



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Physiopathologie des vascularites primitives des gros vaisseaux



Pathogenesis of large vessel vasculitis

M. Samson^{a,b,c}, B. Bonnotte^{a,b,c,*}^a Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital François Mitterrand, CHU de Dijon, 21000 Dijon, France^b Inserm, UMR1098, 25020 Besançon cedex, France^c Faculté de médecine, université de Bourgogne, IFR100, Dijon, France

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 24 novembre 2015

Mots clés :

Artérite à cellules géantes
Artérite de Takayasu
Physiopathologie

Keywords:

Giant cell arteritis
Takayasu's arteritis
Pathogenesis

R É S U M É

La physiopathologie de l'artérite à cellules géantes (ACG) et de l'artérite de Takayasu (AT), deux vascularites granulomateuses affectant les vaisseaux de gros calibre, n'est que partiellement connue à ce jour en raison de l'absence de modèles expérimentaux et du nombre réduit de travaux fondamentaux ou de recherche translationnelle réalisés sur ce sujet. Cependant, des progrès dans la compréhension des mécanismes impliqués ont permis l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques. L'ACG et l'AT surviennent sur un terrain génétique différent mais certains mécanismes immunopathologiques pourraient être communs. 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 cellules de la réponse immunitaire cellulaire : lymphocytes T CD4 se polarisant en lymphocytes Th1 et Th17, lymphocytes T CD8 cytotoxiques et cellules *natural killer*. De plus, il existe un défaut en lymphocytes T régulateurs au cours de l'ACG et l'AT. La réponse immunitaire humorale pourrait jouer un rôle, notamment dans l'AT. Les cytokines produites par les cellules de l'immunité cellulaire (IL-17 et IFN- γ notamment) vont ensuite conduire au recrutement et à l'activation des monocytes qui vont se différencier en macrophages et en cellules géantes, lesquels vont produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β et IL-6) responsables des signes généraux de l'ACG et l'AT et conduire au remodelage de la paroi vasculaire à l'origine des anévrysmes et des manifestations ischémiques de l'ACG et l'AT.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

A B S T R A C T

Giant cell arteritis (GCA) and Takayasu's arteritis (TA) are two granulomatous vasculitis affecting large arteries that present specific epidemiological and clinical features. Their pathogenesis is not fully understood but major advances have been obtained during the last years, thus allowing the emergence of new therapeutic strategies. GCA and TA develop on a specific genetic background but share some similarities regarding the immunological pathways involved in their pathogenesis. 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, the cells of the adaptive immune response are recruited and activated: CD4 T cells that polarize into Th1 and Th17 cells, cytotoxic CD8 T cells and Natural Killer cells. Furthermore, the T regulatory cells (Treg) are decreased both in GCA and TA. Humoral immune response seems also to be involved, especially in TA. Then, the cytokines produced by T lymphocytes (especially IL-17 and IFN- γ) trigger the recruitment and activation of monocytes and their differentiation into macrophages and multinuclear giant cells that produce IL-1 β and IL-6 that are responsible for general symptoms of GCA and TA, and cytotoxic mediators and growth factors that trigger the remodeling of the arterial wall leading to aneurysms and ischemic manifestations of GCA and TA.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of the Société nationale française de médecine interne (SNFMI).

* Auteur correspondant. Inserm U1098, faculté de médecine de Dijon, université de Bourgogne, bâtiment B3, 2, rue Angélique-Ducoudray, 21000 Dijon, France.
Adresse e-mail : bernard.bonnotte@u-bourgogne.fr (B. Bonnotte).

1. Abréviations

aCE	anticorps anti-cellules endothéliales
ACG	artérite à cellules géantes
AT	artérite de Takayasu
CCL et CXCL	chémokines (famille CC ou CXC)
CCR et CXCR	récepteur de chémokine (famille CC ou CXC)
CD	<i>cluster of differentiation</i>
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CML	cellule musculaire lisse
CRH	<i>corticotropine-releasing hormone</i>
DC	cellules dendritiques (<i>dendritic cells</i>)
HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
HSP65	<i>heat shock protein 65</i>
ICAM-1	<i>intracellular adhesion molecule-1</i>
IFN- γ	interféron-gamma
IL-x	interleukine-x
LB	lymphocyte B
LEI	limitante élastique interne
LT	lymphocyte T
MICA	<i>major histocompatibility class I chain-related A</i>
MMP	métalloprotéases
MP	macrophage
NK	cellule <i>natural killer</i>
NRLP1	<i>NOD-like receptor family pyrin domain containing 1</i>
O ⁻	radicaux libres oxygénés
PAMP	<i>pathogen associated molecular patterns</i>
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PTPN22	<i>protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22</i>
RANTES	<i>regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i>
TLR	<i>toll like receptor</i>
TNF- α	<i>tumor necrosis factor-alpha</i>
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>

2. Introduction

L'artérite à cellules géantes (ACG, 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 diagnostiques distincts [2,3]. Malgré ces spécificités, ces deux vascularites impliquent des mécanismes physiopathologiques proches [4–6] que nous discuterons simultanément dans cette revue.

3. Nature de l'infiltrat inflammatoire dans la paroi artérielle

Les lésions de l'ACG et l'AT diffèrent très peu sur le plan histologique. Au cours de l'ACG, on observe des lésions de panartérite segmentaire et focale, siège d'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 [7,8]. Au cours de l'AT, les lésions histologiques sont très proches de l'ACG mais il existe autant de LT CD8⁺ que de LT CD4⁺ ainsi que des LT $\gamma\delta$ et des cellules *natural killer* (NK) [9].

4. Rôle de la génétique

Au cours de l'ACG, plusieurs travaux rapportent une augmentation significative de la prévalence des allèles HLA-DRB1*04, exprimés chez 60% des patients présentant une pseudopolyarthrite rhizomélisque (PPR) ou une ACG [10–12]. D'autres allèles HLA de classes I et II [13], ainsi que certains polymorphismes

des gènes de l'interleukine (IL)-10, de l'IL-17, du VEGF, de NLRP1 [14], du TNF- α [12], de l'IL-6 [15], de la CRH [16], d'ICAM-1, du promoteur de RANTES, de CCR5 ou de l'IL-1Ra [12] 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 T [14].

Au cours de l'AT, une augmentation de la fréquence de certains allèles HLA de classe II et de classe I a aussi été rapportée [13]. L'association la plus forte concerne l'allèle HLA-B*5201 [14]. Il existe également une association forte entre l'AT et les locus HLA-DQB1/HLA-DRB1, FCG2RA/FCGR3A et le gène codant pour la sous-unité p40, commune à l'IL-12 et l'IL-23 [14]. Plus récemment, une étude de type «GWAS» (Genome Wide Association Study) a identifié une association significative entre l'AT et des polymorphismes des gènes de l'IL-6, de RPS9/LILRB3 et d'une région non codante du chromosome 21 (21q22), proche du gène PSMG1 [17].

Bien que proches sur le plan histologique, l'AT et l'ACG ne surviennent donc pas sur le même terrain génétique. Cependant, il existe au cours de ces 2 vascularites une forte association avec des allèles particuliers du système HLA, ce qui souligne le rôle prépondérant de l'immunité adaptative cellulaire au cours de ces affections.

5. Rôle d'un trigger infectieux dans la survenue de l'ACG et de l'AT

L'étiologie de ces deux vascularites reste inconnue. Même si le déclenchement par un agent infectieux reste une hypothèse séduisante, ceci n'est pas démontré à ce jour.

Au cours de l'ACG, certains travaux ont décrit une variation cyclique et saisonnière de l'incidence de la maladie, laissant supposer qu'un facteur infectieux intervenait dans le déclenchement de l'ACG [7,18]. Il s'agit souvent d'études cas/témoin, non confirmées sur de grandes séries, qui 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 et *Chlamydia pneumoniae* (revue en détail [19]).

Au cours de l'AT, l'implication de *Mycobacterium tuberculosis* dans le déclenchement de l'inflammation vasculaire a été particulièrement étudiée, avec toutefois un biais lié à la surreprésentation de patients originaires de zone d'endémie tuberculeuse parmi ceux ayant une AT. Néanmoins, les patients atteints d'AT expriment intensément les protéines de choc thermique HSP60 et -65 dans la paroi artérielle. Or, ces protéines ont une forte homologie de structure avec des antigènes mycobactériens, suggérant un possible mimétisme moléculaire [20–22]. Même si les recherches par examen direct, culture et PCR n'ont pas identifié *M. tuberculosis* dans les artères de patients atteints d'AT dans une première étude [23], une étude plus récente a détecté des séquences géniques (*IS6110* et *HupB*) de *M. tuberculosis* dans 23 des 33 aortes de patients atteints d'AT qui ont été analysées [24]. Ces données récentes pourraient suggérer que *M. tuberculosis* jouerait un rôle déclencheur au cours de l'AT.

6. La réponse immunitaire innée

6.1. Activation des cellules dendritiques résidentes de l'adventice

Dans l'adventice des artères saines se trouvent des cellules dendritiques (DC) myéloïdes à l'état immature qui jouent un rôle

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5999642>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5999642>

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