients de la cohorte allemande GESPIC, il a été montré que chez les patients qui développaient une progression radiographique en deux ans, les taux de calprotectine sérique étaient significativement plus élevés, comparativement aux patients sans progression radiographique [16], proposant ce dosage comme marqueur indépendant de progression radiographique spinale. La calprotectine sérique semble pouvoir être aussi un marqueur biologique de réponse thérapeutique aux anti TNF, avec une moyenne standardisée de réponse plus élevée que la CRP ultrasensible [17]. Cependant, la corrélation avec l'activité clinique de la maladie n'est pas confirmée dans d'autres études [18].

La présence d'anticorps antimicrobiens est plus fréquemment mise en évidence chez les patients atteints de MICI que dans la population témoin, et est associée à un phénotype plus sévère, reflétant l'implication potentielle des antigènes bactériens dans cette maladie. Dans un travail les taux sériques d'anticorps anti saccharomyces cerevisiae (ASCA), anti-I2 (associé à une activité anti-pseudomonas), anti porinC membranaire de E. Coli (anti-OmpC) et anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont évalués chez 80 patients atteints de spondylarthrite ankylosante et 80 sujets contrôle [19]. La médiane des taux d'anti-I2 est significativement plus élevée dans le groupe spondylarthrite par rapport au groupe contrôle, avec plus de patients atteints de spondylarthrite dans le quartile supérieur pour ASCA IgG et ASCA IgA. De la même manière, le taux d'anticorps anti flagelline (anti-CBir1) a été mesuré chez 76 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 77 patients atteints de SA avec MICI, et 48 patients avec rachialgies mécaniques [20]. Ces anticorps détectés dans le sérum et dirigés contre des antigènes microbiens peuvent illustrer le rôle d'antigènes microbiens dérivés de l'intestin dans la SA. La présence de ces anticorps anti flagelline est associée à des formes compliquées de maladie de Crohn, et aux variants de NOD 2 eux aussi associés à des formes plus sévères de cette maladie. Les patients SA ont des taux plus élevés d'anticorps anti flagelline que les patients avec rachialgies mécaniques, la positivité est associée à une élévation des marqueurs biologiques de la phase aiguë de l'inflammation ; les taux d'anticorps anti flagelline sont plus élevés en cas de SA avec MICI par rapport aux SA isolées.

3.4 Axe IL-23/Th17

Cet axe occupe actuellement une place majeure dans la physiopathologie de la spondyloarthrite [21]. Certains éléments de l'implication de cette voie semblent communs à la spondyloarthrite et aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : c'est le cas de polymorphismes du récepteur de l'IL-23, aboutissant à une perte de fonction, et ainsi associés à une « protection » vis-à-vis de la spondyloarthrite ou de la MICI [15].

L'intestin est une source potentielle d'IL-23. Ciccia et al. ont montré le rôle majeur de l'intestin dans l'activation de la voie IL-23. Ils ont ainsi mis en évidence dans un premier temps une surexpression de l'IL-23 associée à l'inflammation intestinale infraclinique dans la SA [22], puis le rôle de l'autophagie dans la régulation de l'expression intestinale d'IL-23 en cas d'inflammation digestive dans la SA [23]. À partir de biopsies intestinales de patients (n = 20) atteints de spondylarthrite ankylosante (SA), HLA-B27 positive, et de sujets normaux (n = 10) ils ont suggéré que le mauvais repliement ou misfolding de la molécule HLA-B27 pouvait survenir dans la muqueuse intestinale de patients atteints de spondyloarthrite, et s'accompagnait d'une intense activation du processus d'autophagie, plutôt que d'une réponse UPR (unfolded protein response). Cette activation de l'autophagie est associée à une surexpression d'IL-23 dans l'intestin des patients atteints de SA. Compte tenu du rôle de l'autophagie dans la défense anti microbienne (dans le cadre de l'immunité innée, l'autophagie éliminant les pathogènes intra cellulaires, ou dans l'immunité adaptative, la dégradation des protéines par autophagie générant des peptides ensuite présentés par les molécules HLA), ces résultats suggèrent un lien entre le microbiote intestinal et la surexpression d'IL-23 observée dans la SA. L'intestin peut donc être un site d'hyper production d'IL-23.

3.5 Migration cellulaire

Des cellules lymphoïdes innées (ILC) exprimant le récepteur de l'IL-23, dérivées de l'intestin partagent des similarités avec les cellules T résidentes des enthèses mises en évidence par les travaux de Sherlock chez l'animal [24,25]. Ciccia [26] a étudié des biopsies iléales de 20 patients atteints de spondylarthrite ankylosante HLA-B27 positive, et de 15 sujets sains. Des prélèvements de sang périphérique et de liquide synovial ont été étudiés chez 10 patients SA et 10 patients atteints d'arthrose, et de moelle osseuse de 5 biopsies de sacroiliaque inflammatoire et de 5 biopsies effectuées pour suspicion de gammapathie monoclonale ont été analysés. Une expansion significative de cellules CD3+/CD3– CD4– CD8– Tbet+ CD56+ est observée dans l'intestin, le liquide synovial et la moelle osseuse des patients SA comparativement aux sujets contrôle, avec une production de taux élevés d'IL-17 et d'IL-22. Certains marqueurs membranaires présents sur ces cellules dans le sang et le liquide synovial suggèrent leur origine intestinale. Ces résultats actualisent les données plus anciennes de migration cellulaire (itéropathie, homing) impliquant également les molécules d'adhésion : les cellules T activées par des antigènes intestinaux spécifiques peuvent circuler vers la synoviale [27].

3.6 Les agents bactériens

L'implication des micro-organismes intestinaux et de leur environnement (microbiote) est clairement montrée depuis les études

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3387320

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3387320

Daneshyari.com