



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

L'axe IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite : la voie royale ?[☆]

I N F O A R T I C L E

Mots clés :

Spondyloarthrite
Interleukine 23
Interleukine 17
Physiopathologie
Traitement

La transposition de connaissances immuno-pathogéniques vers des options thérapeutiques (de la pathogénie au traitement) représente une confirmation rassurante de concepts que permettent à la fois les progrès de la biologie et des biotechnologies, autorisant ainsi des thérapeutiques logiquement ciblées.

La spondyloarthrite (SpA) (terme actuel qui correspond aux spondylarthropathies, incluant, à côté de la spondyloarthrite ankylosante [SA], le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles et les arthrites des entérocolopathies inflammatoires) représente depuis des années un modèle particulier de maladie inflammatoire. Les lymphocytes Th17, différenciés sous l'influence de l'interleukine 23 (IL-23) et produisant l'IL-17 sont au centre des recherches de diverses maladies inflammatoires, et en particulier de la SpA, avec le développement d'options thérapeutiques basées sur ces résultats.

1. L'axe IL-23/Th17

L'interleukine 23 est une cytokine dimérique (formée de 2 sous-unités : une sous-unité p40, commune avec l'IL-12 et une sous-unité p19, spécifique de l'IL-23) [1] produite principalement par les monocytes et les cellules dendritiques sous l'effet de la stimulation par les lipopolysaccharides et l'activation des TLR, et a pour rôle majeur (avec l'IL-6 et le TGF- β) la polarisation des lymphocytes T CD4 naïfs vers le profil Th17. Le lymphocyte Th17, qui exprime des récepteurs de surface pour le TGF- β et l'IL-23, produit différentes isoformes de l'IL-17 (IL-17A à F), de l'IL-22, de l'IL-6, IL-23 et TGF- β (permettant ainsi un rôle d'amplification). L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire, impliquée dans le contrôle des pathogènes extra-cellulaires, la destruction de la matrice, et développe une synergie avec le TNF- α et l'IL-1 [2]. Les cellules cibles sont diverses, expliquant ainsi les effets de cette cytokine (Tableau 1), et sont activées par l'intermédiaire d'une famille de récepteurs.

L'IL-22 est impliquée dans la prolifération des cellules épithéliales et dans l'induction de protéines anti-microbiennes dans les kératinocytes. L'activation de cette voie utilise les systèmes de signalisation intracellulaire STAT3 et ROR γ t dans les cellules Th17 exprimant des récepteurs de l'IL-23.

2. IL-23 et Th17 dans la spondyloarthrite

Dans la spondylarthrite ankylosante, il a été observé des taux circulants d'IL-17 plus élevés que chez les témoins [3,4] mais non retrouvé par d'autres [5] ; les taux sériques d'IL-23 semblent identiques chez SA et témoins avec des taux synoviaux supérieurs aux taux sériques suggérant une production locale [3].

Dans les structures articulaires rachidiennes (articulations zygapophysaires) de patients atteints de SA, Appel a mis en évidence une fréquence plus élevée de cellules IL-23p19+ dans la moelle osseuse [6] et de cellules mononuclées IL-17+ [7] comparativement à des patients atteints d'arthrose. Dans les autres tissus, il a été observé une hyper-expression de p19 IL-23 (mais pas d'IL-17A) dans la muqueuse intestinale de patients atteints de SA, par rapport à des sujets témoins [8], traduisant une inflammation intestinale infra-clinique.

Il a par ailleurs été mis en évidence un polymorphisme nucléotidique (SNP) du gène du récepteur d'IL-23 associé à la SA, au rhumatisme psoriasique, et aux MICI : la mutation Arg381Gln empêche l'activation de IL-23R et a ainsi un effet protecteur vis-à-vis de la maladie [9].

L'implication de l'axe IL-23/Th17 est également argumentée pour le psoriasis, la maladie de Crohn et le rhumatisme psoriasique [1,10,11].

Dans le modèle animal de rat transgénique pour HLA-B27 [12], il a été mis en évidence une expansion des cellules Th17, induite par les cellules dendritiques.

Enfin, une hyper-expression d'IL-23 et ou d'IL-17 est incriminée dans les mécanismes de survenue de certains effets dits paradoxaux et de type spondyloarthrite (uvéites, psoriasis, MICI, granulomes) survenant sous traitement anti-TNF [13], et améliorés par inhibition de l'IL-23.

Il existe donc un faisceau concordant de constatations témoignant d'une implication de l'axe IL-23/Th17 dans ce groupe de maladies.

3. Mécanismes de l'implication IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite

Les origines de l'IL-23 dans la spondyloarthrites sont potentiellement multiples.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.08.003>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

Tableau 1
Cibles cellulaires et effets principaux de l'IL-17 [2].

Cellule cible	Production	Effet biologique
Macrophage	IL-1, TNF, IL-6	Inflammation
Cellule dendritique	CRP	
Cellule endothéliale	IL-6, MMP	Activation vasculaire
	Coagulation	
Fibroblaste	IL-6, chémokines	Destruction de la matrice extra-cellulaire
	Facteurs de croissance	
	MMP	
Ostéoblaste	RANK-L	Érosion osseuse
	MMP	
Chondrocyte	MMP	Dégradation cartilage

Les micro-organismes [14], par l'intermédiaire des *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPS, qui comprennent les lipopolysaccharides bactériens, la flagelline, le peptidoglycane, reconnus par les cellules par l'intermédiaire des récepteurs Toll [TLR] impliquant ainsi l'immunité innée) sont à l'origine d'une activation des monocytes et cellules dendritiques qui induit la production d'IL-23.

Une autre source d'hyper-production d'IL-23 pourrait être le comportement de la molécule HLA-B27. En effet, les molécules HLA-B27 se replient plus lentement dans le réticulum endoplasmique, à l'origine d'un encombrement local et d'un stress à l'origine de la production d'IL-23 [15] selon le mécanisme *unfolded protein response* (UPR), qui pourrait être amplifié par un défaut de fonctionnement d'aminopeptidases (des variants d'ERAP-1 sont associés à la susceptibilité génétique de la SA).

L'inflammation intestinale infra-clinique pourrait aussi jouer un rôle, l'autophagie régule l'expression d'IL-23 (mRNAp19 IL-23) dans la muqueuse intestinale des patients atteints de SA [16].

On voit ainsi que l'axe IL-23/Th17 pourrait jouer un rôle central dans ce groupe de maladies, à l'interface entre les éléments extérieurs environnementaux, l'intestin, les facteurs génétiques, d'une part, et l'inflammation et les lésions tissulaires, d'autre part.

Cette implication semble renforcée par la mise en évidence et la distribution d'une population lymphocytaire particulière, exprimant le récepteur de l'IL-23, dans un modèle animal de spondyloarthrite [17]. Il s'agit d'un modèle murin d'arthrite induite par des anticorps spécifiques du collagène de type II (CAIA), qui

développe des enthésites sévères et des synovites. Il a été objectivé, dans les enthèses, des cellules T ROR- γ tCD3+CD4-CD8- qui expriment des récepteurs à l'IL-23, à l'interface de l'enthèse, entre le tendon et l'os (enthèses axiales et périphériques). Ces cellules répondent à l'IL-23 en augmentant l'expression d'IL-17A, d'IL-22, ce qui est cohérent avec l'axe IL-23/Th17 (cf. supra), mais aussi de la BMP7 (impliquée dans les mécanismes d'ossification de l'enthèse) [18], mais aussi, du TNF, de l'IL-6, des chémokines et des facteurs de transcription ostéoblastique (Runx2, osterix). L'IL-23 induit une enthésite dans ce modèle, même en cas de déplétion des cellules Th17. Un traitement par anticorps anti-p19 IL-23 réduit l'expression clinique et l'inflammation histologique dans ce modèle. L'enthésite apparaît rapidement (dès j6). Après exposition prolongée à l'IL-23, on observe des arthrites destructrices. Ces mêmes LT IL-23R+ sont mis en évidence dans l'uvéa et la crosse de l'aorte.

Il a également été rapporté récemment (Ciccio F., Eular 2014, OP 0017) chez des patients atteints de spondyloarthrite, l'expansion de cellules IL-23R+ provenant de l'intestin vers l'articulation et la moelle osseuse, et produisant de l'IL-17 et de l'IL-22.

Il existe donc schéma cohérent (Fig. 1) permettant d'envisager l'axe IL-23/Th17 comme une cible thérapeutique privilégiée des différentes formes et des différentes manifestations de spondyloarthrite.

4. Les options thérapeutiques ciblées : la preuve du concept ?

L'axe IL-23/Th17 peut être ciblé sur le plan thérapeutique de diverses manières : blocage de la cytokine par des anticorps monoclonaux ou des récepteurs solubles, blocage du récepteur par des anticorps monoclonaux. On peut ainsi cibler l'IL-23 sur chacune de ses sous-unités (p40 ou p19), l'IL-17A et son récepteur. Différents biomédicaments agissant sur ces cibles sont disponibles ou en développement/évaluation dans la spondyloarthrite axiale et le rhumatisme psoriasique (Tableau 2) [19–24], ciblant principalement la fraction p40 de l'IL-12/23 (et donc inhibant à la fois IL-12 et IL-23), l'IL-17A et son récepteur. Ces études mettent en évidence un effet clinique significativement supérieur au placebo, à court terme (semaine 12 ou 24), et principalement dans le rhumatisme

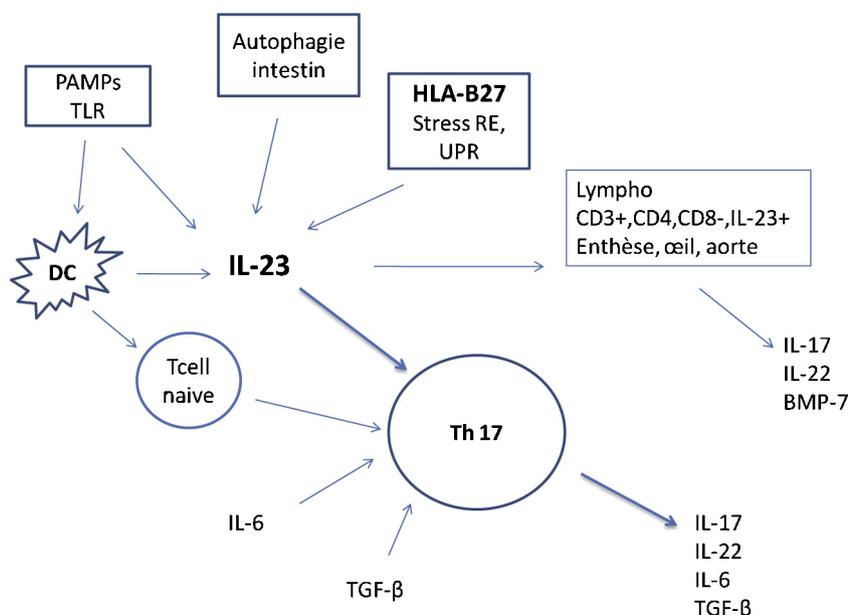


Fig. 1. Axe IL-23/Th17 dans la spondyloarthrite. PAMP : *pathogen associated molecular pattern* ; TLR : *toll-like receptor* ; DC : cellule dendritique ; RE : réticulum endoplasmique ; UPR : *unfolded protein response*.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387431>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387431>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)