

## Séance dédiée aux rhumatismes inflammatoires

### COMMUNICATION

## Les nouveautés physiopathologiques à la base de la révolution thérapeutique des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires

MOTS-CLÉS : BIOTHÉRAPIE. LYMPHOCYTES. POLYARTHRITE RHUMATOÏDE. SPONDYLARTHRITE. LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ.

### *Pathophysiological advances underlying the biotherapeutic revolution in inflammatory rheumatism*

KEY-WORDS (Index medicus): BIOLOGICAL THERAPY. LYMPHOCYTES. ARTHRITIS RHEUMATOID. SPONDYLARTHRTIS. LUPUS ERYTHEMATOSUS SYSTEMIC.

**L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article**

Xavier MARIETTE \*

### RÉSUMÉ

*Des progrès spectaculaires ont été faits dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, des spondylarthrites et des connectivites ou maladies systémiques auto-immunes, progrès qui ont permis l'utilisation de nouveaux traitements biologiques dans ces trois groupes de maladies. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la découverte des anticorps anti-citrulline ou ACPA (anti-citrullinated peptide antibody), dont la spécificité est de 95 à 98 % et qui peuvent être présents avant le début de la maladie, a permis un diagnostic plus précoce et une compréhension nouvelle de la maladie. Les nouveautés physiopathologiques sur le rôle des cytokines (TNF $\alpha$  et IL-6), des lymphocytes B, de la co-stimulation des lymphocytes T ont permis des avancées thérapeutiques majeures. Dans les spondylarthrites, les inhibiteurs du TNF $\alpha$  sont efficaces. Dans le lupus et le syndrome de Gougerot Sjögren, les gènes stimulés par l'interferon de type 1 sont hyper exprimés de même que la cytokine BAFF (ou BLYS) activant les lymphocytes B. Ces découvertes physiopathologiques sont à la base de nouveautés thérapeutiques.*

\* Rhumatologie, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP, Université Paris-Sud, INSERM U1012., 63 av. Gabriel Péri — 94276 Le Kremlin Bicêtre, e-mail : xavier.mariette@bct.aphp.fr

Tirés à part : Xavier MARIETTE, même adresse

Article reçu le 14 septembre 2012, accepté le 8 octobre 2012

## SUMMARY

*Major advances have been made in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and connective tissue diseases, leading to new biotherapies. In rheumatoid arthritis, the discovery of anti-citrulline antibodies (ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies), whose specificity is between 95 % and 98 % and may be present before symptom onset, allowed early diagnosis and provided new pathological insights. Studies of the role of cytokines, B cells and co-stimulation of T cells revealed novel therapeutic targets. TNF inhibitors are effective in spondyloarthritis. In lupus and Sjögren's syndrome, genes stimulated by IFN type I are hyper-expressed, along with BAFF (or BLYS), a B lymphocyte-activating cytokine.*

## INTRODUCTION

L'inflammation de la synoviale, qui définit le rhumatisme inflammatoire, peut être due à plusieurs groupes de maladies bien différents (tableau 1).

TABLEAU 1. — Les différents types de rhumatismes inflammatoires

— Arthrites septiques
— Arthrites microcristallines
• Goutte
• Chondrocalcinose articulaire
• Rhumatisme à hydroxyapatite
— Polyarthrite rhumatoïde
— Spondyloarthrites
• Spondylarthrite ankylosante
• Rhumatisme psoriasique
• Arthrite réactionnelle
• Rhumatisme des maladies inflammatoires intestinales
— Connectivites ou maladies systémiques
• Lupus érythémateux systémique
• Syndrome de Gougerot Sjögren
• Dermatopolymyosite
• Sclérodermie
— Vascularites primitives
• Périartérite noueuse
• Granulomatose avec polyangéite (ex maladie de Wegener)
• Polyangéite microscopique
• Syndrome de Churg et Strauss

Dans cette synthèse, nous ne parlerons pas des arthrites septiques ou des arthrites microcristallines. Nous résumerons les progrès spectaculaires qui ont été faits dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR), des spondylarthrites et des connectivites ou maladies systémiques auto-immunes, progrès physiopathologiques qui ont permis l'utilisation de nouveaux traitements biologiques dans ces trois groupes de maladies.

## **NOUVEAUTÉS DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PR**

### **Généralités**

La PR est un prototype de maladie auto-immune impliquant à la fois des lymphocytes T et des lymphocytes B auto-réactifs. Ceci est démontré par la présence d'auto-anticorps dans le sérum des patients dans trois quarts des cas et le transfert possible de la maladie par les lymphocytes dans les modèles animaux de PR. Cette maladie auto-immune touche essentiellement la synoviale mais peut également se compliquer de manifestations systémiques (vascularite, pleurésie, pneumopathie interstitielle). C'est la plus fréquente des maladies auto-immunes systémiques avec une prévalence de 0,3 à 0,5 % de la population générale [1].

Ces vingt dernières années ont été marquées par des découvertes physiopathologiques majeures à l'origine de la révolution thérapeutique des biothérapies [2].

### ***La découverte de nouveaux auto-anticorps***

Les immunologistes ont l'habitude de tester le sérum de patients atteints de maladies auto-immunes sur différentes coupes de tissus animaux. Au début des années 1990 on s'est ainsi rendu compte qu'environ la moitié des sérums de PR était capable de se fixer sur l'œsophage de rat. Contrairement à celui de l'homme, l'œsophage de rat est kératinisé et le sérum des patients marquait la partie kératinisée de l'organe. Ces anticorps ont été appelés anticorps anti-kératine puis on s'est rendu compte que cet épithélium kératinisé contenait une protéine en grande quantité : la filagrine, qui était le siège du marquage. Enfin, en 1995, l'équipe toulousaine de Guy Serre et une équipe néerlandaise ont pu montrer que la structure qui était marquée était un acide aminé particulier, la citrulline, qui était présent en grande quantité dans la filagrine [3, 4]. La citrulline est un acide aminé dérivé de l'arginine sous l'action de déiminase. C'est grâce à cette histoire de poupée russe qu'on a découvert les anticorps anti-citrulline. Pour les détecter aujourd'hui, on utilise une technique ELISA avec des peptides artificiels citrullinés en grande abondance et on appelle ces anticorps les anticorps anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide). En fait ces peptides cycliques citrullinés sont bien sûr artificiels et n'existent pas dans le corps humain. On connaît plusieurs protéines qui peuvent être citrullinées : le fibrinogène, la vimentine, le collagène, l' $\alpha$ -énolase. Et on ne sait toujours pas laquelle de ces protéines physiologiques citrullinées est responsable de l'immunisation anti-citrulline dans la PR. Le

meilleur qualificatif pour dénommer ces anticorps anti-citrullines est donc le terme ACPA (Anti-Citrullinated Peptide Antibody).

### ***La spécificité des ACPA***

Quand le test anti-CCP a été mis sur le marché on a rapidement réalisé que ce dosage était d'une très grande utilité pour faire un diagnostic précoce de PR. En effet, la sensibilité est de l'ordre de 70 %, l'auto-anticorps étant présent dès le début de la maladie mais surtout la spécificité est de 95 à 98 %, ce qui est exceptionnel pour un dosage biologique dans une maladie complexe [5]. Ainsi, le dosage des anticorps anti-CCP doit être connu de tout généraliste et tout patient présentant une arthrite ou des douleurs articulaires inflammatoires de plus de 6 semaines doit bénéficier de ce dosage. La positivité des ACPA fait partie des nouveaux critères ACR-EULAR 2010 de PR. Grâce à ce test, un diagnostic beaucoup plus précoce de la maladie peut être effectué, ce qui permet la mise en place très précoce d'un traitement de fond et ainsi d'éviter l'évolution vers la destruction cartilagineuse et donc vers le handicap.

L'autre auto-anticorps fréquemment présent dans la maladie est le facteur rhumatoïde qui est un anticorps anti-IgG, le plus souvent une IgM anti-IgG. On sait aujourd'hui qu'on développe des anticorps contre nos propres IgG quand celles-ci sont complexées à un antigène. Ceci explique la faible spécificité de la présence de facteur rhumatoïde dans la PR (environ 70 %). La présence de facteur rhumatoïde peut se voir dans d'autres maladies auto-immunes (syndrome de Gougerot Sjögren, lupus...), dans des maladies infectieuses et avec le vieillissement. Il n'y a aujourd'hui pas de bonne explication pour comprendre pourquoi ils sont plus fréquents dans la PR que dans d'autres maladies auto-immunes.

La deuxième grande nouveauté concernant les auto-anticorps dans la PR est la démonstration que les deux auto-anticorps de la maladie (ACPA et facteur rhumatoïde) apparaissent plusieurs années avant le début des signes cliniques. Ceci a pu être démontré grâce à des cohortes de militaires américains ou de donneurs de sang suédois qui bénéficient d'un prélèvement sanguin annuel congelé et qui ont développé secondairement une PR. Environ 50 % des patients qui développaient la maladie articulaire avaient des auto-anticorps plusieurs années avant le début de la maladie [6].

### ***Le rôle physiopathologique des ACPA : un lien entre les facteurs génétiques et environnementaux connus de prédisposition à la PR***

La spécificité des ACPA dans la PR étant si importante, il était probable que ces anticorps jouent un rôle dans la physiopathologie de la maladie.

La première idée a été de regarder si la synoviale de patients atteints de PR était anormalement citrullinée. C'est le cas en comparaison avec des synoviales normales ou de patients atteints d'arthrose. Par contre, la citrullination est la même pour d'autres rhumatismes inflammatoires non PR. Ainsi la citrullination accompagne n'importe quel processus inflammatoire, et pourtant ce n'est que dans la PR que cette

citrullination entraîne une réaction immunitaire en stimulant des lymphocytes T et des lymphocytes B anti-citrulline qui vont se différencier en plasmocytes et sécréter des ACPA. Comment expliquer ce paradoxe ? L'explication a été apportée par le groupe suédois de Lars Klareskog qui a pu mettre en relation un facteur génétique et un facteur d'environnement de prédisposition à la PR, et la production d'ACPA [5]. Il était connu depuis plusieurs décennies que le tabac était un facteur d'environnement prédisposant à la PR avec un risque relatif de 2 à 3. Il a rapidement été mis en évidence que le tabac était associé aux 70 % de PR ACPA+ et pas aux 30 % de PR ACPA-. De la même façon, les PR ACPA+ et pas ACPA- sont associées à certains allèles HLA de classe 2 caractérisés par un épitope partagé (QKRAA) situé entre la position 70 et 74 de la chaîne bêta et correspondant à la présentation du peptide. Le groupe de Lars Klareskog a montré que cet épitope partagé était capable de présenter des peptides uniquement dans leur forme citrullinée. Il a par ailleurs démontré que le tabac était capable d'entraîner une augmentation de la citrullination au niveau des macrophages [5].

Ainsi, un schéma physiopathologique se dessine. Différents stimuli environnementaux peuvent augmenter la citrullination des protéines, par exemple le tabac ou certaines stimulations bactériennes. On s'intéresse particulièrement à la citrullination bactérienne induite par *porphyromonas gingivalis*, une bactérie de la bouche responsable des parodontopathies chroniques. En effet cette bactérie est l'une des seules du monde microbien qui possède une déiminase endogène capable de citrulliner l'arginine bactérienne et aussi humaine ; et il existe une association épidémiologique entre parodontopathie et PR [7]. Chez la majorité des individus cette citrullination anormale n'a aucun effet. Chez les individus possédant l'épitope partagé, les peptides citrullinés vont alors être présentés au système immunitaire, activer des lymphocytes T anti-citrulline qui vont secondairement activer des lymphocytes B anti-citrulline, ces derniers se différenciant en plasmocytes sécrétant des ACPA [5].

La dernière étape restant à démontrer est que cette immunité anti-citrulline (faite de lymphocytes T, de lymphocytes B et d'anticorps) peut être responsable de lésions articulaires destructrices. Dans deux modèles animaux, mais qui sont cependant discutés, il a pu être possible de déclencher une polyarthrite destructrice en immunisant des animaux transgéniques pour l'épitope HLA partagé humain avec du fibrinogène citrulliné, ce déclenchement étant impossible par une immunisation avec du fibrinogène non citrulliné ou en présence d'autres allèles HLA [8].

Ces nouveautés physiopathologiques majeures suggèrent des mesures thérapeutiques préventives simples comme l'arrêt du tabac ou le maintien d'une bonne hygiène buccale pour éviter l'infection chronique à *porphyromonas gingivalis* et la parodontopathie. Elles suggèrent aussi des mesures thérapeutiques curatrices totalement nouvelles par l'induction d'une tolérance spécifique vis à vis des protéines citrullinées. Des protocoles thérapeutiques très nouveaux utilisant ce type de thérapie cellulaire ont débuté très récemment.

## **Le rôle des lymphocytes B**

Si la tolérisation spécifique contre les peptides citrullinés reste actuellement une voie de recherche compliquée, le rôle majeur des auto-anticorps présents avant même le début de la maladie a fait suggérer qu'une déplétion globale des lymphocytes B pourrait être bénéfique dans cette maladie auto-immune. L'idée est venue au début des années 2000 d'un rhumatologue anglais Jonathan Edwards qui pensait que l'élimination des lymphocytes B à activité facteur rhumatoïde était cruciale pour le traitement de la PR [9]. Il a été conforté par l'observation de quelques malades présentant à la fois un lymphome et une PR et traités par rituximab avec une bonne efficacité à la fois sur le lymphome et sur la PR.

Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, a alors été développé dans la PR avec succès (cf. l'article de B. Combe) et a démontré une bonne efficacité et une bonne tolérance dans le traitement de la PR résistante au méthotrexate. De façon intéressante, nous avons pu montrer que les patients présentant des auto-anticorps et ayant un taux élevé d'IgG avaient une meilleure réponse à cette biothérapie anti-lymphocytes B [10].

Le rituximab entraîne une déplétion totale des lymphocytes B sanguins et partielle des lymphocytes B tissulaires avec un effet plus important sur les lymphocytes B auto-immuns, ce qui va entraîner une diminution de la sécrétion d'auto-anticorps. Dans la PR, les lymphocytes B sont aussi des cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T et sont des cellules productrices de cytokines, notamment d'interleukine 6 (IL-6) (Figure 1). Sur le plan thérapeutique, on aimerait dans l'avenir être sans doute plus spécifique que le rituximab, par exemple tuer spécifiquement les lymphocytes B auto-immuns, ou inhiber la migration des lymphocytes B mémoires auto-immuns vers la synoviale, ou inhiber la fonction des lymphocytes B auto-réactifs sans entraîner leur mort.

## **Le rôle des lymphocytes T**

Comme nous l'avons vu, dans toute réaction immunologique, les premières cellules stimulées sont les lymphocytes T qui vont ensuite activer des lymphocytes B. Dans la PR, les lymphocytes T auto-immuns jouent un rôle pathogène certain et il paraît intéressant sur le plan thérapeutique d'inhiber leur activation excessive. Pour être activé, un lymphocyte T doit reconnaître, en plus d'un peptide spécifique présenté par le complexe HLA, des molécules de co-stimulation. L'un de ces systèmes de co-stimulation consiste en la fixation d'un ligand du lymphocyte T, CD28, sur deux récepteurs de la cellule présentatrice d'antigène, CD80 et CD86 (Figure 2). Ce système est inhibé par une molécule soluble ou exprimée à la surface des lymphocytes T régulateurs, CTLA-4, qui va se fixer sur CD80/86 avec une affinité plus forte que CD28 et empêcher ainsi l'activation des lymphocytes T.

Cette propriété physiopathologique de CTLA-4 est utilisée en thérapeutique de deux façons :

## Rôle du lymphocyte B dans la PR

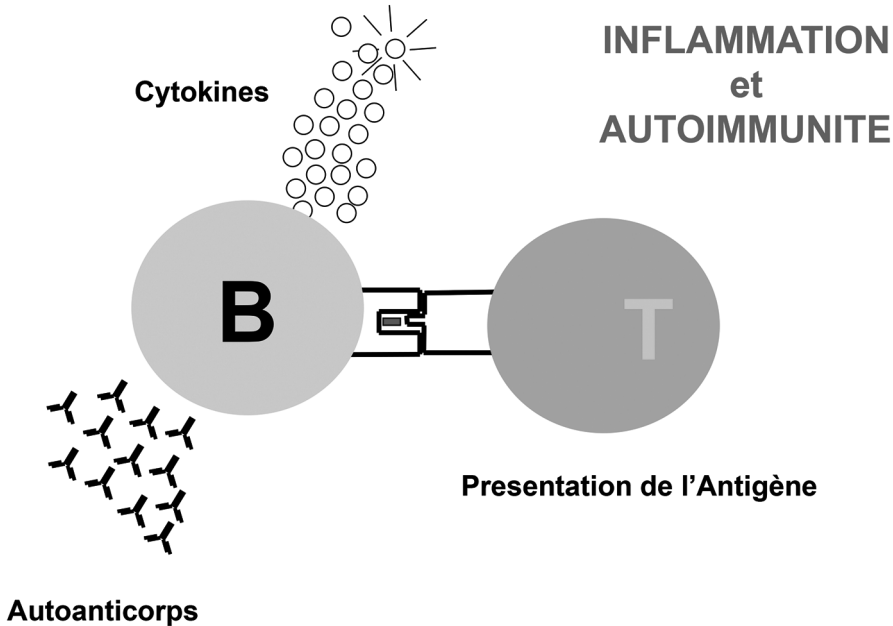


FIG. 1.

- La molécule CTLA-4 fusionnée à un fragment Fc d'IgG (pour augmenter sa demi-vie) a un rôle immunosuppresseur en inhibant l'activation du lymphocyte T. Cette molécule appelée abatacept a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la PR résistante au méthotrexate [11]. Sa petite cousine, le belatacept, CTLA-4-Ig avec une affinité un peu plus forte que l'abatacept sur CD80/86, vient de recevoir une autorisation de mise sur le marché dans le traitement préventif du rejet de greffe rénale [12].
- De façon intéressante, la molécule que l'on pourrait appeler inverse, c'est à dire un anticorps anti-CTLA-4 va activer les lymphocytes T en neutralisant ce signal inhibiteur. Cette molécule, l'ipilimumab, vient de démontrer son efficacité dans le traitement des mélanomes métastasés [13]. De façon intéressante les effets secondaires de l'anti-CTLA-4 dans le traitement du cancer sont l'apparition de colites inflammatoires ou de maladies auto-immunes comme le vitiligo.

Jusqu'à récemment, seul un type de lymphocytes T effecteur était connu pour jouer un rôle dans les maladies auto-immunes : les lymphocytes TH1 sécrétant de l'interleukine 2 et de l'interféron gamma. Récemment, il a été mis en évidence un

## Co-stimulation du lymphocyte T

### *Lymphocyte T*

### *Lymphocyte B*

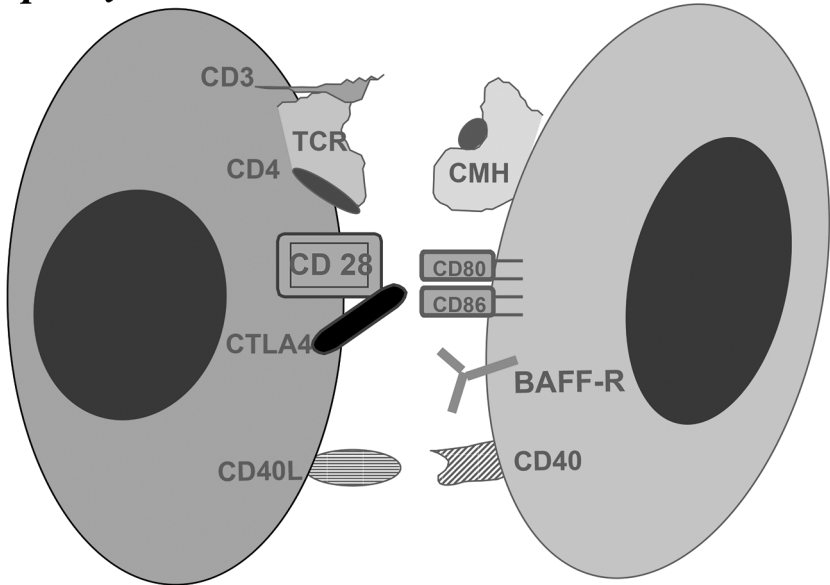


FIG. 2.

autre type de lymphocyte T jouant un rôle dans plusieurs maladies auto-immunes dont la PR : les lymphocytes TH17 caractérisés par la sécrétion d'une nouvelle cytokine appelée IL17 [14]. Des essais thérapeutiques avec des anticorps anti-IL17 sont en cours dans la PR.

Enfin, il existe des lymphocytes T régulateurs qui contrôlent l'activité des lymphocytes T effecteurs TH1 et TH17. Des stratégies de thérapie cellulaire utilisant ces lymphocytes T régulateurs vont se mettre en place prochainement dans le traitement de certaines maladies auto-immunes dont la PR.

### **Le rôle des cytokines**

Toute réaction immunitaire, qu'elle soit auto-immune ou non, aboutit à la sécrétion de cytokines qui sont les médiateurs de l'inflammation et particulièrement dans la PR de la douleur et de la destruction articulaire. On a vu plus haut le rôle de l'IL17 sécrétée par les lymphocytes TH17 mais les résultats thérapeutiques les plus spectaculaires dans la PR ont été obtenus en inhibant les deux principales cytokines de l'inflammation que sont le Tumor necrosing factor alpha (TNF $\alpha$ ) et l'IL-6.



### ***Le rôle du TNF $\alpha$***

Le TNF $\alpha$  est une cytokine retrouvée pour la première fois dans le surnageant de cellules tumorales et qui a été retrouvé impliqué dans tous les phénomènes inflammatoires. L'histoire des anti-TNF dans la PR est l'exemple d'une démarche scientifique logique aboutissant à des médicaments innovants, ce qui est loin d'être le cas pour tous les médicaments innovants où, souvent le hasard garde une place importante. Les souris transgéniques pour le TNF développent une arthrite chronique destructrice ressemblant à la maladie humaine. Les anti-TNF murins améliorent les animaux. Il a ensuite été démontré une augmentation du TNF au sein des lésions inflammatoires synoviales de malades atteints de PR. Enfin, les premiers anti-TNF humains ont été fabriqués et ont montré une efficacité [15].

Les cinq différents inhibiteurs du TNF actuellement sur le marché sont décrits dans l'article de B. Combe. Il est intéressant de noter qu'il existe trois types de médicaments différents (Figure 3) : des anticorps anti-TNF chimériques ou humanisés (infliximab, adalimumab, golimumab), des molécules utilisant la partie variable d'un anticorps anti-TNF sans la partie constante qui a été remplacée par du PEG pour augmenter la demi-vie (certolizumab) et enfin un récepteur soluble naturel du TNF le TNF-R2 couplé au fragment Fc d'une IgG pour assurer sa demi-vie (etanercept). Ces cinq inhibiteurs du TNF sont efficaces dans la PR mais de façon intéressante il existe d'autres maladies inflammatoires, comme la maladie de Crohn, où seuls les anticorps monoclonaux et non le récepteur soluble sont efficaces. Ceci est probablement lié au fait que tous les anti-TNF inhibent de la même façon le TNF soluble mais que le récepteur soluble n'inhibe que très imparfaitement le TNF membranaire [16]. Ceci explique l'absence d'efficacité dans la maladie de Crohn mais explique aussi la moindre fréquence de tuberculose ou d'infections opportunistes avec le récepteur soluble [17] et peut-être une diminution de l'incidence des lymphomes avec ce dernier médicament [18].

### ***Le rôle de l'IL-1***

Dans les modèles animaux de polyarthrite rhumatoïde, l'IL-1 joue un rôle pathogène encore plus important que le TNF avec une excellente efficacité chez la souris des inhibiteurs de l'IL-1. Ainsi, chez l'homme, en même temps qu'ont été développés les premiers anti-TNF, est apparue la première molécule anti-IL-1 (anakinra). Cependant, chez l'homme l'efficacité de l'anakinra est beaucoup moins importante que celle des anti-TNF dans la PR. Une fois de plus, les hommes ne sont pas des souris... Les inhibiteurs de l'IL-1 ont retrouvé une deuxième jeunesse avec le traitement de maladies génétiques très rares : les maladies auto-inflammatoires.

### ***Le rôle de l'IL6***

Comme le TNF, l'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire ubiquitaire très liée à la réaction inflammatoire biologique et en particulier à l'augmentation de la C reactive protein (CRP). L'IL-6 a de plus comme particularité d'activer de façon importante

### 3 classes d'anti-TNF et 5 médicaments

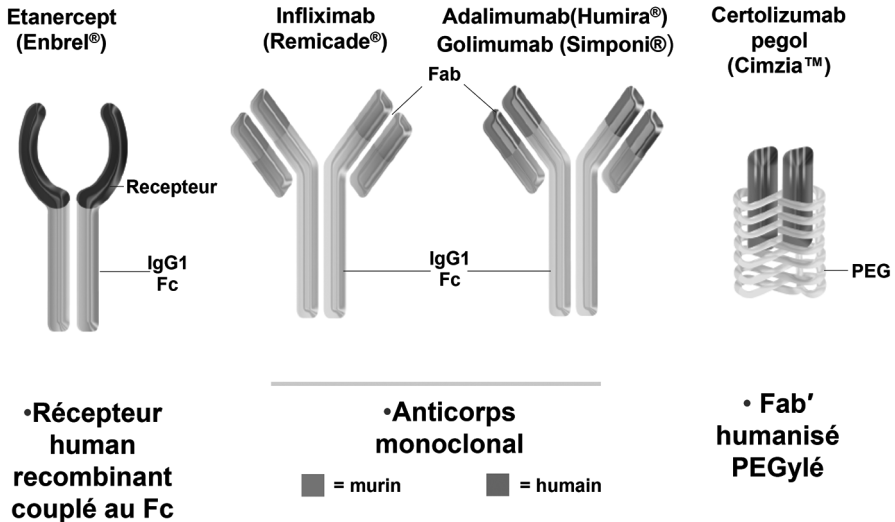


FIG. 3.

les lymphocytes B. Son taux est augmenté dans la PR à la fois dans la synoviale et dans le sang dès le début de la maladie [19]. L'inhibition thérapeutique de l'IL-6 a connu quelques problèmes au début de son développement car les anticorps anti-IL-6 pouvaient avoir un effet agoniste paradoxal. Le premier inhibiteur efficace de l'IL-6 est donc un anticorps anti-récepteur de l'IL6, le tocilizumab, qui a démontré son efficacité dans la PR résistante au méthotrexate (cf. article de B. Combe). De nouveaux anticorps inhibant directement la cytokine sont en cours de développement.

#### Les voies de signalisation des cytokines

Comme il a été indiqué plus haut, plusieurs cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle pathogène dans la PR et l'inhibition de chacune de ces cytokines peut avoir un intérêt thérapeutique. Ces différentes cytokines utilisent des voies de signalisation communes pour médier leur effet pro-inflammatoire et il pourrait être tentant d'inhiber l'une de ces voies de signalisation. Actuellement, la voie de signalisation qui semble la plus intéressante à inhiber est l'inhibition des protéines janus kinases (JAK). Ces protéines sont situées sous les récepteurs de diverses cytokines et vont médier l'action de ces cytokines en se phosphorylant dès que le récepteur va être ciblé par son ligand. Ainsi JAK médie l'action de l'IL2, de l'IL6, de l'IL15, de l'IL12, de l'IL23, de l'interféron de type 1 et de l'interféron de type 2. Un inhibiteur

chimique des JAK (plus spécifique de JAK 1 et JAK 3), le tofacitinib, peut inhiber l'ensemble de ces cytokines (Figure 4). L'avantage est qu'il s'agit d'une petite molécule utilisable par voie orale et qu'elle cible plusieurs mécanismes d'action. L'inconvénient est bien sûr l'absence de spécificité en comparaison avec une biothérapie inhibant une seule cytokine et le risque d'effets secondaires plus importants. Cependant cette molécule vient de démontrer une excellente efficacité dans la PR avec une tolérance satisfaisante [20].

## Cytokines pro-inflammatoires utilisant les voies JAK

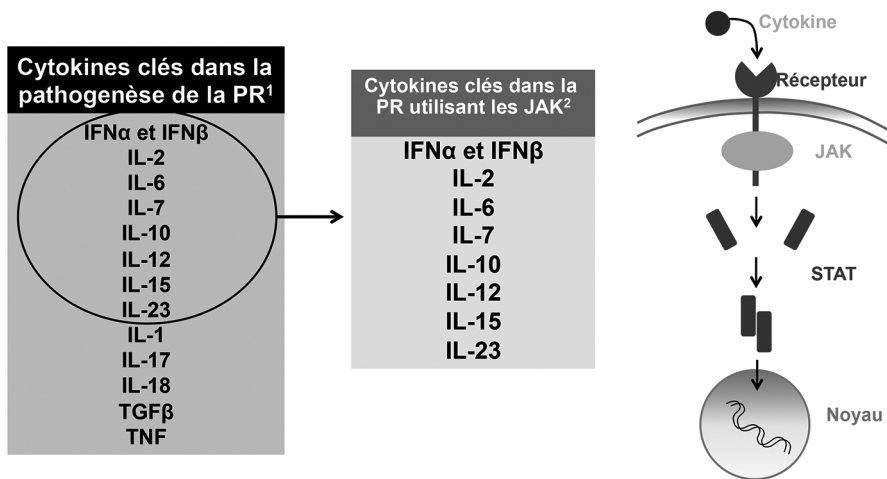


FIG. 4.

## NOUVEAUTÉS DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES SPONDYLARTHROSES

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est le prototype des spondylarthrites et, à ce jour, reconnue comme une maladie inflammatoire non auto-immune. Il n'a jamais été mis en évidence d'auto-anticorps ou de lymphocytes T ou B auto-réactifs dans cette maladie. Le rôle de l'antigène HLA B27 est important mais on ne sait toujours pas comment il intervient. Contrairement à la PR, l'inflammation dans la SPA naît au niveau de la jonction entre le tendon ou le ligament et l'os, zone appelée enthèse.

En l'absence de nouveauté physiopathologique majeure dans la SPA ou les autres spondylarthrites, et en l'absence d'autre traitement efficace de ces maladies que les AINS, les rhumatologues ont essayé les nouvelles biothérapies de la PR dans ces indications. La grande surprise a été de trouver une efficacité spectaculaire des anti-TNF (quel que soit le type d'anti-TNF) [15] alors que, même si certains

chercheurs prétendent maintenant avoir prédit que le TNF jouait un rôle dans l'inflammation de l'enthèse, il n'y avait que très peu de bases physiopathologiques pour utiliser ces médicaments dans la SPA. Comme quoi, le hasard garde toujours une place dans la recherche thérapeutique. Il n'y a pas d'efficacité du rituximab, de l'abatacept, des anti-IL-6. Les anti-IL17 (inhibant les lymphocytes TH17) et les anti-IL-12/23 (inhibant les lymphocytes TH1 et TH17, ustékinumab) sont en cours d'exploration.

## NOUVEAUTÉS PHYSIOPATHOLOGIQUES DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTÉMIQUES OU CONNECTIVITES

### Nouveautés physiopathologiques dans le lupus érythémateux systémique (LES)

Plusieurs décennies après Fred Siguier, le LES, bien que maladie rare, reste une maladie vedette. La physiopathologie de la maladie a clairement progressé dans les dix dernières années avec la mise en évidence de deux éléments nouveaux :

- *La présence de ce qui est appelé une signature interféron (IFN)*. L'IFN de type 1 (alpha ou beta) est une cytokine sécrétée en réponse à la stimulation de l'immunité innée c'est-à-dire à la suite d'une infection bactérienne ou virale. Il s'agit d'une cytokine labile, difficile à doser dans le sérum. Par contre on peut mesurer les effets de l'IFN alpha par une augmentation de l'expression de différents gènes stimulés par la cytokine, c'est ce qui est appelé la signature interféron. Cette signature est clairement augmentée dans le lupus [21] et dans la plupart des autres maladies systémiques auto-immunes, ce qui suggère un lien entre ces maladies et la stimulation de l'immunité innée possiblement par le monde microbien. La conséquence thérapeutique de cette découverte est la mise au point de médicaments anti-IFN. Il a été montré récemment que l'hydroxychloroquine (le bon vieux Plaquénil®) pouvait avoir une activité anti-IFN. Un anticorps monoclonal anti-IFN alpha est en cours d'évaluation dans le LES. Enfin une autre stratégie consiste à proposer aux patients une vaccination par de l'IFN alpha couplé à une substance inerte appelée kinoïde dans l'optique de faire fabriquer par le patient ses propres anticorps anti-IFN alpha. Cette stratégie est également en cours d'évaluation.
- *Le rôle de la cytokine BAFF ou BLYS stimulant les lymphocytes B*. Comme dans la PR, les lymphocytes B sont activés dans le LES. Dans le LES, il a été montré qu'une des principales cytokines activant les lymphocytes B était la cytokine BAFF présente de façon augmentée dans le sérum des patients lupiques. Cette découverte a été à l'origine de la fabrication d'un anticorps monoclonal anti-BAFF (ou BLYS) : le belimumab. Ce traitement a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de lupus sans atteinte rénale ou neurologique centrale [22] et vient d'obtenir l'AMM en France. Il s'agit du premier médicament mis sur le marché dans le lupus depuis cinquante ans.

L'inhibition du lymphocyte B avec le rituximab apparaît également intéressante dans le lupus. Cependant deux essais contrôlés n'ont pas retrouvé d'efficacité sans doute du fait d'un design critiquable et de la grande difficulté à démontrer une efficacité de tout médicament dans cette maladie complexe. Les données du registre français AIR en ouvert chez des patients de la vraie vie suggèrent elles une efficacité du rituximab dans le LES [23].

### **Le syndrome de Gougerot Sjögren (SGS)**

Le SGS est une maladie auto-immune systémique plus fréquente que le lupus (prévalence entre 0,05 % et 0,2 % de la population générale) responsable de sécheresse, de douleurs articulaires, de fatigue et de diverses complications systémiques. Il s'agit de la maladie auto-immune au cours de laquelle le risque de lymphome est le plus élevé : risque multiplié par 15 à 20 qui concernera 5 à 10 % des patients. Le SGS est lié à une infiltration de lymphocytes auto-immuns autour des épithéliums des muqueuses.

Les nouveautés physiopathologiques concernant le SGS sont très proches de celles concernant le LES : même polymorphisme génétique, même signature interféron, même rôle important de BAFF [24]. Dans le SGS le rôle de BAFF serait encore plus important que dans le lupus car il est retrouvé *in situ* dans les glandes salivaires siège de l'infiltrat inflammatoire. Nous avons réalisé une première étude de phase 2 du belimumab dans le SGS avec des résultats très encourageants. Un essai contrôlé du rituximab piloté par A Saraux à Brest et non encore publié n'a pas retrouvé de différence significative par rapport au placebo concernant le critère principal mais les recherches continuent pour mettre en évidence un sous-groupe de patients qui pourrait bénéficier d'une biothérapie anti-lymphocyte B.

Les essais thérapeutiques peuvent débuter dans cette maladie grâce à la réalisation d'un score d'activité européen très récemment validé.

### **Nouveautés physiopathologiques dans la dermato-polymyosite et la sclérodermie**

Des anomalies proches de celles retrouvées dans le LES et le SGS ont été mises en évidence (polymorphisme génétique, signature interféron, rôle de BAFF et du lymphocyte B). Le rituximab a pu montrer une efficacité dans des études ouvertes de patients atteints de dermato-polymyosite notamment dans le registre français AIR [25].

### **NOUVEAUTÉS PHYSIOPATHOLOGIQUES CONCERNANT LES VASCULARITES PRIMITIVES**

Dans les vascularites à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), c'est à dire les granulomatoses avec polyangéites et les polyangéites

microscopiques, le rôle des lymphocytes B et des auto-anticorps a été clairement démontré. Dans deux études contrôlées, le rituximab a montré une efficacité identique à celle du cyclophosphamide, et même une efficacité supérieure chez les patients en rechute [26]. Ainsi, il va recevoir une autorisation de mise sur le marché dans cette pathologie en 2013.

Des études de registre montrent également une efficacité certaine du rituximab dans les vascularites liées à une cryoglobulinémie mixte qu'elle soit liée à une hépatite C, liée à une connectivite ou essentielle [27].

## CONCLUSION

En douze ans, le traitement de la PR et dans son sillage de plusieurs autres rhumatismes inflammatoires, a bénéficié d'une véritable révolution. L'innovation thérapeutique est toujours un mécanisme complexe résultant de multiples facteurs. Cependant, même si le hasard joue encore un rôle dans la découverte de nouvelles indications (comme le rappelle l'exemple des anti-TNF dans la SPA), cette révolution thérapeutique n'est globalement pas le fruit du hasard. Elle n'est que la conséquence de l'intensification des recherches physiopathologiques conduites par les immunologistes et les rhumatologues travaillant main dans la main. Ces progrès ont aussi été possibles grâce à l'organisation des rhumatologues à travers le monde s'unissant pour conduire les études cliniques nécessaires, mettre en place des registres de patients traités par ces biothérapies afin de s'assurer de la tolérance de ces traitements au long cours (ce qui est certainement l'enjeu majeur des dix prochaines années) et enfin produire des recommandations à l'ensemble des prescripteurs.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] MCINNES IB., O'DELL JR. — State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(11), 1898-906. Erratum in: *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70(2), 399.
- [2] MCINNES IB., SCHEFF G. — The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2011 ; 365, 2205-19.
- [3] GIRBAL-NEUHAUSER E., DURIEUX JJ., ARNAUD M., *et al.* — The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J. Immunol.*, 1999, 162(1), 585-94.
- [4] SCHELLEKENS G.A., DE JONG B.A., VAN DEN HOOGEN F.H., VAN DE PUTTE L.B., and VAN VENROOIJ W.J. — Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 273-281.
- [5] KLARESKOG L., PADYUKOV L., RONNELID J., and ALFREDSSON L. — Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006,18, 650-655.
- [6] RANTAPÄÄ-DAHLQVIST S., DE JONG B.A., BERGLIN E., HALLMANS G., WADELL G., STENLUND H., *et al.* — Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48(10), 2741-9.

- [7] DE PABLO P., DIETRICH T., and MCALINDON T.E. — Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J. Rheumatol.*, 2008, 35(1), 70-6.
- [8] HILL J.A., BELL D.A., BRINTNELL W., *et al.* — Arthritis induced by posttranslationally modified (citrullinated) fibrinogen in DR4-IE transgenic mice. *J. Exp. Med.*, 2008, 205, 967-979.
- [9] EDWARDS J.C., SZCZEPANSKI L., SZECHINSKI J., *et al.* — Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350(25), 2572-81.
- [10] SELLAM J., HENDEL-CHAVEZ H., ROUANET S., *et al.* — B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study. *Arthritis Rheum.*, 2011, 63(4), 933-8.
- [11] KREMER J.M., GENANT H.K., MORELAND L.W., *et al.* — Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2006, 144(12), 865-76.
- [12] PESTANA J.O., GRINYO J.M., VANRENTERGHEM Y., *et al.* — Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am. J. Transplant.*, 2012, 12(3), 630-9.
- [13] HODI F.S., O'DAY S.J., MCDERMOTT D.F., *et al.* — Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(8), 711-23. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(13), 1290.
- [14] VAN DEN BERG W.B., MIOSSSEC P. — IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2009, 5, 549-53.
- [15] ACKERMANN C., KAVANAUGH A. — Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin. Ther. Targets.*, 2007, 11, 1369-84.
- [16] TRACEY D., KLAARESKOG L., SASSO E.H., *et al.* — Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.*, 2008, 117(2), 244-79.
- [17] TUBACH F., SALMON D., RAVAUD P., *et al.* — Risk of tuberculosis higher with monoclonal-antibody than with soluble-receptor anti-TNF therapy in the 3-year prospective French RATIO registry. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60, 1884-94.
- [18] MARIETTE X., TUBACH F., BAGHERI H., *et al.* — Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(2), 400-8.
- [19] GOTTENBERG J.E., DAYER J.M., LUKAS C., *et al.* — Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, 71(7), 1243-8.
- [20] KREMER J.M., COHEN S., WILKINSON B.E., *et al.* — A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.*, 2012, 64(4), 970-81.
- [21] ELKON K.B., WIEDEMAN A. — Type I IFN system in the development and manifestations of SLE. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2012, 24(5), 499-505.
- [22] NAVARRA S.V., GUZMÁN R.M., GALLACHER A.E., BLISS-52 Study Group *et al.* — Efficacy and safety of belimumab inpatients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.*, 2011, 377(9767), 721-31.
- [23] TERRIER B., AMOURA Z., RAVAUD P., Club Rhumatismes et Inflammation *et al.* — Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62(8), 2458-66.
- [24] MARIETTE X., GOTTENBERG J.E. — Pathogenesis of Sjögren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010, 22(5), 471-7.

- [25] COUDERC M., GOTTENBERG J.E., MARIETTE X., *et al.* — Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(12), 2283-9.
- [26] STONE J.H., MERKEL P.A., SPIERA R., *et al.* — Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(3), 221-32.
- [27] TERRIER B., LAUNAY D., KAPLANSKI G. *et al.* — Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2010, 62(12), 1787-95.

## DISCUSSION

### M. Raymond ARDAILLOU

*Est-il possible d'augmenter la libération des récepteurs solubles du TNF $\alpha$  à partir de la membrane cellulaire en activant l'enzyme responsable ? Le TNF $\alpha$  agissant en activant un facteur de transcription NF $\kappa$ B par suppression de l'inhibition par I $\kappa$ B auquel il est soumis, existe-t-il des médicaments agissant sur cette voie de signalisation ?*

À ma connaissance, la stratégie d'augmenter la quantité de récepteurs solubles du TNF par stimulation de l'enzyme favorisant son clivage n'a pas été essayée. Mais la stratégie d'inhiber la TACE, enzyme responsable du relargage du TNF soluble à partir du TNF membranaire a été essayée et s'est avérée être un échec. Les molécules inhibant directement l'activation de NF- $\kappa$ B sont probablement trop toxiques compte tenu de l'implication de NF- $\kappa$ B dans tous les processus cellulaires. Par contre, l'inhibition de la signalisation intra-cellulaire des cytokines est une voie d'avenir. À ce jour, la cible la plus prometteuse est l'inhibition d'un type de kinase appelé JAK jouant un rôle dans la signalisation intra-cellulaire de nombreuses cytokines pro-inflammatoires.

### M. Marc GIRARD

*Les biothérapies ciblant les lymphocytes T ou les lymphocytes B ne provoquent-elles pas un état d'immuno-déficience, donc n'ont-elles pas des effets secondaires néfastes ?*

La tolérance au long cours des biothérapies est la principale question actuellement posée au clinicien. Il existe probablement une augmentation modérée du risque d'infections sévères au début du traitement, sur-risque qui disparaît chez les malades répondeurs et qui n'est pas supérieur à celui d'une corticothérapie à faible dose (< 10 mg/jour). Il existe par ailleurs une augmentation du risque d'infections opportunistes et de réactivation de tuberculose, risque plus important avec les anticorps monoclonaux anti-TNF qu'avec le récepteur soluble. Enfin, après douze ans d'utilisation clinique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancers ou de lymphomes.

### M. Jean-Yves LE GALL

*La citrulline est connue comme intermédiaire métabolique dans la biosynthèse de l'urée. Sa présence dans une chaîne polypeptidique résulte donc d'une transformation post-*



*traductionnelle. Connaît-on les mécanismes de cette transformation, en particulier sous l'effet du tabac ?*

Oui, le tabac est le principal facteur exogène qui augmente la citrullination de l'arginine et on sait que le tabac multiplie par deux le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde et spécifiquement le risque de polyarthrite rhumatoïde avec anti-citrulline. Il est donc très tentant de suggérer que le tabac agit en augmentant la citrullination des protéines qui doivent ensuite être présentées au système immunitaire pour déclencher les mécanismes inflammatoires. Le mécanisme en cause est la stimulation des déiminases qui transforment l'arginine en citrulline.

### **M. Jacques BATTIN**

*Dans les indications des corticoïdes au long cours, le syndrome néphrotique corticosensible par exemple, les pédiatres avaient l'habitude d'employer « le traitement corticoïde discontinu prolongé » avec supplément vitamino-calcique, avec succès. Pourquoi n'en est-il pas de même en pathologie adulte ?*

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les corticoïdes ont une action symptomatique anti-inflammatoire et pas une action de traitement de fond. Les symptômes sont présents tous les jours et le médicament doit donc être donné tous les jours et même quelquefois deux fois par jour pour bien couvrir la période nocturne et du petit matin où l'inflammation est la plus importante.

### **M. Jacques-Louis BINET**

*Raoul Dufy n'a-t-il pas été le premier en 1964 à recevoir des corticoïdes à Boston, pour une polyarthrite rhumatoïde, et son médecin n'était-il pas le Docteur Heuch ?*

Comme M. Menkes l'a montré, les premiers patients ayant reçu des corticoïdes pour une polyarthrite rhumatoïde ont été traités aux USA dans les années 1950. D'autres peintres célèbres souffraient d'une polyarthrite rhumatoïde et ont vécu malheureusement avant l'arrivée des corticoïdes comme Pierre Auguste Renoir (dont les initiales correspondent étrangement à celle de la PolyArthrite Rhumatoïde).

### **M. Charles-Joël MENKÈS**

*Étant interne, j'ai connu l'époque où l'on faisait la chasse aux infections dentaires latentes, cultures apicales et vaccination avec les germes mis en évidence. Cela a abouti à ajouter au handicap loco-moteur l'inconvénient d'avulsions dentaires plus ou moins étendu. Est-ce un retour au passé ?*

Effectivement, les progrès médicaux ne sont souvent qu'une nouvelle façon de reconsidérer ou de tester, grâce à de nouveaux moyens techniques, les hypothèses déjà émises dans le passé. Nous avons aujourd'hui une hypothèse pour expliquer que les maladies de la gencive, les parodontopathies soient plus fréquentes chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. Un microbe associé aux parodontopathies : porphyromonas gingivalis, est la seule bactérie possédant une déiminase capable de citrulliner l'arginine. Ce microbe pourrait donc être l'équivalent du tabac pour augmenter la citrullination des protéines qui doivent ensuite être présentées au système immunitaire pour déclencher les mécanismes inflammatoires.

**M. Claude-Henri CHOUARD**

*Vous nous avez décrit le rôle de l'infection bactérienne gingivale dans le développement de diverses formes de rhumatismes inflammatoires. Mais est-ce la seule cause de ce type ? Comment agit le streptocoque des amygdales dans la constitution du RAA et de ses complications valvulaires ?*

D'autres microbes pourraient bien sur favoriser le déclenchement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies auto-immunes. Ceci est renforcé par la découverte récente dans de nombreuses maladies auto-immunes de ce qui est appelé une signature interféron, c'est-à-dire une augmentation de l'expression des gènes induits par l'interféron ; et comme vous le savez l'interféron est sécrété essentiellement en réaction aux infections virales. Mais à ce jour, les démonstrations formelles de la responsabilité d'un microbe dans une maladie auto-immune sont exceptionnelles. J'en vois deux : le virus de l'hépatite C responsable des cryoglobulinémies mixtes qui guérissent avec le traitement anti-viral et le streptocoque pour le RAA. Dans ce dernier exemple, on considère encore que c'est une immunogénicité croisée entre le streptocoque et certains antigènes du myocyte qui est responsable de la pathologie.