Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

Pathophysiology of rheumatoid arthritis

Imad Ghozlani, Lahsen Achemlal, Asmaa Rezqi, Aziza Mounach, Ahmed Bezza, Abdellah El Maghraoui
Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Mohammed V - Rabat

Résumé. La polyarthrite rhumatoide (PR) est la maladie auto-immune dont la physiopathologie est la mieux élucidée. C'est une maladie plurifactorielle faisant intervenir plusieurs facteurs à la fois hormonaux, génétiques, environnementaux qui contribuent au déclenchement d'une inflammation chronique de la membrane synoviale. Les mécanismes immunopathologiques sont complexes et font intervenir à la fois l'immunité innée (récepteurs toll like, cytokines, complément), mais aussi l'immunité acquise avec comme principaux acteurs les cellules présentant l'antigène, les lymphocytes T et B. De façon schématique, l'immunopathologie de la PR peut être divisée en trois phases distinctes : une phase de déclenchement ; une phase d'inflammation de la membrane synoviale et une phase de destruction articulaire secondaire à l'action de cytokines mais aussi à la prolifération pseudotumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose. La meilleure connaissance de ces mécanismes immunopathologiques a permis le développement de traitements ciblés et d'envisager une large gamme de nouveaux traitements dirigés contre les cytokines, les voies de signalisation intracellulaires et les protéines de costimulation lymphocytaire.

Rev Mar Rhum 2012;19:6-9.

MOTS CLÉS

Immunité innée, Immunité acquise, Cytokines, Synovite, Destruction ostéocartilagineuse

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire responsable d'une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle. Même si des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie, son origine reste toujours inconnue. Plusieurs facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : des facteurs hormonaux, le terrain génétique et des facteurs environnementaux. Lorsque tous ces facteurs sont réunis, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se traduit par une réaction inflammatoire exagérée, en particulier de la membrane synoviale. Cette synoviale est une structure habituellement paucicellulaire avec une couche bordante, c'est-à-dire proche de la cavité articulaire qui est mince. La synoviale rhumatoïde est en revanche infiltrée par des cellules comprenant principalement des macrophages, des lymphocytes B et des lymphocytes T CD4+ qui s'organisent en agrégats lymphoïdes avec parfois des centres germinaux dont la structure rappelle celle d'un ganglion. La synoviale rhumatoïde se caractérise également par une prolifération de la couche bordante qui est composée de synoviocytes et de macrophages, mais aussi par une prolifération importante de néovaisseaux. La PR est classée parmi les maladies auto-immunes en raison de nombreux signes d'autoréactivité, avec la présence d'autoanticorps comme les facteurs rhumatoïdes (FR), les anticorps protéines citrullinés (ACPA), les anti-vimentines peptides et les anti-carbamyl peptides. De façon schématique, nous distinguons la phase de déclenchement de la maladie, avec les différents facteurs responsables de l'initiation de la PR, la phase d'inflammation de la membrane synoviale dont la pathogénie est mieux connue et la phase de destruction articulaire.

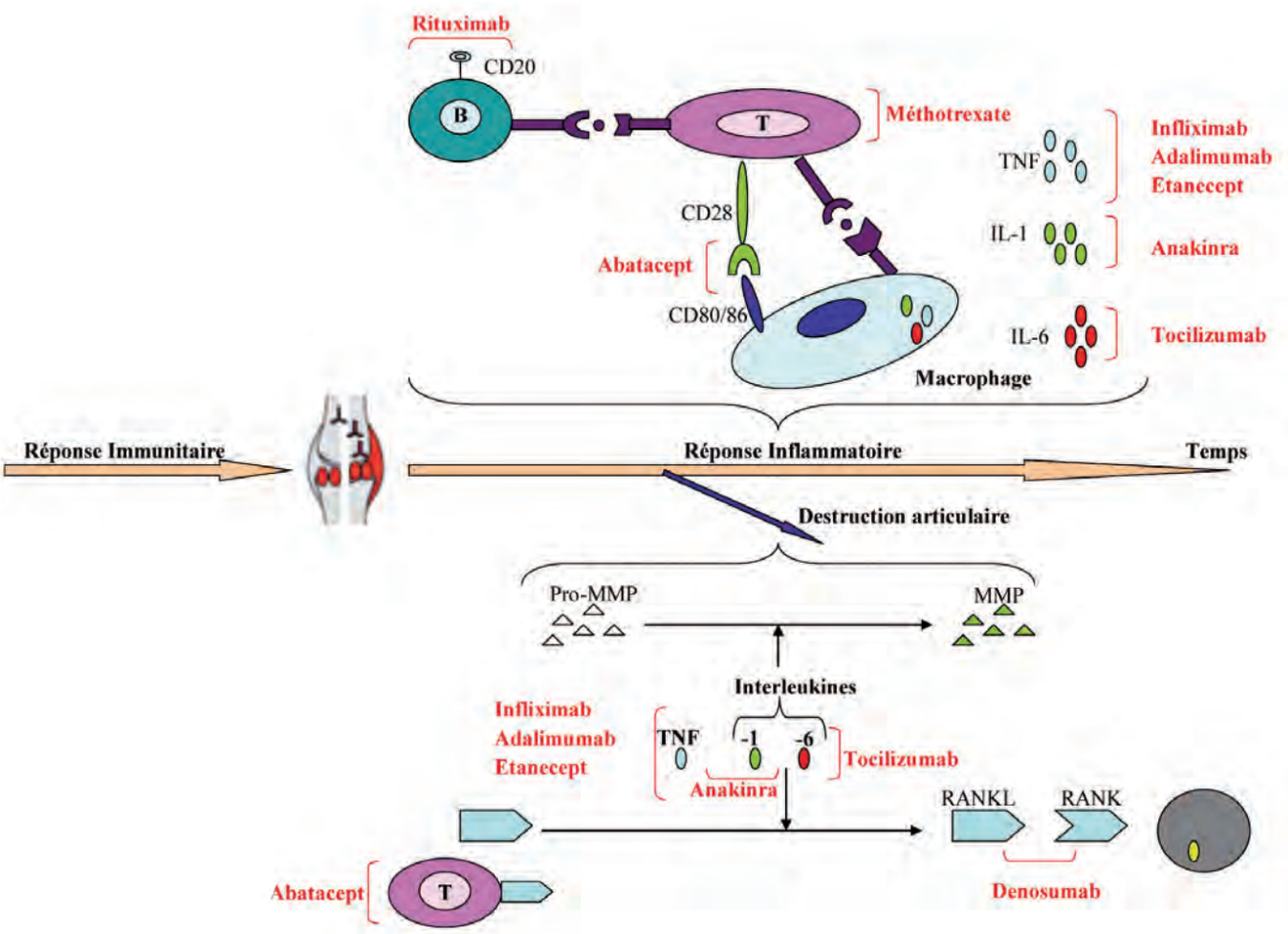
PHASE DE DÉCLENCHEMENT DE LA MALADIE

Facteurs hormonaux

La plus grande incidence de la PR chez la femme, avec un sex-ratio de un homme pour quatre femmes, suggère une implication des hormones dans le déclenchement de la PR. Pendant la grossesse, le risque de développer une PR est faible, tandis que dans l'année qui suit le post-partum ce risque est nettement plus élevé. L'allaitement a été incriminé comme étant un facteur de risque, responsable de l'incidence plus élevée dans le post-partum. Cette implication des facteurs hormonaux endogènes est soulignée par certaines études qui ont montré une hypoandrogénie relative chez les femmes mais aussi chez les hommes atteints de PR, avec des taux de testostérone et de déhydroépiandrostérone plus bas. Les hormones exogènes, que ce soit la pilule contraceptive ou le traitement hormonal substitutif, ne modifient pas l'incidence de la PR mais semblent retarder son début et sa sévérité [1].

Facteurs environnementaux

Les agents infectieux viraux (Epstein-Barr), bactériens (E. coli) et mycobactériens ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. Une infection commune sur un terrain génétiquement prédisposé pourrait déclencher la maladie par mimétisme moléculaire de certains composants de ces agents infectieux



PHYSIOPATHOLOGIE ET PRINCIPALES CIBLES THÉRAPEUTIQUES DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

avec des composants de l'articulation. La protéine de choc thermique HSP65 a une structure voisine avec une protéine présente dans le cytoplasme des cellules de la couche bordante. L'HSP 70 d'E. coli est reconnue par l'épitope partagé de la molécule HLA-DR. Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des toll like receptors (TLR). Ces TLR reconnaissent des molécules exprimées par les microorganismes : TLR4 est activée par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne et TLR9 interagit avec l'oligonucléotide CpG présent dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien. D'autres facteurs environnementaux, comme le statut social, la vie urbaine par rapport au mode de vie rural, le régime alimentaire et les parodontopathies ont été incriminés dans le déclenchement de la PR. En revanche, la responsabilité du tabac dans le développement de la PR est confirmée [1,2].

Facteurs génétiques

Le taux de concordance pour la PR chez les jumeaux homozygotes atteints est en moyenne de 13 %. L'association génétique la plus forte est observée avec les gènes codant pour les molécules human leukocyte antigen (HLA) de classe II qui sont surtout exprimées à la membrane des cellules présentant l'antigène (CPA). Dans nos populations, la PR est associée aux allèles HLA-DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0101. Les molécules HLA codées par ces allèles se caractérisent par une séquence commune d'acides aminés (QKRAA), située entre les positions 70 et 74 de la chaîne β et qui correspond également au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette séquence commune, appelée aussi « épitope partagé », pourrait être au cœur de la réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T [2].

PHASE D'INFLAMMATION DE LA SYNOVIALE

L'inflammation de la synoviale, ou synovite, implique de nombreux acteurs cellulaires, extracellulaires et intracellulaires (Voir Figure ci-dessus).

Acteurs cellulaires

Le mécanisme physiopathologique de la PR est basé sur le complexe tricellulaire : CPA/lymphocytes T/synoviocytes.

Cellules présentant l'antigène

Les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont capables de présenter un antigène aux lymphocytes T. Ces cellules expriment en effet à la surface de leur membrane des molécules HLA de classe II qui sont indispensables au déclenchement d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. Les CPA ne sont pas toutes douées du pouvoir de phagocytose, mais elles ont un point commun

qui est leur aptitude à l'endocytose des molécules extracellulaires et à la protéolyse de ces molécules à l'intérieur des lysosomes. Les cellules dendritiques (CD) sont les cellules présentatrices professionnelles du système immunitaire et sont supposées être les cellules qui présentent initialement l'antigène aux lymphocytes T dans la PR. Dans la synoviale rhumatoïde, les CD sont trouvées principalement dans les agrégats lymphocytaires et en périphérie des vaisseaux, suggérant que les CD proviennent du sang périphérique. Les CD présentes dans la synoviale rhumatoïde expriment des marqueurs de différenciation qui témoignent d'un contact préalable avec les lymphocytes T [3].

Lymphocytes T

Les lymphocytes T autoréactifs sont capables de réagir avec des peptides du soi. Chez les patients atteints de PR, la proportion de ces lymphocytes T autoréactifs serait plus élevée que chez les sujets normaux et serait due à une anomalie de la sélection thymique. Les lymphocytes naïfs, après reconnaissance d'un antigène, vont se différencier en lymphocytes T producteurs d'interféron γ, d'IL2 ou encore d'IL17. Cette réponse est dite de type Th1 par opposition à une réponse de type Th2 qui se traduit plutôt par une production d'IL4. Ces lymphocytes T sont recrutés à partir du sang périphérique et s'organisent en agrégats qui ressemblent par leur morphologie à l'architecture folliculaire des ganglions lymphoïdes, avec également la présence de veinules postcapillaires (high endothelial venules) [4]. Ces lymphocytes T peuvent être à nouveau activés par les CPA par engagement des molécules du T cell receptor, des molécules HLA-DR, mais aussi de molécules de costimulation comme CD28 et B7. L'activation des lymphocytes T est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs CD4+ et CD25+ capables d'inhiber l'expansion clonale des lymphocytes T CD4+. La molécule CTLA4 exprimée sur les lymphocytes T régulateurs 1 interagit avec la protéine CD28 exprimée sur les lymphocytes T CD4+ et induit un message inhibiteur et constitue également une cible thérapeutique (abatacept).

Lors de l'angiogenèse, les lymphocytes T activés interagissent avec les cellules endothéliales qui composent l'endothélium des veinules post-capillaires. Ces cellules endothéliales sont activées par des cytokines produites par les monocytes ou les lymphocytes T activés. Ces cellules endothéliales et les lymphocytes T activés expriment alors des molécules d'adhésion, d'abord des sélectines (E-sélectine, L-sélectine), puis des intégrines (αEβ7, α4β7, α4β1), qui interagissent entre elles. L'interaction lymphocyte T/cellules endothéliales permet la diapédèse des lymphocytes T circulants qui passent alors dans la membrane synoviale. Les lymphocytes T migrent ensuite dans la synoviale en exprimant à leur surface membranaire des récepteurs aux chimiokines comme CCR5 qui reconnaissent des chimiokines telles que RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted), produites dans la synoviale. Ces lymphocytes T, nouvellement arrivés dans la synoviale, produisent des cytokines de type Th1 qui activent les cellules résidentes : lymphocytes B, macrophages résidents, cellules endothéliales et fibroblastes. Celles-ci libèrent à leur tour des chimiokines et des molécules d'adhésion qui favorisent le recrutement de monocytes et de polynucléaires neutrophiles circulants. L'ensemble du processus de recrutement des cellules circulantes du compartiment sanguin vers le compartiment synovial est appelé l'adressage ou homing. Les synoviocytes en contact direct avec des lymphocytes T produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation mais aussi de la destruction ostéocartilagineuse tels que la prostaglandine E2, la métalloprotéinase MMP-1, l'IL6 [5,6]. L'activation antigénique peut se faire différemment en impliquant les Toll Like Receptor (TLR) et le récepteur du lymphocyte B (BCR) [7].

Synoviocytes

Ils constituent le principal composant cellulaire de la couche bordante de la membrane synoviale. Stimulés par l'IL1 et le TNFα, elles produisent des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires. Les synoviocytes ont une capacité de prolifération qui ressemble par certains aspects à celle des cellules cancéreuses constituant un panus. Les protéines p53, FAS ligand ainsi que les voies de signalisation NFκB et PI3 kinase sont particulièrement impliquées dans le phénomène de résistance des synoviocytes à l'apoptose [6,8].

Lymphocytes B

La théorie du complexe trimoléculaire minimise le rôle tenu par les lymphocytes B. Cependant, l'efficacité du rituximab, un anticorps dirigé contre le marqueur CD20 des lymphocytes B, responsable de la déplétion des lymphocytes B chez les patients atteints de PR, souligne leur importance dans la physiopathologie de la PR. Leur contribution dans la pathogénie de la PR se situe à plusieurs niveaux. Les lymphocytes B peuvent se comporter comme de véritables CPA car ils sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes TCD4+. En effet, Ils sont capables de reconnaître des auto antigènes via leurs récepteurs de type Ig(BCR). La prolifération clonale de ces lymphocytes B auto réactifs pourrait être favorisée par la cytokine BAFF = BlyS qui fait partie de la grande famille des TNF. Cette cytokine, interagit avec des récepteurs présents sur les lymphocytes B. Ces dernières produisent également certains autoanticorps détectés dans la PR tels que les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-peptides citrullinées et les anti carbamyl peptides récemment découverts [9].

Acteurs intercellulaires : les cytokines

Les cellules communiquent entre elles par contact de cellule à cellule ou en utilisant des messagers intercellulaires appelés cytokines. Dans la PR, il existe un déséquilibre entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires. Les cytokines produites par les synoviocytes, telles que le TNFα, l'IL1, l'IL15, l'IL18, l'IL6, mais aussi les facteurs de croissance et les chimiokines, sont présentes à des concentrations élevées dans le liquide synovial mais aussi dans le sérum des patients atteints de PR. Des traitements anti-TNFα et anti-IL6 ont montré une efficacité anti-inflammatoire remarquable en réduisant l'angiogenèse et l'infiltrat inflammatoire dans la synoviale. L'IL17 et l'IL18 induisent l'expression de nombreux médiateurs de l'inflammation par activation du facteur de transcription NFκB. L'IL6 est une cytokine qui cumule des propriétés à la fois pro- et anti-inflammatoires. En effet, d'une part l'IL6 induit les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, et

d'autre part elle est capable de freiner la production de l'IL1, du TNF α et des chimiokines. La neutralisation de l'IL6 par un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL6 (tocilizumab) donne en effet des résultats très pertinents dans la PR [10].

Acteurs intracellulaires : les voies de signalisation

Lorsqu'une cytokine se fixe sur un récepteur membranaire, elle provoque une modification de conformation du récepteur qui aboutit à la phosphorylation du récepteur lui-même ou d'une enzyme associée à ce récepteur. Cette première phosphorylation entraîne l'activation en cascade d'autres enzymes appelées les protéines kinases qui activent à leur tour les facteurs de transcription. Ces facteurs de transcription régulent la synthèse de protéines en agissant directement sur le promoteur des gènes. L'activation des facteurs de transcription est induite par des protéines kinases qui ont une activité phosphorylante. Cette phosphorylation du facteur de transcription permet sa translocation du cytoplasme vers le noyau ou encore augmente son affinité pour l'ADN par changement conformationnel. Ces voies de phosphorylation contribuent en fin à la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases responsables de la destruction cartilagineuse [11].

PHASES DE DESTRUCTION CARTILAGINEUSE

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes impliqués dans la destruction ostéoarticulaire. La destruction ostéoarticulaire est la conséquence de la prolifération pseudotumorale de la synoviale et de l'action des cytokines. La nette réduction des destructions articulaires chez les patients traités pour leur PR par des antagonistes de l'IL6 et du TNF α démontre clairement le rôle structural de ces cytokines dans cette maladie. Les cytokines proinflammatoires participent à cette destruction articulaire en induisant non seulement la synthèse de facteurs de croissance nécessaires à la prolifération de la synoviale, mais aussi la production par les synoviocytes de métalloprotéinases, de cathepsines et de collagénases responsables de la dégradation des principaux composants du cartilage. L'implication du système RANK/RANKL dans la résorption osseuse sous-chondrale des patients atteints de PR est démontrée. Le receptor activator of NFγB ligand (RANKL) est une cytokine exprimée à la surface des cellules de la lignée ostéoblastique, mais aussi des lymphocytes activés et des cellules endothéliales. La production de RANKL est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et le TNF α, mais aussi l'IL17. RANK est le récepteur membranaire de RANKL et l'ostéoprotégérine la forme soluble du récepteur. La liaison de RANKL à son récepteur membranaire RANK, présent sur les préostéoclastes, favorise la différenciation et l'activation des ostéoclastes. RANKL est trouvé à des concentrations élevées dans le sérum et le liquide synovial des patients atteints de PR [12].

IMMUNOPATHOLGIE DES MANIFESTATIONS EXTRA ARTICULAIRES

Différents mécanismes sont impliqués dans l'atteinte systémique au cours de la PR. Les complexes immuns contenant souvent du facteur rhumatoïde chez des sujets prédisposés génétiquement contribuent à cette atteinte. De même, plusieurs travaux ont démontré le rôle de certaines cellules inflammatoires (macrophages, lymphocyte CD8) et leurs produits de sécrétion dans la genèse de toutes manifestations cardiaques, rénales, oculaire, pulmonaire et cutané observées au cours de la PR [13].

CONCLUSION

La physiopathologie de la PR reste complexe et fait intervenir de nombreux acteurs cellulaires, mais aussi inter- et intracellulaires. Les progrès réalisés ces dernières années concernent surtout la compréhension des mécanismes de l'inflammation de la synoviale rhumatoïde. Cette meilleure compréhension de la pathogénie de la synovite rhumatoïde a permis de développer des cibles thérapeutiques, mais permet aussi d'envisager dans l'avenir proche une large gamme de nouveaux traitements dirigés contre les cytokines (TNF, IL1, IL6, IL17, IL18, RANKL), contre les voies de signalisation ou encore l'activation des cellules (CTLA4, lymphocyte T ou B).■

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES ■

[1] Berglin E, Kokkonen H, Einarsdottir E, Agren A, Rantapää Dahlqvist S. Influence of female hormonal factors, in relation to autoantibodies and genetic markers, on the development of rheumatoid arthritis in northern Sweden: a case-control study. Scand J Rheumatol 2010;39:454-60.
[2] Olsson LM, Nerstedt A, Lindqvist AK et al. Copy number variation of the gene NCF1 is associated with rheumatoid arthritis. Antioxid Redox Signal 2012;16:71-8.
[3] Lebba F, Di Sora F, Tarasi A, Leti W, Montella F. Rheumatoid arthritis: a typical multifactorial genetic disease: review of the literature. Recenti Prog Med 2011;102:175-82.
[4] Quirke AM, Fisher BA, Kinloch AJ, Venables PJ. Citrullination of autoantigens: upstream of TNFα in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. FEBS Lett 2011;585:3681-8.
[5] Snir O, Rieck M, Gebe JA et al. Identification and functional characterization of T cells reactive to citrullinated vimentin in HLA-DRB1*0401-positive humanized mice and rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2011;63:2873-83.
[6] Beavis PA, Gregory B, Green P et al. Resistance to regulatory T cell-mediated suppression in rheumatoid arthritis can be bypassed by ectopic foxp3 expression in pathogenic synovial T cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:16717-22.
[7] Shotorbani SS, Su ZL, Xu HX. Toll-like receptors are potential therapeutic targets in rheumatoid arthritis. World J Biol Chem 2011;2:167-72.
[8] Cheng CP, Sytwu HK, Chang DM. Decoy receptor 3 attenuates collagen-induced arthritis by modulating T cell activation and B cell expansion. J Rheumatol 2011;38:2522-35.
[9] Di W, Chang Y, Wu YJ, Wei W. Research progress on B cell surface molecules targeted therapy in rheumatoid arthritis. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan 2011;42:175-80.
[10] Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF-α therapy. Arthritis Res Ther 2011;13:R126.
[11] Saber T, Veale DJ, Balogh E et al. Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis. PLoS One 2011;6:e23540.
[12] Yeo L, Toellner KM, Salmon M et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70:2022-8.
[13] Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. Autoimmun Rev 2011;11:123-31.