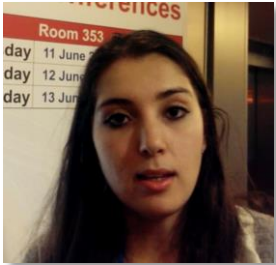


## Brèves de l'EULAR 2014

### Physiopathologie et rhumatismes

Yasmine Lounici (Alger - Algérie)



**Correspondance à :**

Yasmine LOUNICI  
louyas2006@hotmail.com

Vous pouvez accéder à la vidéo correspondant à ce sujet, tournée durant le congrès en suivant le lien :

<http://www.youtube.com/watch?v=y53BWB5stp8>

#### Résumé

Plusieurs sessions ont été consacrées aux implications des acteurs de l'immunité dans la physiopathologie des maladies auto-immunes permettant d'utiliser de nouveaux marqueurs diagnostiques. Et en maîtrisant ces éléments, une prise en charge plus rapide et une thérapeutique adaptée pour les patients devient possible.

#### L'immunité adaptative (SP0011)

Les cellules dendritiques folliculaires (CDF) régulent la réponse immunitaire humorale (Production d'anticorps). Elles sont localisées au niveau des follicules ganglionnaires lymphoïdes où elles jouent le rôle de présentatrices d'antigène à longue durée aux lymphocytes B (LB) et facilitent l'interaction entre les LB et les LT (figure 1). Leur origine reste controversée, elles se différencieraient à partir des cellules mésenchymateuses locales.

Ces CDFs présentent l'antigène sous forme native (via les anticorps et le complément) aux LB induisant leur activation suivant la voie T-dépendante ou T-indépendante. Elles produisent également des chimiokines et des signaux de co-stimulation à l'origine de la prolifération des LB, le switch de classe des Ig (de l'IgM à l'IgG, IgA ou IgE), de l'augmentation de l'affinité des anticorps pour l'antigène et de la production de plasmocytes à longue durée de vie et des LB mémoires.

La présence d'un nombre important de CDF dans les centres germinatifs est retrouvée chez 100% des thyroïdites de Hashimoto, 35% des PR, 32% des athéroscléroses, 60% des malades atteints d'hépatite C provoquant une persistance de la stimulation antigénique.

Hypothèse évoquée : rétention prolongée de l'antigène à la surface des CDF >>> rupture de tolérance >>> production d'auto-anticorps.

Ces cellules, une fois activées par les TLRs (Récepteurs de reconnaissance de l'antigène), suite à une infection, inflammation ou dommages tissulaires, on aura :

- Présentation de l'antigène par la CDF aux LB autoréactifs ;
- De très forts signaux de costimulation pour les LB via le complément (Interaction : CD40 - C4BP) ;
- Minimiser l'inhibition de l'activation du FcγR ;
- Induction de signaux de survie et maturation des LB (BAFF, IL6).

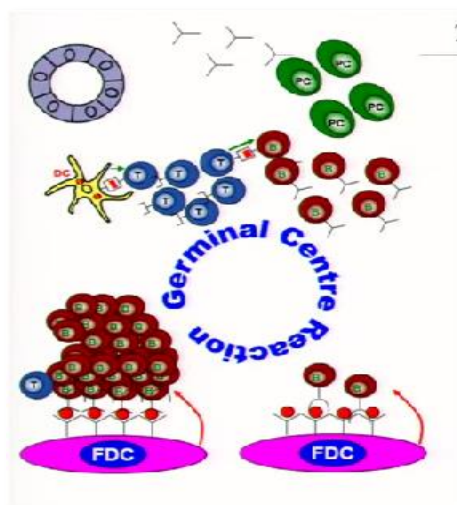
Ceci induit la production d'autoanticorps pathogéniques.

La compréhension des mécanismes de la CDF permettra, peut être, dans un futur proche de les utiliser dans un but thérapeutique afin de rétablir une tolérance dans les maladies auto-immunes.

#### Cellules souches mésenchymateuses et immunomodulation ( SP0054 )

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) ont été initialement isolées dans la moelle osseuse, et par la suite identifiées dans d'autres tissus: tissu adipeux, synovial... Elles sont caractérisées par des propriétés particulières de :

- différenciation en chondrocytes, ostéoblastes ou adipocytes ;
- phénotype : Expression de marqueurs à la surface cellulaire ;
- Sécrétion de facteurs solubles de survie et de prolifération, facteurs antifibrotiques et antiapoptotiques ;



**Figure 1 :** Interaction entre les cellules dendritiques folliculaires (FDC) et les autres acteurs de l'immunité.

Elles ont un impact sur le développement des allergies, cancers, infections et maladies auto-immunes.

**Pour citer l'article :**

Lounici Y. Brèves de l'EULAR 2014. Physiopathologie et rhumatismes. Batna J Med Sci 2014;1:S2-S4.

- Cicatrisation et réparation de certains tissus ;
- Amélioration de l'angiogenèse ;
- Immunorégulation : inhibition de l'inflammation ;

Et grâce à cela, il eut un intérêt grandissant pour ces cellules durant ces 10 dernières années les envisageant comme un nouvel outil thérapeutique pour plusieurs maladies auto-immunes.

Cette équipe française a essayé d'élucider le mécanisme d'action de ces cellules *in vivo* et *in vitro* et sont arrivés à la conclusion que ces cellules ont la capacité d'interagir avec plusieurs cellules du système immunitaire (figure 2) :

- Inhiber la prolifération des LTCD4+ (LT *helpers*), LTCD8+ (LT cytotoxiques) et NK en faveur des LT reg (LT régulateurs) ;
- Produire l'IL6 qui inhibe la maturation des cellules dendritiques et diminue l'expression des CD80/CD86 et CD40 (facteurs de costimulation des LT) ;
- Permettre la maturation des monocytes en macrophages de type II (anti-inflammatoire) ;
- Diminuer la capacité des LB à produire des anticorps ;
- Expérience *in vitro* : réduction significative de la formation de TH1 et TH17 (En faveur des Treg) suite à un contact cellulaire directe (CSM- LT).

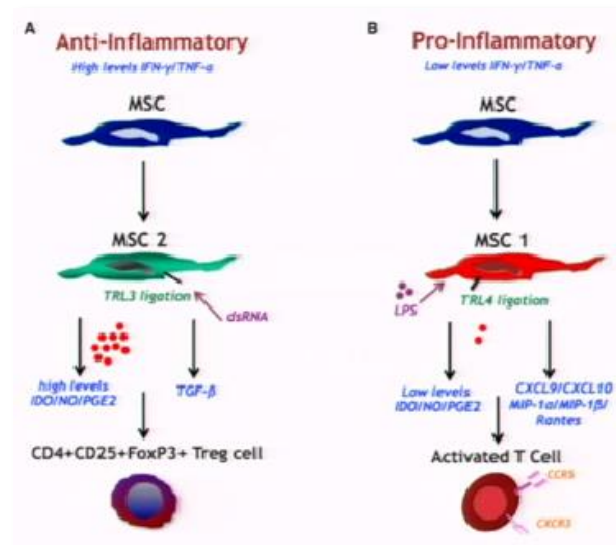


Figure 2 : Rôle anti-inflammatoire (A) et pro-inflammatoire (B) des cellules souches mésenchymateuses.

Cependant, le potentiel immunosuppresseur des CSM est influencé par le taux d'IFN $\gamma$  local et systémique ainsi que du récepteur de l'immunité innée stimulé (TLR = Toll Like Receptor) :

- L'IFN $\gamma$  produit par les CSM permet la production de PD-L1\* qui aurait des propriétés immunosuppressives ;
- L'activation des cellules présentatrices d'antigène via le :
  - TLR3 (ARN) induit une immunorégulation (TGF $\beta$ ) ;
  - TLR4 (Lipopolysaccharide) induit l'activation des LT et donc l'inflammation.

\*PD-L1 (Programmed death ligand-1) : protéine trans-membranaire exprimée par les cellules dendritiques et les CSM jouant un rôle très important dans l'immunosuppression lors de la grossesse, l'allogreffe et les maladies auto-immunes. Son expression a été retrouvée altérée dans les formes de lupus pédiatrique.

Lors d'essais précliniques, des chercheurs ont remarqué que l'injection de ces cellules en intra-articulaire leur permettaient de rester au moins 6 mois à ce niveau (même si leur taux baisse) contrairement à l'injection IV ou on observe une diminution rapide ces cellules dans la synoviale (maximum 1 mois).

C'est pour cela que plusieurs essais précliniques et cliniques ont été entrepris dans :

- La maladie de Crohn réfractaire au traitement, l'utilisation de CSM autologue a permis une amélioration significative sur le plan clinique ;
- Bien que chez les lupiques, l'injection de cellules autologues avait donné des résultats peu satisfaisants, des effets thérapeutiques positifs ont été observés suite à l'utilisation de CSM allogéniques.

Ces essais en phase I/II sont très encourageants : innocuité et quelques évidences sur leur efficacité qui sera évaluée ultérieurement. Cependant, certaines questions restent posées : dose à utiliser ? Voie d'administration ? Cellules autologues ou hétérologues ?

### Physiopathologie du lupus érythémateux systémique (LES)

#### L'apparition des auto-anticorps précéderait l'élévation d'IFN en préclinique :

Une étude américaine a eu comme objectif d'évaluer la relation entre la production d'anticorps, les taux d'IFN $\alpha$  et le déclenchement du LES. Le taux d'IFN $\alpha$  ainsi que les médiateurs solubles associés (IP10 et Blys) augmentent chez les patients qui évolueront vers un LES ( $p > 0,01$ ). Les patients avec IFN élevé ont un nombre plus élevé d'autoanticorps que ceux avec IFN négatif. L'apparition des auto-anticorps peut précéder ou être concomitante à l'augmentation d'IFN dans 84% des cas IFN positif. Par conséquent, les autoanticorps dans le LES apparaissent en amont de l'élévation des taux d'IFN ce qui suggère que l'augmentation d'IFN est une conséquence des perturbations du système immunitaire en préclinique.

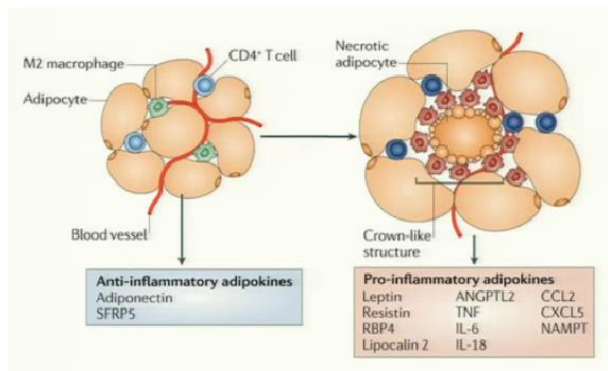
#### Un modèle d'activation des TLRs caractériserait les lupiques anti-RNP positifs :

Le LES est une maladie hautement hétérogène. La plupart des patients ont des anticorps anti-ADN alors que certains montrent une réactivité vis-à-vis de différents complexes ribonucléoprotéiques (RNP) et semblent partager un phénotype différent. L'objectif de cette étude espagnole était de mettre en évidence une empreinte d'activation spécifique de l'immunité innée sur les cellules mononucléées circulantes du sous-groupe de lupiques anti-RNP+. L'anti-RNP a été retrouvé chez 55% des patients. Les niveaux d'expression des gènes de TLR2, TLR4 et TLR7 étaient significativement plus élevés sur les cellules CD14+ (monocytes) chez le sous-groupe des lupiques anti-RNP+. Ces 3 molécules étaient significativement augmentées au stade actif de la maladie mais n'étaient pas associées à une diminution du complément ou à des titres élevés de facteurs anti-nucléaires. L'équipe a aussi observé une forte corrélation entre l'*up-regulation* de tous les TLRs sur les cellules CD14+ et les niveaux d'expression des gènes d'IP10 (IFN $\gamma$  inducible protein 10). Une augmentation des taux d'IP10 sur les cellules CD14+ et

les niveaux d'expression des gènes d'IP10 (*IFN $\gamma$  inducible protein 10*). Une augmentation des taux d'IP10 sur les cellules CD14+ et CD3+ a été retrouvée chez les patients anti-RNP+ comparativement au groupe contrôle. Donc, ces résultats ont permis d'identifier une activation sélective de la voie innée concernant le sous-groupe de lupiques anti-RNP+. Les données de cette équipe ont montré des différences significatives dans le phénotype cellulaire des monocytes et LT entre les patients anti-RNP+ et anti-RNP-.

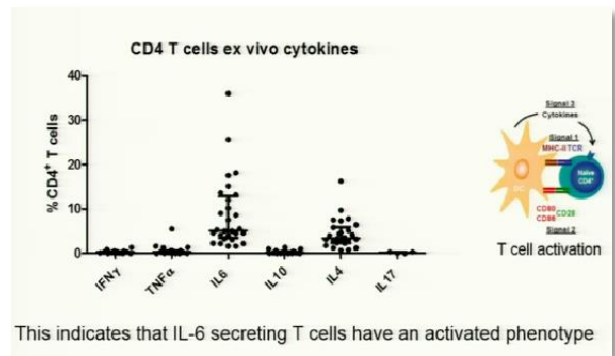
**Les lymphocytes T dans la graisse de Hoffa seraient une source d'IL-6 dans les articulations des patients avec arthrose (OP0219)**

Il est admis que l'obésité est associée au développement et la progression de l'arthrose ainsi qu'une inflammation du tissu adipeux (figure 3). La graisse de Hoffa est un tissu adipeux retrouvé au niveau du genou près de la synoviale et du cartilage constituant un rôle potentiel dans le processus pathologique dans l'articulation. Les changements survenant suite à l'obésité dans la graisse de Hoffa seraient présents dans la fraction du stroma vasculaire plutôt que les adipocytes. Une équipe hollandaise s'est penchée sur les mécanismes sous-jacents expliquant l'association entre l'obésité et l'arthrose en mettant en avant les cellules présentes dans le stroma vasculaire de la graisse de Hoffa.



**Figure 3 :** Rôle anti-inflammatoire et pro-inflammatoire des adipokines.

Les résultats ont montré la présence d'une variété de cellules immunitaires dont les plus abondantes sont les macrophages et les lymphocytes T. Il y a également présence de lymphocytes B et de mastocytes. Des études antérieures ont suggéré l'importance des LTCD4+ dans le contrôle de l'inflammation dans les tissus adipeux. Après isolation de ces cellules du tissu adipeux, les chercheurs ont remarqué qu'elles avaient un phénotype d'activation sans stimulation exogène préalable avec sécrétion d'IL-6. Ils ont également recherché les marqueurs d'activation à la surface des LT (CD40L, CD69 et CD25) qui se sont révélés plus ou moins positifs. Cependant, 30% des LTCD4+ sécréteurs d'IL-6 expriment le CD69 ce qui prouve que ces cellules sont à l'état activé au niveau de la graisse de Hoffa (figure 4). Et selon leur expression en récepteurs de chimiokines, ces cellules LTCD4+ sécrétrices d'IL-6 ne semblent pas avoir le profil des LT conventionnels (TH1, TH2 ou TH17). Ce serait une population distincte.



**Figure 4 :** Les LTCD4+ sécréteurs d'IL-6 expriment le CD69 ce qui prouve que ces cellules sont à l'état activé au niveau de la graisse de Hoffa.

En conclusion, cette équipe a mis en évidence une nouvelle sous-population de LTCD4+ qui sécrètent l'IL6 dans un état activé ce qui suggère que ces cellules pourraient reconnaître les antigènes du tissu adipeux et donc être impliquées dans le processus inflammatoire. Enfin, la production d'IL6 peut potentiellement contribuer à l'inflammation articulaire.

**Les mastocytes humains capturent et stockent l'IL17A exogène (OP0226)**

L'IL17A est une cytokine jouant un rôle très important dans physiopathologie des maladies rhumatismales telles que la PR et la SPA. L'analyse de la synoviale inflammée révèle la présence abondante de mastocytes IL17A +. A cet effet, des chercheurs hollandais ont essayé d'étudier le mécanisme d'expression d'IL17A par les mastocytes car ces dernières ne sont pas connues comme étant productrices de cette cytokine chez la souris. L'analyse par immunohistochimie et *western blot* ont confirmé la présence d'IL17A dans les mastocytes humains. Mais contrairement aux TH17, les mastocytes n'expriment pas le RORC (facteur de transcription nécessaire à la production d'IL17A). L'IL17A, IL17F et RORC n'ont jamais été détectés dans les mastocytes même après activation *ex vivo*. Ainsi, par des techniques d'imagerie en flux et *western blot*, cette équipe a prouvé que les mastocytes avaient la capacité extraordinaire de capturer l'IL17A exogène et de le stocker dans des vésicules endocytiques. Cependant, les mécanismes moléculaires de capture et de libération de l'IL17A restent non élucidés.