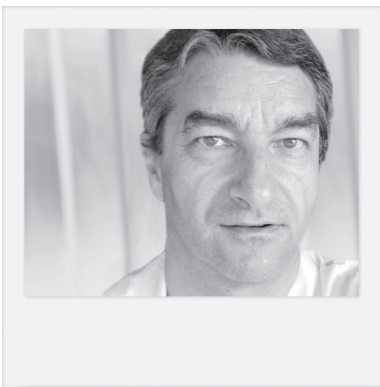


LE DOSSIER Spondyloarthrite

Spondyloarthrite : des avancées physiopathologiques aux perspectives thérapeutiques

RÉSUMÉ : Des progrès récents sont disponibles en matière de génétique et d'immunopathogénie de la spondyloarthrite. Ils mettent en lumière l'importance de la voie *IL-23/Th17*, avec en particulier le rôle central de cellules exprimant le récepteur de l'*IL-23* présentes dans les enthèses, le stress du reticulum endoplasmique lié au mauvais repliement de *HLA-B27* et les phénomènes d'autophagie intestinale conduisant à la production d'*IL-23*. Ces éléments dégagent des options thérapeutiques avec le ciblage de l'*IL-23* et de l'*IL-17* dans cette maladie.



→ D. WENDLING,
M. GODFRIN-VALNET,
X. GUILLOT,
F. VERHOEVEN, C. PRATI
Service de Rhumatologie,
CHRU de Besançon et Université
de Franche-Comté,
BESANÇON.

L'analyse des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la spondyloarthrite a incriminé au fil des années, d'une part, des facteurs génétiques, d'autre part, des éléments inflammatoires et, enfin, des facteurs environnementaux. La spondyloarthrite se caractérise, par ailleurs, par une atteinte particulière de l'enthèse et une relation avec l'inflammation intestinale.

Les éléments d'actualité sont disponibles dans ces différentes rubriques, donnant un éclairage nouveau sur certains mécanismes et mettent en avant l'implication particulière de la voie *IL-23/Th17* dans cette maladie. Ceci permet d'envisager de nouvelles options de thérapeutique ciblée au cours de la spondyloarthrite.

Les éléments génétiques

Si l'association de *HLA-B27* avec la spondyloarthrite représente la plus forte association *HLA*-maladie, la spondyloarthrite est une maladie polygénique,

et d'autres variants génétiques ont été individualisés [1].

1. Mécanisme d'action de *HLA-B27*

Les liens entre *HLA-B27* et les mécanismes de la maladie se sont précisés. En particulier, le mauvais repliement plus lent des chaînes lourdes de la molécule *B27* dans le réticulum endoplasmique (*misfolding*) induit un encombrement local, un stress (UPR = *unfolded protein response*) à l'origine de la production augmentée d'*IL-23*. D'autre part, à la surface cellulaire, la bêta-2-microglobuline peut se dissocier des chaînes lourdes de *HLA-B27*; les chaînes lourdes libres peuvent former des dimères susceptibles d'activer les récepteurs NK et T [1, 2].

2. D'autres éléments génétiques sont impliqués

C'est le cas d'*ERAP-1*, aminopeptidase du réticulum endoplasmique impliquée dans l'apprêtement des peptides, mais également certains polymorphismes génétiques du récepteur de l'*IL-23* ou de l'*IL-1* [1].

LE DOSSIER

Spondyloarthrite

Dysrégulation de l'axe IL-23/Th 17

L'IL-23 a, entre autres fonctions, une implication forte dans la polarisation des lymphocytes vers un phénotype Th17 [3].

Des taux élevés d'IL-17 dans le sérum de patients atteints de spondyloarthrite par rapport aux témoins [4], la présence de cellules Th17 et de cellules exprimant IL-23 et IL-12 dans les articulaires postérieures [5] illustrent l'implication de cette voie dans la spondyloarthrite, qui a été confirmée par les travaux de Sherlock [6]. Dans un modèle murin, l'administration d'IL-23 induit une arthrite et une atteinte inflammatoire des enthèses. Il a été visualisé des cellules résidentes, activées sous l'effet de l'IL-23. Ces cellules ont été caractérisées : il s'agit de lymphocytes T (*ROR- γ t*) + *CD3* + *CD4* – *CD8* –, *IL-23R* +. De telles cellules résidentes ont été ainsi mises en évidence dans des tissus d'intérêt pour les SpA : les enthèses, l'aorte et l'uvée.

L'enthèse est donc un tissu répondant à l'IL-23. Sous l'effet de l'IL-23, il est mis en évidence une induction rapide de l'inflammation de l'enthèse, puis des érosions et une néo-ostéogenèse. Sous l'effet de l'IL-23, il est observé également une activité de transcription avec augmentation de production de *mRNA* de *IL-17*, *IL-22*, *BMP-7*, mais aussi, de *TNF*, *IL-6*, de chémokines et de facteurs de transcription ostéoblastique (*Runx2*, *osterix*). L'IL-23 induit une enthésite dans ce modèle, même en cas de déplétion des cellules Th17.

Rôle de l'intestin

Les liens entre intestin et spondyloarthrite sont connus de longue date (association MICI et spondyloarthrite, hyperperméabilité intestinale au cours de ce rhumatisme, fréquence de l'inflammation iléocolique infraclinique

chez les patients atteints de spondyloarthrite, arthrites réactionnelles à point de départ digestif), ils font également l'objet de progrès dans les connaissances physiopathologiques.

>>> **Microbiote intestinal.** Le profil de germes portés par l'intestin peut varier selon les pathologies et fait l'objet d'investigations actuelles dans le cadre de la spondyloarthrite [7].

>>> **Autophagie intestinale et spondyloarthrite.** Les travaux de Ciccia F *et al.* [8], à partir de biopsies intestinales de patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA), *HLA-B27* +, et de sujets normaux ont suggéré que le *misfolding* de *B27* pouvait survenir dans la muqueuse intestinale de patients atteints de spondyloarthrite et s'accompagnait d'une intense activation du processus d'autophagie, plutôt que d'une réponse UPR. Cette activation de l'autophagie est associée à une surexpression d'IL-23 dans l'intestin des patients atteints de SA. Compte tenu du rôle de l'autophagie dans la défense antimicrobienne (dans le cadre de l'immunité innée, l'autophagie éliminant les pathogènes intracellulaires, ou dans l'immunité adaptative, la dégradation des protéines par autophagie générant des peptides ensuite présentés par les molécules *HLA*), ces résultats suggèrent un lien entre le microbiome intestinal et la surexpression d'IL-23 observée dans la SA. L'intestin peut être un site d'hypermproduction d'IL-23.

>>> D'autres résultats vont également dans le sens d'un renforcement des liens entre la pathologie inflammatoire axiale et une implication du tube digestif : – des anticorps anti-flagelline détectés dans le sérum et réagissant contre des antigènes microbiens sont associés à des formes compliquées de maladie de Crohn et aux variants de *NOD2* associés à cette maladie. Chez 79 patients SA avec une MICI, 78 patients appariés selon l'âge avec SA sans MICI et 48 patients

avec douleur rachidienne mécanique, la positivité et le taux d'anticorps sont significativement plus élevés dans les deux groupes SA par rapport au groupe rachis mécanique, sans différence chez les patients SA en fonction de l'existence d'une MICI associée [Wallis *et al.*, OP 241, EULAR 2013];

– en évaluant de façon parallèle l'atteinte des sacro-iliaques en IRM et la possibilité d'une atteinte digestive par iléocolonoscopie sur une cohorte prospective de 54 patients atteints de spondyloarthrite (critères ASAS), l'équipe de Gand en Belgique a montré que les scores IRM d'œdème osseux sacro-iliaque étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients avec inflammation digestive comparativement aux patients à histologie normale, et plus marqués en cas de lésions chroniques digestives [Van Praet L *et al.* SAT 226, EULAR 2013]; – un autre travail a trouvé que des taux de calprotectine (proposée par certains comme marqueur de l'activité inflammatoire des MICI) sérique étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de spondyloarthrite qui vont avoir une progression radiographique sur 2 ans [Turina M *et al.* SAT 231, EULAR 2013].

L'enthèse

À côté des éléments immunologiques, avec la mise en évidence au sein de l'enthèse de cellules résidentes exprimant le récepteur de l'IL-23, et activées par cette cytokine, il a également été prouvé récemment le rôle des sollicitations mécaniques et des cellules stromales dans le développement des enthésites et de l'ossification des enthèses dans un modèle animal [9].

Perspectives thérapeutiques

On voit donc que les facteurs génétiques et les facteurs d'environnement, en particulier par l'intermédiaire du tube diges-

tif concourent à l'activation de la voie *IL-23/Th17* [10]. Même si ce mécanisme n'est pas exclusif, il offre la possibilité d'utilisation de thérapeutiques ciblées contre les différents acteurs de cette voie. Différentes options sont d'ores et déjà disponibles, évaluées ou en cours d'étude.

1. Les anti-*IL-17*

>>> Le **secukinumab** est un anticorps monoclonal anti-*IL-17A*. Une étude randomisée pilote a évalué l'impact clinique, biologique et en IRM chez 30 patients atteints de spondyloarthrite (24 traités par secukinumab 10 mg/kg x 2, et 6 traités par placebo). À la semaine 28, le pourcentage de répondeurs ASAS 20 est de 59 % dans le groupe secukinumab et 24 % dans le groupe placebo, avec une réponse biologique (réduction de la CRP) et une réduction des scores IRM [11].

>>> Le **brodalumab** est un anticorps anti-récepteur A de *IL-17* dont les premiers résultats ont été présentés dans le rhumatisme psoriasique à l'occasion de l'EULAR 2013 [Mease, OP 0103]. Les patients (n = 168) sont randomisés en placebo, 140 ou 280 mg en sous-cutané, deux par semaine. À la semaine 12, le pourcentage de répondeurs ACR 20 est respectivement 18, 36 et 39 %.

2. Les anti-*IL-23*

L'*IL-23* est une cytokine composée de deux sous-unités : une sous-unité p 40 commune avec l'*IL-12*, et une sous-unité p 19, spécifique de l'*IL-23*.

>>> L'**ustekinumab** est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p 40 commune entre *IL-23* et *IL-12*. Ce

biomédicament, déjà utilisé dans le psoriasis (Stelara), vient d'obtenir une autorisation européenne de mise sur le marché dans l'indication du rhumatisme psoriasique en réponse inadéquate au traitement conventionnel, sur la base des résultats de l'étude PSUMMIT [12], avec plus de 55 % de répondeurs ACR 20 à la semaine 52, alors que dans le groupe placebo à la semaine 24, il n'y avait que 22 % de répondeurs ACR 20. Dans la spondyloarthrite ankylosante, une étude ouverte chez 20 patients avec maladie active (critères de New York modifiés) a objectivé un pourcentage de répondeurs ASAS 40 de 65 % à la semaine 24, et chez 55 % une réduction du BASDAI de 50 % [Poddubnyy *et al*, Résumé 1798, ACR 2013]. Ces résultats sont particulièrement intéressants et incitent à la poursuite de l'évaluation.

D'autres options sont possibles et en cours d'investigation, avec l'utilisation d'anticorps anti-p 19 *IL-23* ou encore anti-*IL-23* récepteur.

Conclusion

Ces différents progrès récents dans la physiopathogénie de la spondyloarthrite permettent donc d'envisager dès à présent des nouvelles voies de thérapeutique ciblée par des biomédicaments dans cette maladie.

Bibliographie

1. ROBINSON PC, BROWN MA. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012;38:539-553.
2. DE LAY ML, TURNER MJ, KLENK EI *et al*. HLA-B*27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*, 2009;60:2633-2643.
3. GASTON JS, GOODALL JC, BAETEN D. Interleukin-23: a central cytokine in the pathogenesis of spondylarthritis. *Arthritis Rheum*, 2011;63:3668-3671.
4. WENDLING D, CEDOZ JP, RACADOT E *et al*. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 2007;74:304-305.
5. APPEL H, MAIER R, BLEIL J *et al*. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2013;65:1522-1529.
6. SHERLOCK JP, JOYCE-SHAIKH B, TURNER SP *et al*. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*, 2012;18:1069-1076.
7. SCHAEVERBEKE T, TRUCHETET ME, RICHEZ C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*, 2013;80:349-352.
8. CICCIA F, ACCARDO-PALUMBO A, RIZZO A *et al*. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis*, 2013 Jun 5. [Epub ahead of print].
9. JACQUES P, LAMBRECHT S, VERHEUGEN E *et al*. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*, 2013 Aug 6. [doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643]. [Epub ahead of print].
10. WENDLING D. IL-23 and IL-17 in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2010;30:1547.
11. BAETEN D, BARALIAKOS X, BRAUN J *et al*. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013 Sep 12. [doi:pii: S0140-6736(13)61134-4]. 10.1016/S0140-6736(13)61134-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24035250.
12. MC INNES IB, KAVANAUGH A, GOTTLIEB AB *et al*. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multi-centre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*, 2013 Jun 12. [doi:pii: S0140-6736(13)60594-2].

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.