

Arthrite rhumatoïde: pathogénèse et pathologie

J. Bernhard, P. M. Villiger

Introduction

Lorsque l'on parle de maladies rhumatologiques, on pense au tableau clinique de l'arthrite rhumatoïde (appelée autrefois polyarthrite chronique). Il s'agit en l'occurrence de la maladie systémique auto-immune la plus fréquente, qui commence en règle générale par une attaque des articulations périphériques mais peut affecter différents autres organes au cours de son évolution. Selon le degré de gravité de la maladie, le pronostic peut être sévère. D'un point de vue statistique, l'espérance de vie de l'arthrite rhumatoïde est réduite de 5 à 10 ans en comparaison avec la population normale. Ce sont des infections, des maladies des reins, des voies respiratoires et du tractus gastro-intestinal qui sont responsables de l'augmentation de la mortalité. Ces maladies sont à leur tour provoquées par la maladie primitive et/ou par les suites de la thérapeutique immunosuppressive nécessaire.

Environ 70 000 personnes souffrent en Suisse d'une arthrite rhumatoïde, pour une prévalence de 1%. L'incidence est la plus élevée au cours de la deuxième et de la troisième décennie de vie. Autrement dit, l'arthrite rhumatoïde touche la plupart du temps les patients dans une période décisive de leur évolution professionnelle et familiale et peut avoir, selon le degré de gravité de la maladie et la thérapie appliquée, des conséquences importantes du

point de vue politico-économique, en plus des conséquences personnelles. Des données récentes montrent que le total des coûts annuels pour un patient atteint d'arthrite rhumatoïde dans les pays industrialisés peut s'élever à environ 15 000 dollars. Un tiers de cette somme correspond à des coûts directs, deux tiers à des coûts indirects.

L'arthrite rhumatoïde est considérée comme le paradigme d'une maladie systémique auto-immune. Un grand nombre de facteurs génétiques et non-génétiques jouent un rôle dans le déclenchement de la maladie mais aussi dans le processus qui la transforme en maladie chronique. On se fonde toujours aujourd'hui sur le principe qu'un antigène inconnu déclenche la maladie. Différents processus de la réponse immunologique non-spécifique comme de la réponse spécifique conduisent finalement au tableau clinique de l'arthrite rhumatoïde et potentiellement à la destruction, d'articulations surtout.

Nous allons évoquer ci-dessous quelques-uns des aspects de la pathogénèse étiologique complexe de l'arthrite rhumatoïde et essayer d'une part de rendre plus compréhensible le processus de la maladie, et d'autre part d'expliquer les stratégies des nouvelles thérapies. Plusieurs aspects immunologiques importants ne seront pas effleurés, et cela à dessein.

Genèse pathologique

L'interaction de facteurs génétiques et non-génétiques est prouvée de la manière la plus explicite par des études réalisées sur des jumeaux (Tableau 1).

Présentation des antigènes

L'hypothèse de travail usuelle énonce qu'un antigène inconnu doué d'un tropisme pour les articulations parvient dans la synovie par transmission sanguine et qu'il est présenté aux lymphocytes T par des cellules présentant des antigènes (APC) (Figure 1). L'interaction entre les APC et le récepteur approprié des lymphocytes T (TCR) conduit à une activation cellulaire. Celle-ci entraîne une expansion clonale de lymphocytes T spécifiques et le déclenchement d'une séquence complexe de phénomènes immunologiques et inflammatoires.

Le fait que la prévalence soit la même dans différentes populations tout autour du globe, et qu'on ne constate pas d'augmentation saisonnière ou géographique, plaide contre l'action d'un seul agent comme antigène. Des études et des tests séro-épidémiologiques ont en conséquence échoué à démontrer la présence d'accumulation de séquences géniques de certains agents pathogènes. Mais il existe cependant des

Correspondance:

Pr Peter Villiger
Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie/Allergologie
Inselspital
CH-3010 Bern

E-mail: peter.villiger@insel.ch

Tableau 1.

	Jumeaux monozygotes Concordance de la maladie en %	Jumeaux dizygotes Concordance de la maladie en %
Grande Bretagne	30%	7,5%
Finlande	12,3%	3%

Concordance de la maladie = probabilité pour un jumeau de développer une arthrite rhumatoïde lorsque son jumeau en a développé une. Une concordance de la maladie de 100% chez les jumeaux monozygotes plaiderait en faveur de facteurs exclusivement génétiques (même arrière-plan génétique). Une concordance identique pour des jumeaux monozygotes et dizygotes plaiderait par contre en faveur de facteurs exclusivement environnementaux (arrière-plans génétiques différents).

indications selon lesquelles des EBV (virus d'Epstein-Barr) p. ex. et d'autres virus peuvent déclencher la maladie. En résumé, on admet aujourd'hui que selon l'arrière-plan génétique, des antigènes viraux ou bactériens et éventuellement des xénobiotiques peuvent agir comme déclencheurs de l'arthrite rhumatoïde.

L'antigène est présenté aux lymphocytes T par les APC avec l'aide de molécules HLA. Les lymphocytes T entrent en liaison en l'occurrence non seulement par l'intermédiaire de TCR mais en outre par le récepteur CD4 (Figure 1). La structure de la molécule HLA semble jouer un rôle dans la genèse et l'étendue de l'arthrite rhumatoïde. Les allèles HLA-DRB1*0401 et HLA-DRB1*0404 sont ainsi fortement associés à l'apparition de l'arthrite rhumatoïde chez les habitants du Caucase. Des analyses ont montré qu'un petit segment des molécules HLA associées à l'arthrite rhumatoïde présentent des séquences d'acides aminés très semblables, phé-

nomène exprimé par le concept du «shared epitope». L'allèle HLA-DRB1*04 est cependant présent chez environ 30% de la population, la prévalence pour l'arthrite rhumatoïde se situe comme nous l'avons mentionné à 1%. En d'autres termes, tous les individus présentant l'allèle cité ci-dessus ne sont pas atteints d'arthrite rhumatoïde, et de loin.

Nous pouvons retenir en résumé que dans le cas de l'arthrite rhumatoïde, un agent exogène conduit à une stimulation de cellules CD4⁺-T dépendantes d'un antigène chez un individu génétiquement sensible (adéquat).

Comme conséquence de cette réaction initiale, on assiste à une prolifération de cellules B et à la formation d'anticorps par des structures superficielles et les cytokines libérées par la cellule T, ainsi qu'à l'activation des monocytes (Figure 2). La signification des cellules T dans cette phase de la maladie pour la stimulation des cellules produisant les médiateurs de l'inflammation a pu être montrée expérimentalement. La perte des cellules T conduit ainsi p. ex. à une diminution d'environ 85% du facteur- α cytokinique de nécrose tumorale (TNF- α) produite par les cellules macrophages et synoviales. Les enzymes destructeurs de tissus (métalloprotéases) sont eux aussi réduits d'environ 75%.

Ces découvertes ont donné lieu au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques qui constituent les fondements de l'utilisation de certains médicaments de base. Par l'administration d'anticorps monoclonaux contre les lymphocytes CD4⁺, il est possible d'obtenir un effet favorable sur l'arthrite rhumatoïde. Les deux médicaments de base ciclosporine (Sandimmun®) et léflunomide (Arava®) inhibent par ailleurs la prolifération des cellules T. Alors que la ciclosporine intervient surtout par l'intermédiaire de l'inhibition du facteur de croissance cellulaire T important (IL-2), le léflunomide parvient à inhiber la prolifération des lymphocytes T activés grâce à l'inhibition de la synthèse de la pyrimidine.

Migration cellulaire et activation mésochymateuse

Comme nous le savons par des enquêtes histologiques, toutes les cellules inflammatoires se trouvent dans l'articulation en cas d'arthrite rhumatoïde, à savoir des granulocytes, des monocytes/macrophages activés, des lymphocytes B et des lymphocytes T. La question se pose de savoir comment ces cellules sont parvenues sur ce site. Les enquêtes de ces dernières années ont montré que ceci est possible grâce à différents médiateurs solubles (cytokines, chémokines). Ces médiateurs libérés au niveau local

Figure 1.
Interaction entre lymphocyte T et APC.

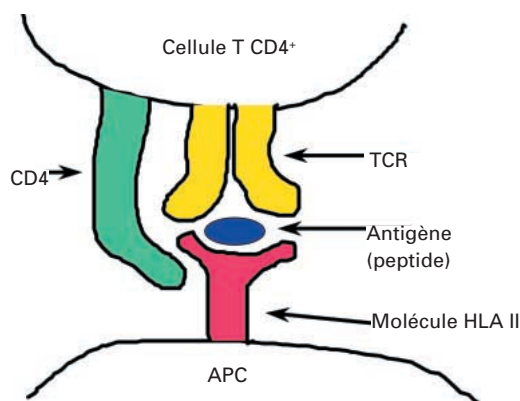
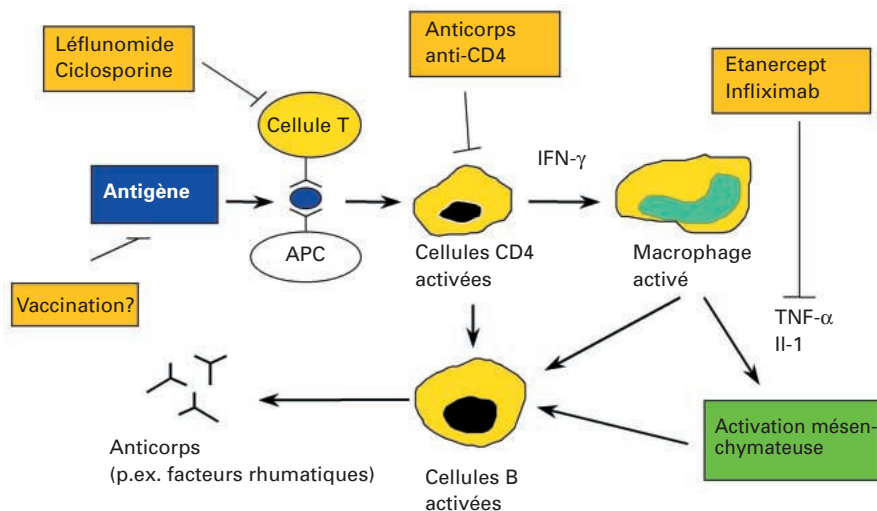


Figure 2.
Présentation de l'antigène, interactions cellulaires et approches thérapeutiques.



entraînent une séquence d'événements, avec pour résultat une migration ciblée des cellules inflammatoires dans le compartiment articulaire (Figure 3)

L'interféron- γ , libéré par des cellules CD4⁺ activées, conduit à la stimulation de monocytes/macrophages. Celles-ci à leur tour secrètent le TNF- α et l'IL-1, deux cytokines avec effets pro-inflammatoires puissants. Les TNF- α et IL-1 stimulent entre autres les cellules mésenchymateuses telles que cellules synoviales, cellules endothéliales, fibroblastes et ostéoclastes. Les cellules locales libèrent ensuite pour leur part des enzymes et d'autres cytokines, d'où une amplification du processus inflammatoire et finalement l'apparition des signes cliniques typiques de l'arthrite rhumatoïde (Figure 4).

En résumé, la réaction immunologique initiale conduit par la synthèse de différents médiateurs (cytokines) à une accumulation de cellules inflammatoires dans l'articulation et à l'activation de cellules locales. Les conséquences cliniques en sont les signes classiques de l'inflammation tels que douleur, tumeur et *functio laesa*.

Comme l'ont prouvé de nombreuses enquêtes in vitro et in vivo, l'inflammation du TNF joue dans cette phase un rôle central. Il était donc logique de développer des stratégies thérapeutiques qui inactivent biologiquement le TNF. Les inhibiteurs du TNF introduits récemment, l'étanercept (Enbrel®) et l'infliximab (Remicade®) parviennent à bloquer le TNF. Cette intervention thérapeutique a pour résultat en laboratoire un abaissement immédiat ou même une normalisation de la protéine C-réactive, suivis souvent, du point de vue clinique, d'une amélioration impressionnante des symptômes.

Figure 3.
Migration des leucocytes.

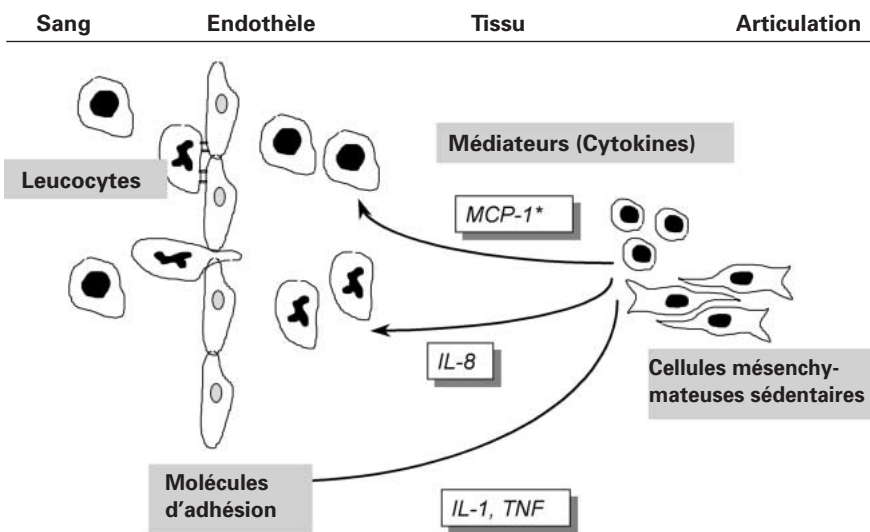
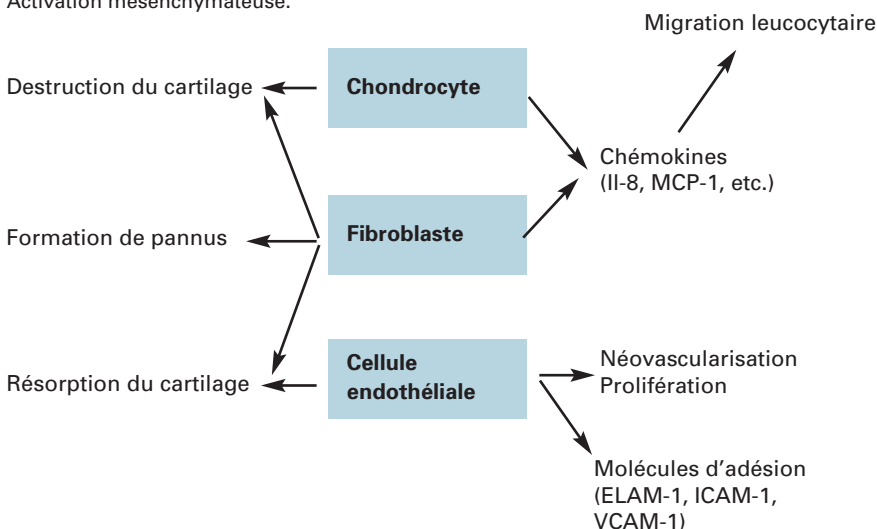


Figure 4.
Activation mésenchymateuse.



Maladie chronifiée et destruction de l'articulation

Ce que l'on appelle un pannus se forme dans la membrane synoviale dans le cadre de l'inflammation chronique. Les pannocytes sont métaboliquement parlant très actifs et secrètent de grandes quantités d'enzymes cataboliques (métalloprotéases). Il est intéressant de constater que les pannocytes font preuve d'autonomie, c'est-à-dire qu'ils ne sont plus soumis au contrôle de système immunitaire spécifique. Dans le domaine d'insertion de la capsule articulaire, une zone dans laquelle l'os n'est pas couvert par du cartilage et n'est donc pas protégé par celui-ci, on assiste à une érosion osseuse due à une croissance invasive et destructrice par les pannocytes. L'activation simultanée de chondrocytes dans le cartilage hyalin aboutit à une inhibition de la synthèse des collagènes et des protéoglycanes et à une augmentation de la sécrétion de métalloprotéases. La stimulation des ostéoclastes proches de l'articulation entraîne finalement une destruction osseuse et en définitive une ostéoporose locale. Ces processus sont le plus aisément décelable pour le clinicien en radiographie conventionnelle, autrement dit comme érosion osseuse typique (pannus), comme réduction de l'espace cartilagineux (destruction du cartilage) et sous la forme d'une déminéralisation osseuse proche de l'articulation (activité ostéoclaste) (Figure 5).

Quels sont les facteurs provoquants la chronicisation de l'inflammation et déterminant l'agressivité de la maladie? Différents processus ont été identifiés ou proposés comme facteurs de la chronicisation. La possibilité de la persistance de l'antigène dans la synovie (de

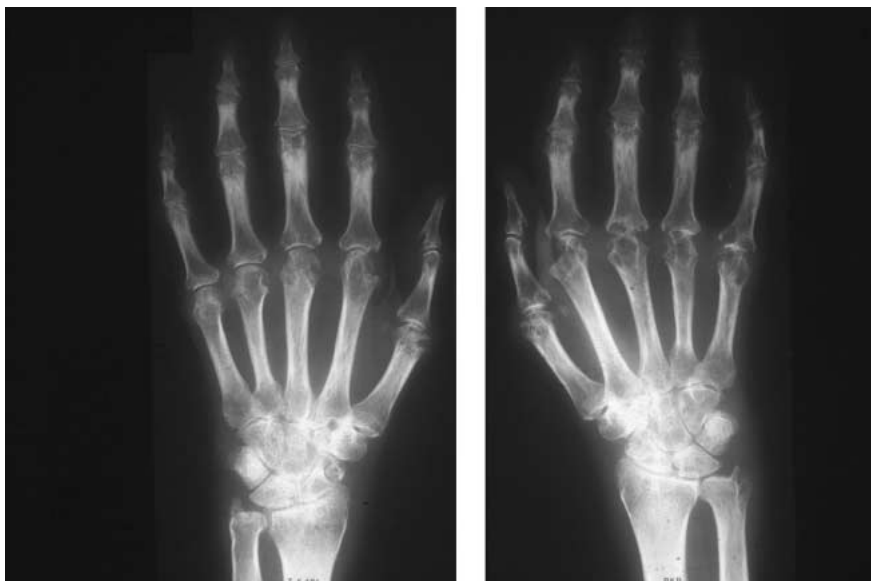


Figure 5.
Démérialisation osseuse proche des articulations, érosion osseuse du carpe et des articulations digitales.

manière analogue à l'arthrite de Lyme) a été postulée. Cette hypothèse de travail explique le nombre élevé de lymphocytes T dans la membrane synoviale, l'expression cellulaire HLA-DR accrue sur les cellules synoviales et l'APC ainsi que l'activation des lymphocytes B avec production d'anticorps autoréactifs. L'autoanticorps classique, le facteur de rhumatisme, conduit à l'activation du complément et au renforcement de l'inflammation. Le modèle d'une infection virale postule la libération locale d'interféron- γ , qui induit l'expression de molécules HLA classe II sur la surface cellulaire des non-APC. Les cellules peuvent maintenant devenir à leur tour les cibles de la défense immunitaire dans la mesure où des réactions croisées peuvent avoir lieu. Les processus inflammatoires entraînent l'exposition d'antigènes cachés (hidden antigens), qui recrutent et activent

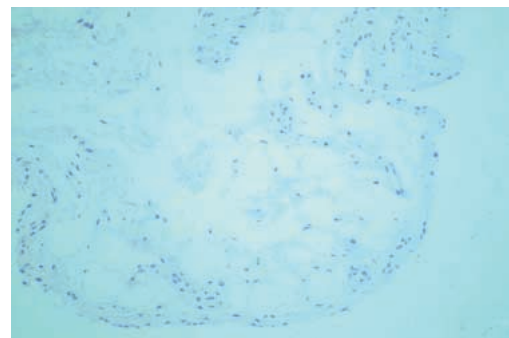


Figure 6.
Synoviale normale.

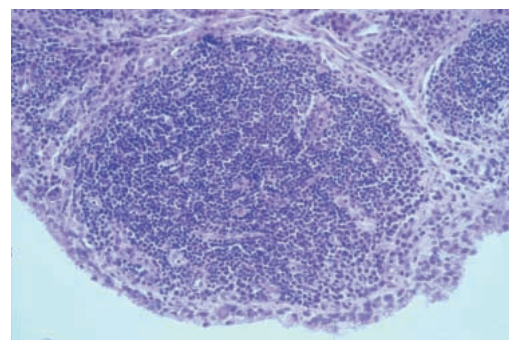


Figure 7.
Synoviale très épaissie avec infiltration cellulaire.

d'autres cellules T dans l'articulation (epitope spreading). Les cytokines peuvent stimuler l'expression de proto-oncogènes. Cette régulation erronée conduit à un désordre de la mort programmée des cellules (apoptose).

Retenons en résumé qu'un grand nombre de réactions immunologiques (interactions entre antigènes et lymphocytes T, stimulation de cellules B et production d'anticorps) et des processus inflammatoires (libération de médiateurs solubles tels que prostaglandines, cytokines, neuropeptides) mais aussi interactions directes cellules/cellules conduisent à une chronicisation du processus. Dans l'arthrite rhumatoïde, il se forme comme produit final pathognomonique un pannus métabolique de haute activité et autonome avec destruction caractéristique de la matrice articulaire.

D'autres facteurs tels que l'âge et le sexe peuvent aussi jouer un rôle dans la genèse pathologique et dans l'évolution de l'arthrite rhumatoïde. Le fait que des femmes jeunes soient six fois moins touchées que les hommes est dû à des influences hormonales. Le fait qu'une arthrite rhumatoïde diminue la plupart du temps

Quintessence

- L'arthrite rhumatoïde est déclenchée par un antigène exogène (qui demeure inconnu) en présence d'un arrière-plan génétique approprié.
- La réaction immunitaire initiale est suivie d'une cascade complexe de processus inflammatoires, qui ont pour résultat les troubles classiques locaux et systémiques.
- Le développement de ce que l'on appelle un pannus, un tissu extrêmement actif au niveau métabolique, qui détruit de manière largement autonome le cartilage et l'os et conduit aux transformations érosives et destructrices radiologiques et diagnostiques, est caractéristique de l'arthrite rhumatoïde.
- Les découvertes de ces dernières années ont conduit à des stratégies thérapeutiques rationnelles, qui permettent d'inhiber le processus immuno-inflammatoire sur différents sites.

dans le cadre d'une grossesse plaide en faveur de cette explication. La charge mécanique des articulations peut aussi avoir une influence pro-inflammatoire.

Pathologie

La membrane synoviale est limitée du côté de l'articulation par une couche épaisse d'une à deux cellules. Les cellules synoviales peuvent être différenciées à partir de leur propriétés de surface et de leur contenu cellulaire dans les cellules synoviales de type A (semblables aux macrophages) et de type B (semblable aux fibroblastes). Sous cette couche cellulaire – dans la couche subintimale – se trouve un tissu conjonctif pauvre en cellules (Figure 6). Dans le

cadre d'une arthrite rhumatoïde, un œdème se forme et souvent aussi un dépôt de fibrine. Suit une hyperplasie des cellules synoviales (surtout des cellules de type A, jusqu'à environ 10 couches de cellules). La couche subintimale est infiltrée par des macrophages, des cellules plasmatiques et des lymphocytes B et T (Figure 7). Une caractéristique histologique typique de l'arthrite rhumatoïde est la formation d'un pannus. Il s'agit d'une agglomération cellulaire dense de cellules semblables à des fibroblastes (appelés pannocytes). L'activité métabolique élevée confère aux pannocytes les propriétés invasives et destructrices citées ci-dessus. Dans les cas dont le diagnostic est clair, on ne fait généralement pas de biopsie synoviale, celle-ci étant par contre très utile dans le cas d'incertitude diagnostique.

Références

Genèse pathologique

- Gerber NJ. Rheumatoïde Arthritis. In: Gerber NJ et al., (Hrsg.). Rheumatologie in Kürze. Stuttgart, New York: Thieme; 1998. S. 73-87.
- Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid Arthritis: Epidemiology, Pathology, Pathogenesis. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL, editors. Primer on the Rheumatic Diseases.

11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997. p. 155-161

- Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Activation of synoviocytes. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:186-94.
- Villiger PM. Zytokine und rheumatische Erkrankungen. Bern: Huber; 1998.
- Weyand CM. New Insights into the Pathogenesis of Rheumatoid Arthri-

tis. *Rheumatology* 2000;39(Suppl.1): 3-8.

Pathologie

- Firestein GS. Rheumatoid Synovitis and Pannus. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. 2nd ed. London: Mosby; 1998. p. 5.13.1-24.