

## Brèves de l'EULAR 2015

De l'immunologie fondamentale à l'immunologie clinique

Yasmine Lounici (Alger – Algérie)



Correspondance à :  
Yasmine LOUNICI  
louyas2006@hotmail.com

### Points forts

- L'utilisation d'agoniste d'APRIL chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde augmenterait la proportion de lymphocytes B régulateurs à l'origine de la synthèse de cytokines anti-inflammatoires (IL10) ;
- La dissociation VS/CRP chez les patients lupiques a enfin trouvé une explication satisfaisante ;
- La recherche des anti-RNPIII serait intéressante à inclure dans le diagnostic de la sclérodémie systémique, particulièrement chez les patients séronégatifs en anti-centromères et anti-Scl70. Ces anticorps seraient également associés à un risque élevé de cancer ;
- Une différence en profil en auto-anticorps et en associations cliniques avec les symptômes de la dermatomyosite a été retrouvée entre la population adulte et la population pédiatrique.

### Les agonistes d'APRIL pourraient, dans le futur, faire partie de l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde (PR)

Il est bien établi actuellement, concernant la physiopathologie de la PR, qu'il existe un déséquilibre de la balance : lymphocytes effecteurs (TH1, TH17 et LB effecteurs) Vs lymphocytes régulateurs (LTreg et LB reg) en faveur des cellules effectrices. Ceci aboutit à une rupture de tolérance et un entretien de l'inflammation responsables des manifestations cliniques relatives à cette maladie (figure 1).

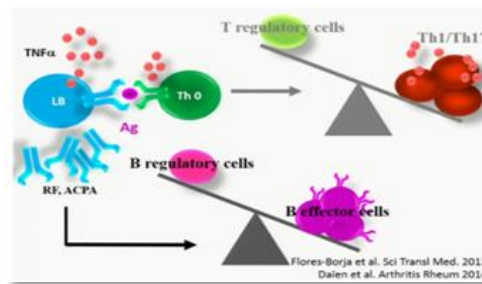


Figure 1 : Balance de lymphocytes effecteurs Vs lymphocytes régulateurs dans la PR

Les B10 sont des lymphocytes B producteurs d'IL-10 (Cytokine anti-inflammatoire permettant dans des modèles animaux de prévenir et de guérir l'arthrite induite par le collagène). Dans la PR, le nombre des B10 est inversement corrélé au DAS28, aux taux de facteur rhumatoïde et de CRP. APRIL (*A Proliferation Inducing Ligand*) a suscité l'intérêt d'une équipe française (Hua *et al.*) car cette molécule est un facteur de survie et de prolifération des LB et est sécrétée par différentes cellules de l'immunité : monocytes, macrophages, LT etc. Son utilisation augmenterait la production d'IL-10 par les LB et diminuerait celle du TNF $\alpha$  et IFN $\gamma$  par les LT. A cet effet, Hua *et al.*

considèrent que les agonistes d'APRIL devraient être envisagés comme un traitement futur très prometteur de la polyarthrite rhumatoïde.

### Taux bas de CRP chez les patients lupiques ; un mystère enfin résolu

Il est bien connu que les taux de CRP sont généralement normaux chez les patients lupiques sauf en cas d'infections bactériennes contrairement aux taux d'IL-6 qui sont, dans la majeure partie du temps, élevés. Le récepteur de l'IL6 est constitué de 2 chaînes :

- CD130 ou gp130, présente sur toutes les cellules ;
- CD126 ou IL6R $\alpha$ , présente uniquement sur les hépatocytes et les leucocytes (Ainsi que les cellules de l'épithélium intestinal).

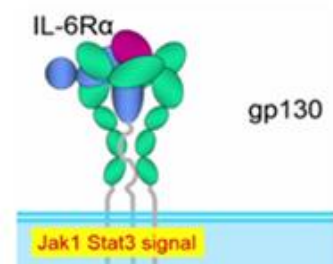


Figure 2 : Structure de l'IL-6R

La liaison de l'IL6 à son récepteur permet une signalisation via le STAT3. Au niveau des hépatocytes, cela aboutit à la synthèse de la CRP. Selon une étude allemande (Skwarek *et al.*) portant sur 41 patients lupiques, le CD126 voit son expression diminuée chez ces patients comparativement aux sujets sains et à ceux atteints de PR. Cette diminution serait due à la production excessive d'IL6 et IFN $\alpha$  chez les

**Pour citer l'article :**  
Lounici Y. Brèves de l'EULAR 2015. De l'immunologie fondamentale à l'immunologie clinique. *Batna J Med Sci* 2015;2:S2-S3.

patients lupiques (Un environnement induisant une baisse d'expression d'IL-6R $\alpha$ ). Cette équipe a également noté une augmentation du taux d'IL6Rs (La forme soluble du récepteur de l'IL-6). Cette molécule va alors se lier à l'IL-6 et va permettre à ce complexe de se lier à la gp130 (Expression non-restreinte aux hépatocytes et aux leucocytes) et c'est ainsi que l'IL-6 va être détournée de ses cellules cibles, notamment les hépatocytes responsables de la synthèse de la CRP.

**Les anticorps anti-ARN polymérase III (anti-RNPIII) devraient être recherchés chez les patients sclérodermiques**

L'étude multicentrique d'EUSTAR (figure 3) portant sur une large cohorte de patients sclérodermiques a permis de définir la place des anticorps anti-RNPIII dans le diagnostic et le pronostic de la sclérodermie systémique. L'analyse des données a trouvé que ces anticorps étaient associés à la crise rénale, l'ectasie vasculaire antrale gastrique (GAVE) ainsi qu'à une atteinte cutanée diffuse. Un lien a également été établi avec la survenue de cancers solides, en synchronisation avec l'apparition de la sclérodermie (de 6 à 12 mois).

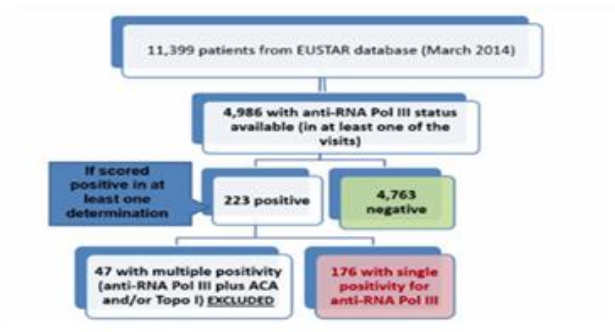


Figure 3 : Sélection des patients à partir de la base de données d'EUSTAR

Par conséquent, il est recommandé par l'équipe de Lazzaroni *et al.* de rechercher cet anticorps chez les patients sclérodermiques séronégatifs pour les anticorps anti-centromériques et anti-topoisomérase I (Anti-Scl70). Et enfin, en cas de positivité en anti-RNPIII, un suivi régulier et une exploration des patients est souhaitable à la recherche d'une éventuelle tumeur.

**Auto-anticorps dans la dermatomyosite juvénile (DMJ)**

Plusieurs auto-anticorps peuvent être retrouvés dans la dermatomyosite de l'adulte et ils sont divisés en 2 grands groupes (figure 4) :

- Les auto-anticorps spécifiques des myosites (MSA) : Anti-JO1, anti-Mi2, anti-SRP...
- Les auto-anticorps associés aux myosites (MAA) : PM-Scl, anti-Ro60, anti-U1RNP, anti-Ku...

L'équipe britannique de Neil McHugh travaillant sur une cohorte de 347 DMJ, a retrouvé une présence d'auto-anticorps chez 60% de ces patients. Une différence notable

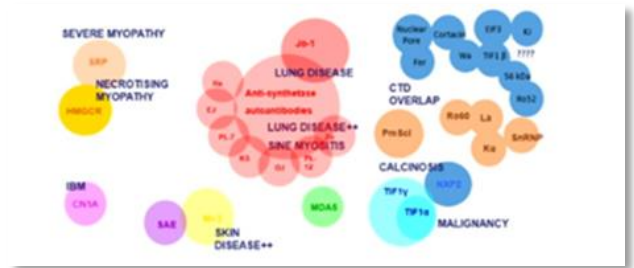


Figure 4 : MSA/MAA et associations cliniques avec les myosites adultes

entre la population adulte et pédiatrique a été constatée avec la présence à une prévalence plus importante de nouveaux auto-anticorps chez les enfants :

- Anti-TIF1 $\gamma$*  (>36% des DMJ et 20% des DM adultes) : association clinique avec d'avantage de manifestations cutanées sévères mais moins de syndromes de Raynaud, d'arthrite et de calcinose. Une augmentation du risque de développement de cancer a été retrouvée chez les adultes.
- Anti-NXP2* (18 à 36% des DMJ) : Ces auto-anticorps sont associés chez l'enfant avec la calcinose et l'atrophie musculaire alors que chez l'adulte, il existe d'avantage d'atteintes cardiaques associées.
- Anti-MDA5* (7 à 38% des DMJ) : Des associations sont retrouvées chez l'enfant avec des ulcérations orales et cutanées ainsi que des arthrites. Chez les patients adultes, on remarque une association avec la pneumopathie interstitielle rapidement progressive ainsi que les manifestations cutanées pathognomoniques de la DM (papules de Gottron...).

Egalement, 4% des patients DMJ présentent des anticorps anti-Mi2 associés à l'atteinte musculaire proximale, à l'atteinte cutanée ainsi qu'à une bonne réponse au traitement. Enfin, il est important de noter que le taux des auto-anticorps retrouvés dans la DM serait probablement un bon marqueur d'activité de la maladie (Figure 5).

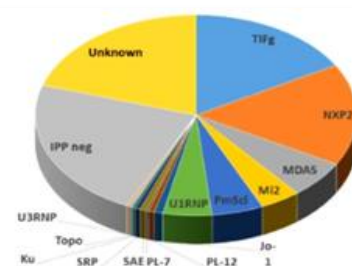


Figure 5 : Profil en auto-anticorps des DMJ de la cohorte anglaise (n=347)