



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



Physiopathologie des artérites à cellules géantes



Pathogenesis of giant cell arteritis

Maxime Samson^{a,*,b}, Sylvain Audia^{a,b}, Laurent Martin^c, Bernard Bonnotte^{a,b}

^a Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital François-Mitterrand, CHU de Dijon, 2, boulevard Mal-de-Latré-de-Tassigny, 21000 Dijon, France

^b Inserm, UMR1098, université de Bourgogne Franche-Comté, FHU INCREASE, 21000 Dijon, France

^c Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital François-Mitterrand, CHU de Dijon, 21000 Dijon, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
 Accepté le 7 février 2017
 Disponible sur Internet le 18 mars 2017

Mots clés :
 Artérite à cellules géantes
 Pseudopolyarthrite rhizomélique
 Lymphocytes T
 CD161
 Lymphocytes Th1
 Lymphocytes Th17
 Treg
 Interleukine-6

Keywords:
 Giant cell arteritis
 Polymyalgia rheumatica
 T cell
 Th1 cells
 Th17 cells
 CD161
 Treg
 Interleukin-6

RÉSUMÉ

L'artérite à cellules géantes (ACG) et l'artérite de Takayasu sont deux vascularites granulomateuses affectant les vaisseaux de gros calibre dont la cause exacte n'est pas connue. Néanmoins, les mécanismes physiopathologiques impliqués au cours de l'ACG sont de mieux en mieux identifiés et ont permis l'émergence de nouvelles cibles thérapeutiques comme le blocage de la signalisation de l'interleukine-6 (IL-6). Le facteur déclenchant de ces vascularites n'est pas connu mais l'hypothèse, jamais confirmée à ce jour, d'un agent infectieux activant les cellules dendritiques de l'adventice est privilégiée. Cette activation de la réponse immunitaire innée permet le recrutement et l'activation des lymphocytes T CD4 qui se polarisent en lymphocytes Th1 et Th17. Par la suite, sont recrutés des lymphocytes T CD8 et des monocytes/macrophages qui vont amplifier la réponse inflammatoire locale et contribuer, avec les cellules résidentes de la paroi artérielle, à la destruction et au remodelage de la paroi artérielle conduisant in fine à l'occlusion de la lumière vasculaire à l'origine des complications ischémiques de ces pathologies. Cette revue décrit les récentes avancées dans la connaissance de la physiopathologie de l'ACG et les similitudes entre ACG et pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR).

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Giant cell arteritis (GCA) and Takayasu's arteritis (TA) are two granulomatous vasculitis affecting large arteries. Their exact pathogenesis is not fully understood but major progresses have been done last years, especially in the knowledge of the pathogenesis of GCA, thus providing new therapeutic targets like the inhibition of the interleukin-6 (IL-6) pathway. The trigger of these diseases is not clearly identified but it is thought that an infectious agent could activate and lead to the maturation of dendritic cells that are localized in the adventitia of arteries. Then, CD4 T cells are recruited and polarize into Th1 and Th17 cells that produce IFN- γ and IL-17, respectively. Following IFN- γ secretion, CD8 T cells and monocytes are recruited, monocytes differentiate into macrophages that form giant cells. With the contribution of resident cells, immune cells trigger the destruction and the remodeling of the arterial wall, thus leading to the progressive occlusion of the arterial lumen which is responsible for ischemic symptoms of GCA. In this paper, we review recent progresses in the knowledge of the pathogenesis of GCA with a particular focus on the links with polymyalgia rheumatica.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'artérite à cellules géantes (ACG, ex « maladie de Horton ») et l'artérite de Takayasu (AT) sont deux vascularites granulomateuses affectant les artères de gros calibre [1]. Elles ont des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, évolutives et des critères

* Auteur correspondant.
 Adresse e-mail : maxime.samson@chu-dijon.fr (M. Samson).

diagnostiques distincts [2,3]. Le modèle physiopathologique de l'ACG est mieux connu que celui de l'AT [4]. Dans cette revue, nous décrirons les avancées récentes concernant la physiopathologie de l'ACG et ses liens avec la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR).

2. Rôle de la génétique

La prévalence de l'ACG varie selon l'origine ethnique [5], avec un gradient Nord-Sud puisque sa fréquence est accrue dans les pays scandinaves, ce qui a fait suspecter l'existence de prédispositions génétiques à développer une ACG. Plusieurs travaux rapportent une augmentation significative de la prévalence des allèles HLA-DRB1*04, exprimés chez 60 % des patients présentant une PPR ou une ACG [6–8]. D'autres allèles HLA de classe I et II, ainsi que des polymorphismes des gènes de l'interleukine (IL)-10, de l'IL-17, du VEGF, de NLRP1 [9], du TNF- α [8], de l'IL-6 [10], de la CRH [11], d'ICAM-1, du promoteur de RANTES, de CCR5 ou de l'IL-1Ra [8] ont été liés à un risque accru de développer une ACG. La plus forte association entre un polymorphisme génétique et l'ACG concerne un variant fonctionnel (rs2476601/R620W) de PTPN22 qui code pour une tyrosine phosphatase (LYP) jouant un rôle majeur dans plusieurs voies de signalisation, notamment celle du récepteur du lymphocyte T [9]. Ces associations soulignent le rôle prépondérant de l'immunité adaptative cellulaire au cours de l'ACG. Ces allèles HLA sont en effet responsables d'une restriction des peptides présentés aux LT CD4⁺ lors de l'interaction CMH-II, peptide et récepteur T (TCR). Comme au cours de la polyarthrite rhumatoïde, il existerait au cours de l'ACG un « épitope partagé ». En effet, une conservation de la séquence d'acides aminés entre les positions 28 et 31 du 2^e domaine de la chaîne β des molécules HLA de classe II associées à l'ACG (HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0404 et HLA-DRB1*0408) a été décrite [7].

3. Quel est le facteur déclenchant de l'ACG ?

Une variation cyclique et saisonnière de l'incidence de l'ACG a été rapportée, faisant évoquer la participation d'un facteur infectieux dans le déclenchement de l'ACG [5]. Plusieurs études cas/témoin, parfois contradictoires et généralement non confirmées dans de plus grandes séries, ont détecté, par PCR ou hybridation in situ, une augmentation de l'ADN de bactéries ou de virus dans les artères temporales de patients atteints d'ACG : Cytomégalovirus, Parvovirus B19, Herpès Simplex Virus, *Chlamydia pneumoniae* [12]. Plus récemment, c'est le rôle étiologique du Virus Varicelle Zona (VZV) qui a été suggéré [13]. VZV est un virus neurotrope qui est également capable de se répliquer dans les artères, notamment cérébrales, et d'y induire une vasculopathie [14]. À l'inverse d'études plus anciennes [12], une équipe a détecté la présence d'antigènes de VZV par immunohistochimie dans 73 % des BAT positives et 64 % des BAT négatives issues de patients atteints d'ACG et seulement 22 % des BAT négatives issues de sujets témoins, suggérant ainsi que l'ACG serait provoquée par une réactivation virale de VZV dans le ganglion du nerf trijumeau qui envahirait ensuite l'artère temporale par voie neurotrope via les vasa nervosum de l'adventice. Ces auteurs ont également rapporté des observations de patients présentant des symptômes d'ACG qui ne s'amélioraient pas ou peu sous corticothérapie et qui ont disparu après traitement par acyclovir [13]. Le rôle de VZV au cours de l'ACG reste néanmoins incertain puisque ces données n'ont pas été reproduites et puisque les observations rapportant le succès d'un traitement par acyclovir ne sont pas typiques d'ACG (BAT négative ou atypique, coexistence d'une rétinite nécrasante à VZV, d'un zona ophtalmique ou d'une méningite avec présence d'IgG anti-VZV dans le LCR) [13]. De plus, les anticorps utilisés en immunohistochimie pour détecter la présence d'antigènes de VZV semblent manquer

de spécificité et réagir avec des antigènes exprimés par les cellules musculaires lisses [15], ce qui pourrait expliquer pourquoi les auteurs n'ont amplifié l'ADN de VZV que dans 18/45 BAT positives et 1/39 BAT négatives de patients atteints d'ACG dans lesquelles l'antigène de VZV avait pourtant été détecté par immunohistochimie [13,16]. La « vasculopathie temporale à VZV » serait donc plutôt un diagnostic différentiel de l'ACG.

4. Modèle immunopathologique de l'ACG

La présentation histologique classique de l'ACG est une panartérite à cellules géantes avec un infiltrat inflammatoire granulomateux constitué de lymphocytes T (LT) en majorité CD4⁺ et plus rarement CD8⁺, de macrophages (MP) et de cellules géantes multinucléées. Les lymphocytes B sont quasi inexistantes dans la paroi artérielle (Fig. 1). Cependant, seules 50 % des biopsies d'artère temporale (BAT) présentent cet aspect typique. Dans les autres cas, l'infiltrat inflammatoire est essentiellement constitué de lymphocytes T.

La topographie de l'atteinte artérielle rend compte des manifestations ischémiques de la maladie (céphalées, claudication de la mâchoire, baisse d'activité visuelle, manifestations neurologiques centrales...). Les signes généraux (asthénie, fièvre, perte de poids, anorexie) sont le reflet de l'intense réaction inflammatoire qui accompagne l'ACG. L'ACG s'associe dans 27 à 56 % à un tableau de PPR dont les mécanismes physiopathologiques sont en partie communs avec ceux de l'ACG [17]. Cependant, il n'existe pas de lésion de vascularite lorsque la PPR est isolée et la cause des bursites qui provoquent les douleurs rhizoméliques n'est pas connue [5].

Le modèle physiopathologique de l'ACG peut être divisé en 4 phases (Fig. 2).

4.1. Phase 1 : rupture de tolérance et activation des cellules dendritiques (DC) résidentes de l'adventice

Dans l'adventice des artères saines se trouvent des DC myéloïdes à l'état immature, caractérisées par un phénotype S100⁺CD11c⁺CCR6⁺CD83⁻CMH-II^{low} [17–19]. Au cours de l'ACG et la PPR, ces DC sont activées via leurs *toll like receptor* (TLR) et acquièrent alors un phénotype mature (S100⁺CD11c⁺CCR7⁺CD83⁺CD80/86⁺CMH-II^{high}). Au cours de la PPR, les DC activées restent dans l'adventice alors qu'au cours de l'ACG, elles envahissent l'ensemble de la paroi artérielle et produisent des cytokines et des chémokines qui vont conduire au recrutement des lymphocytes T (LT). Une forte expression du CMH-II et des molécules de costimulation (CD80 et CD86) va permettre aux DC devenues matures d'activer les LT recrutés dans la paroi artérielle et d'induire des lésions de vascularite. À la différence d'une réponse immunitaire classique les DC matures ne migrent pas dans le ganglion de drainage satellite de l'artère au cours de l'ACG et la PPR. Elles sécrètent les chémokines CCL19 et CCL21 et expriment leur récepteur (CCR7), ce qui a pour effet de les piéger dans la paroi artérielle [19].

En utilisant un modèle murin humanisé d'ACG, l'équipe de C. Weyand a montré que le rôle des DC de l'adventice était primordial dans la physiopathologie de l'ACG [17]. Parmi les différents signaux « danger » testés, le LPS, ligand du TLR4, était celui qui permettait d'obtenir la plus forte activation des DC avec un phénotype proche de ce qui est observé dans les artères de patients atteints d'ACG [17]. Le profil d'expression des TLR par les DC myéloïdes présentes dans la paroi artérielle pourrait expliquer le tropisme de l'ACG pour le territoire carotidien externe [20]. En effet, le profil d'expression des TLR de l'artère temporale est différent de celui des autres gros vaisseaux : les TLR2, 4 et 8 sont fortement exprimés dans l'artère temporale à l'inverse des TLR1, 5 et 6 dont l'expression

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5670256>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5670256>

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