

Arthrites réactionnelles : oui, mais à quoi ?

Vieux concept :

- à des peptides communs à des germes ET articulations/enthèses
→ auto-immunité induite par des TCD8 après présentation via HLA-B27 ??

Concepts plus récents :

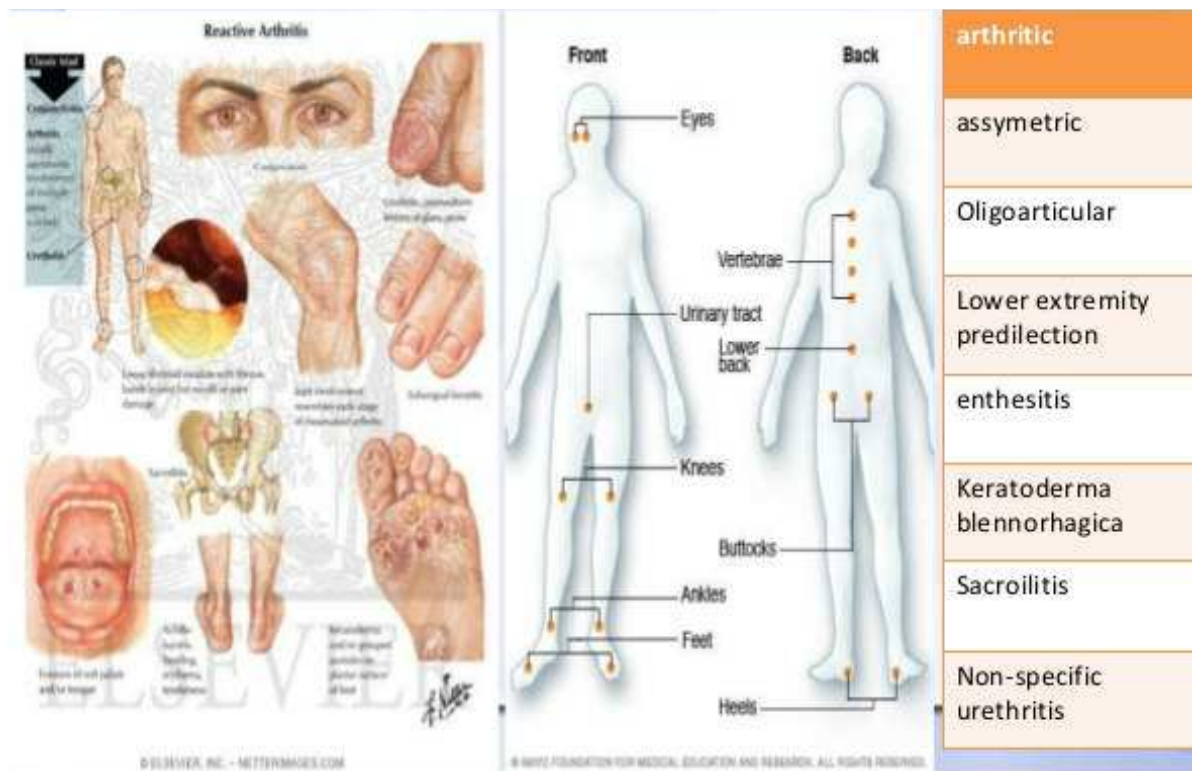
- à des **antigènes bactériens persistant** au sein des articulations (voire des **bactéries 'dormantes'** ?)
- à une **modification de l'épigénétique de cellules présentatrices** à longue demi-vie des enthèses/synoviales suite à un stress subi par celles-ci lors d'une infection passagère ? ('trained immunity')

→ sur réponse locale des ILC, MAIT, TCD8 $\alpha\beta$ mais aussi $\gamma\delta$ et NK → **TNF, IL-23, IL17 F et A**

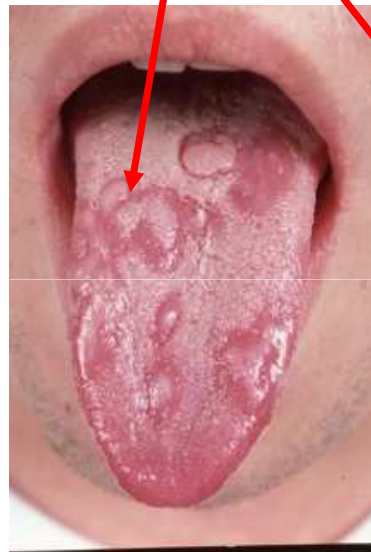
- suite à une migration de bactéries des muqueuses vers les articulations, l'œil et la peau par voie sanguine et/ou lymphatique

Rappels cliniques des formes 'complètes' d'arthrites réactionnelles

- arthrites et/ou enthésites, **ne devenant des 'SpA' que dans 10% des cas**
- atteintes **cutanées** (pustulose, clous cornés et kératodermie, pso de la langue, érythème noueux)
- atteintes **oculaires** (conjonctivites, uvéites)
- atteintes **urétrales** + balanites, ou **digestives** (iléites)



NB : aspect parfois '**granulomateux**' ou '**psoriasiques**' des lésions cutanées



Source: Usatine RP, Smith MA, Mayeaux EJ, Chumley HS: *The Color Atlas of Family Medicine, Second Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Théoriquement arthrites réactionnelles = forme 'complète' (oeil, peau, articulations, muqueuses) de SpA



En fait **beaucoup de formes 'dégradées'** : 2 ou 3 éléments sur les quatre

Ex: pas d'atteinte cutanée, ou pas d'atteinte oculaire



Voire **ni atteinte cutanée ni atteinte oculaire**, après une infection urinaire ou digestive



→ Formidable **'modèle humain' de SpA**

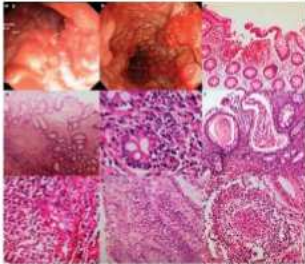
d'autant **que colites a minima chez 80% des SpA**
(favorisées par un défaut des lymphocytes T intra-épithéliaux dans certains îlots de muqueuse)

ANKYLOSING SPONDYLITIS AND GUT

The **chronic type** is often indistinguishable from Crohn's disease (CD):

- The mucosal architecture is clearly disturbed
- The villi are irregular, blunted and fused
- The crypts are distorted
- The lamina propria is edematous and infiltrated by mononuclear cells
- In some cases aphthoid ulcers and sarcoid-like granulomas are present

Chronic lesions are more present in undifferentiated SpA and AS.



Mielants H, et al. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. J Rheumatol. (1991) 18:1542–51

Le modèle des arthrites réactionnelles rappelle **le rôle central des agents infectieux** dans la pathogénie des SpA

Même si les arthrites réactionnelles font suite (2 à 4 semaines) à une infection à des **germes très variés**

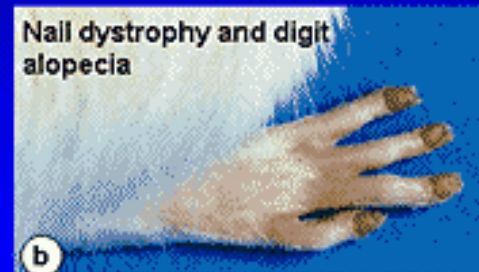
<i>Amebae</i>	HIV
B-19 parvovirus	<i>Lactobacillus</i> spp.
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Leptospira</i>
<i>Bartonella</i>	<i>Mycoplasma hominis</i> and
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>M. fermentans</i>
<i>Brucella abortus</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Calmette-Guerin</i>	<i>Neisseria meningitidis</i> serogroup B
<i>Bacillus</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas migulae</i> , <i>P. fluorescens</i> ,
<i>Clostridium difficile</i>	and <i>P. putida</i>
<i>Cryptosporidium</i>	<i>Rickettsia ricketsii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Giardia lamblia</i>	<i>Staphylococcus epidermis</i>
Beta-hemolytic streptococci	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Hafnia alvei</i>	<i>Strongyloids</i>
<i>Helicobacter cinaedi</i>	<i>Tropheryma whippelii</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	
Hepatitis B vaccine	

Sibilia, J. et al. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis?
Ann Rheum Dis 2002; 61:580–587.

Idem dans les **modèles murins de SpA** (rats HLA-B27, souris SKG, etc...) :

PAS de spondylarthrite si les animaux sont élevés en conditions stériles

Human HLA-B27 Transfected Lewis Rats



- Lewis rats transfected with human HLA-B27 and β_2 -microglobulin
- Developed diarrhea, colitis, peripheral arthritis, spondylitis, orchitis, nail disease (a,b)
- HLA-B27 manifestations not seen when rats maintained in a sterile environment

Hammer RE, et al. *Cell*. 1990;63:1099-1112.
Taurog JD, et al. *J Exp Med*. 1994;180:2359-2364.

Fièvre non exceptionnelle au début des arthrites réactionnelles, mais aussi d'autres sous-groupes de SpA

50% des arthrites réactionnelles

27% des SpA indifférenciées

15% des SpA plus typiques ('ankylosantes')

4% des SpA associées aux MICI

4% des rhumatismes 'psoriasiques'

En cas de fièvre initiale: plus d'atteintes périphériques que dans les autres SpA (65.4% vs 24.0%, $p < 0.001$).

*Byun SJ, Bae WH, Jung SM, Lee S-W, Park Y-B, Song JJ.
Fever as an initial manifestation of spondyloarthritis: A retrospective study.
PLoS ONE 2017; 12(9): e0184323.*

Certains des agents infectieux à l'origine des arthrites réactionnelles font presque partie du microbiote

(c'est-à-dire, normalement ne se multiplient pas, et ne sont pas invasifs)

dont Clostridium Difficile

50 cas d'arthrites réactionnelles à Clostridium Difficile rapportés

Patients de 38 ans en moyenne (SD: 18.5), 46% d'hommes, HLA B27 dans 68% des cas.

Début des signes articulaires après une médiane de 10 jours (0 à 55 jours).

Evolution favorable chez 90% des patients

Legendre P, Lalande V, Eckert C, et al. Clostridium difficile associated reactive arthritis: Case report and literature review. Anaerobe 2016;38:76-80.

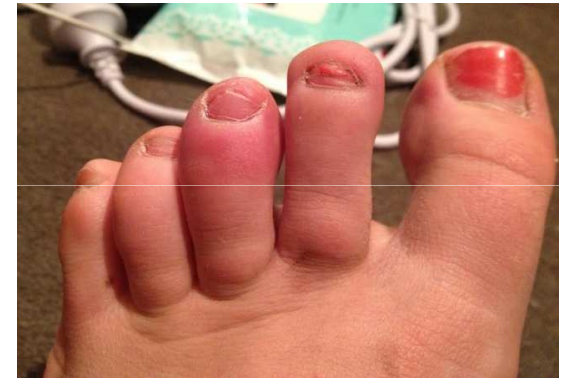
Vieux concept : réaction croisée avec un peptide du Soi présenté par HLA-B27 ??

En fait, plusieurs arguments de bon sens militent **contre une 'auto-immunité' médiée par les TCD8** dans la pathogénie des arthrites réactionnelles et SpA

- Distribution **très asymétriques** des atteintes + atteintes très focales
(ex: un orteil, et pas son voisin)
→ pourquoi des lymphocytes T iraient-ils toujours migrer au même endroit ?

-**Fluctuations ++ des SpA** au fil des mois, années

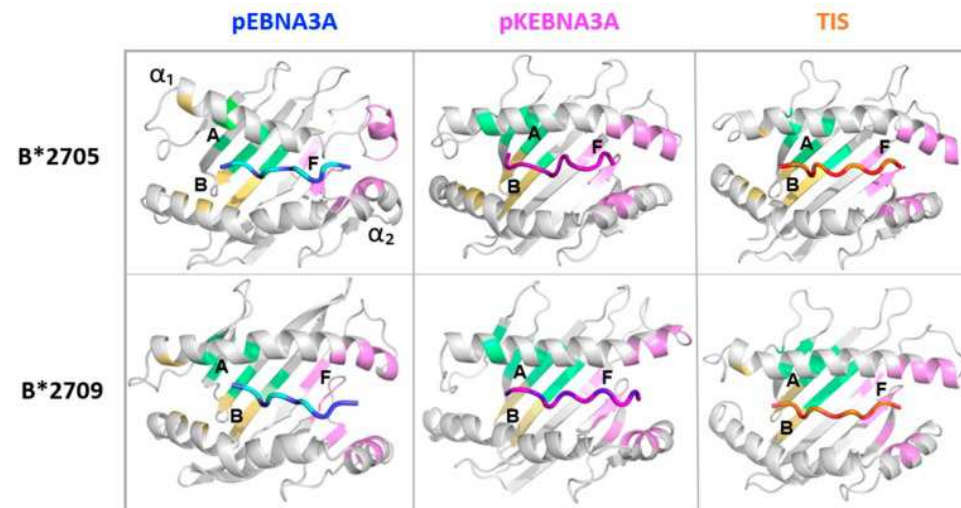
-Dans les modèles animaux, **les SpA surviennent aussi bien en l'absence de TCD8**



Par ailleurs **aucun peptide** commun à tous ces pathogènes et au 'Soi'
n'a été trouvé depuis plus de 30 ans...
même si par contre HLA-B27 présente mieux certains peptides 'viraux'

Les peptides plus spécifiques de B27 05 n'ont pas de réaction croisée avec le Soi

ex: RPPLFIRRL : peptide EBV présenté par 70% des HLA-B27 05 (bien que 'trop court') mais pas par B27 06



Fiorillo MT, et al. Cell 2019 Jun 11;8(6)

Par ailleurs, rôle de HLA-B27 revu à la baisse (valeur prédictive positive = 3% !)
et d'autres gènes favorisent les SpA

-IL23R : **sur-réponse des cellules de l'immunité 'innée'** ou lymphocytes 'primitifs' (→ IL-17)

-IL7R : sur-réponse des monocytes

-RunX 3 : modification de l'épigénétique des monocytes

-IRF4 : défaut de ce gène associé à la survenue de la maladie de Whipple

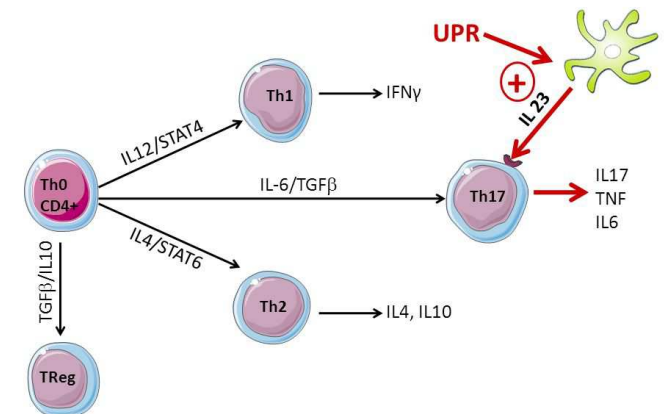
-Sec16A : → **défaut d'expression ++ de HLA-B27** à la surface de la cellule dans une famille de SpA
(Haroon N et al)

Par ailleurs, autres explications au lien entre HLA-B27 et SpA que sur-présentation à des TCD8 (1)
(HLA-B27 05 et 02, mais pas B27 06 et 09)

Ces HLA-B27 ont la particularité de se **'replier' sur eux-mêmes**
(surtout si mauvais 'accrochage' des peptides dans sa 'poche'
car épistasie avec ERAP-1 ?)

→ À la fois mauvaise présentation des peptides
mais aussi **'stress cellulaire' → libération d'IL-23** par ces cellules
(surtout si cellule déjà stressée pour une autre raison)

HLA B27 misfolding and the unfolded protein respons (UPR) increase IL23 production



DeLay M et al. Arthritis Rheum 2009;60: 2633-2643.

Ces anomalies de repliement de B27 peuvent favoriser

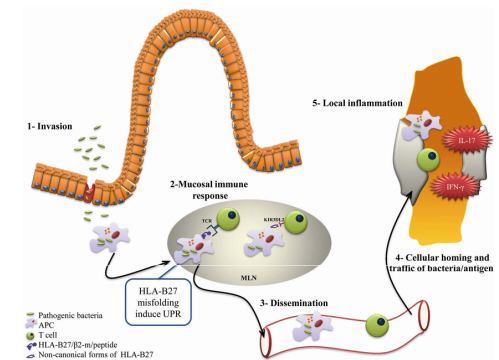
une **sous-réponse initiale** de l'immunité adaptative (**intestin**)(sous expression membranaire de B27)
puis une **sur-réponse chronique** de l'immunité innée (**tissus périphériques**)(stress intra-cellulaire)

-sous-réponse initiale (défaut de réponse des lymphocytes intra-épithéliaux)

(ex: sous-expression d'interféron dans les dendritiques du rat B27)

Fert I...Breban M. Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3425-9.

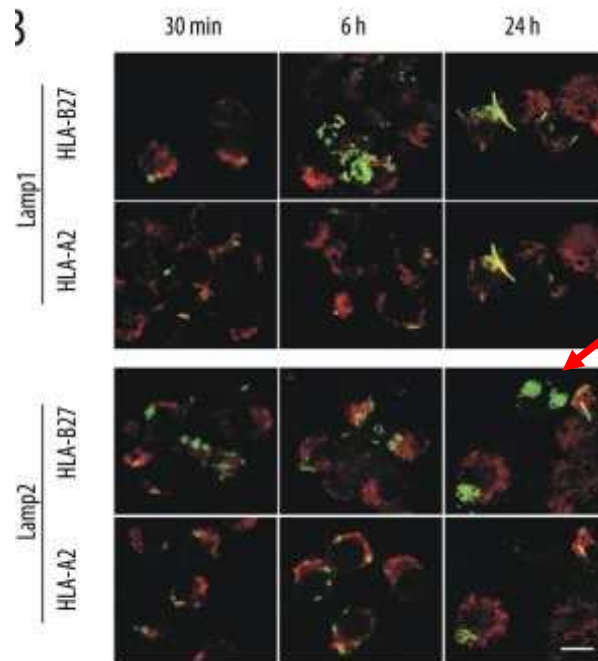
Fert I,Breban M. Arthritis Rheumatol. 2014 Apr;66(4):841-51.



-puis **sur-réponse** secondaire dans les articulations et enthèses → **TNF, IL-23 et IL-17**

(cellules présentatrices 'stressées' par le mauvais repliement de B27)

De fait, **HLA-B27** facilite la persistance et réplication des salmonelles dans le cytoplasme des cellules épithéliales

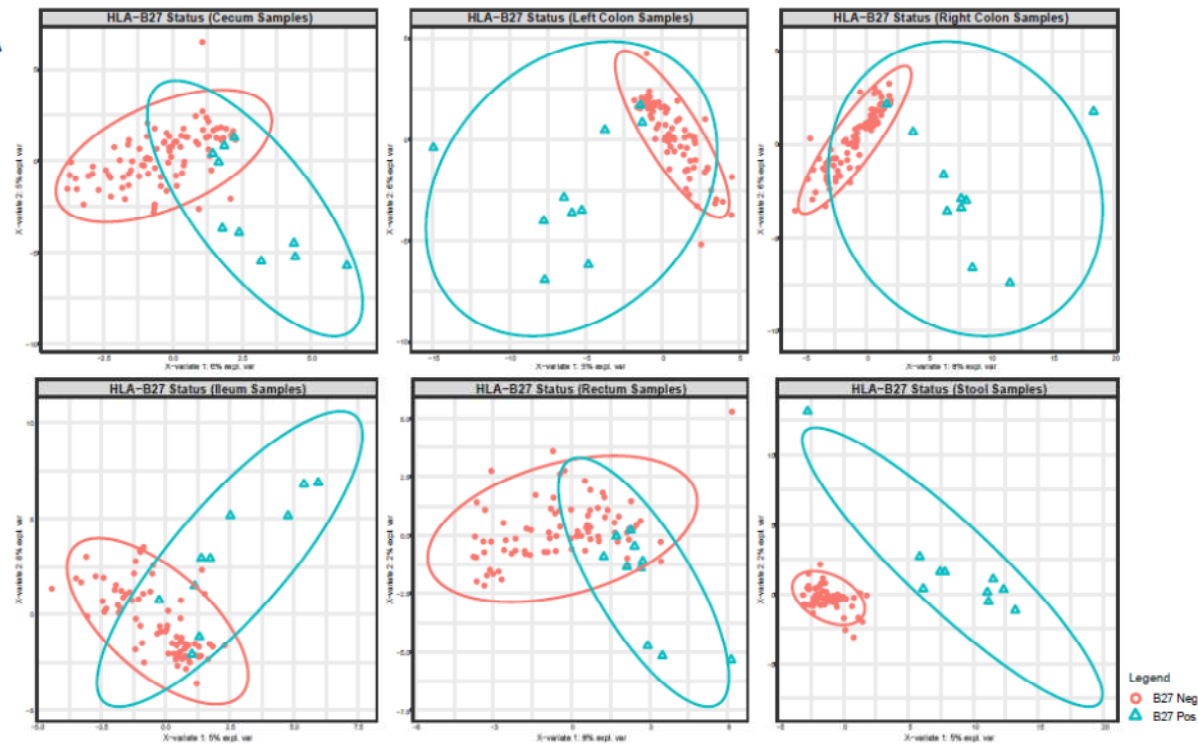


Antoniou AN, et al. Salmonella exploits HLA-B27 and host unfolded protein responses to promote intracellular replication. Annals Rheum Dis 2019 Jan;78(1):74-82

**HLA-B27 'modifié' (appauvrit ?) par ailleurs la flore intestinale
car différences entre sujets sains HLA-B27+ et B27-
surtout dans le colon droit et les selles 'terminales'**



A



Asquith M, et al Arthritis Rheumatol. 2019 Apr 30. doi: 10.1002/art.40917.



Normalement, à la surface des épithéliums des muqueuses

Les **synbiontes** (bactéries du microbiote '**domestiquées**') protègent des bactéries **pathogènes** (bactéries '**sauvages**')



NB : il existe aussi des **bactéries du microbiote intermédiaire entre chiens et loups** (**'chiens-loups'**)

(mais qui se comportent plutôt comme des 'chiens') : les **'pathobiontes'** (ex: C Difficile)



Un défaut de 'bonnes bactéries' (synbiontes) (chiens de garde)

peut faciliter le passage à travers la muqueuse de bactéries plus pathogènes ('loups' ou 'chiens-loups')

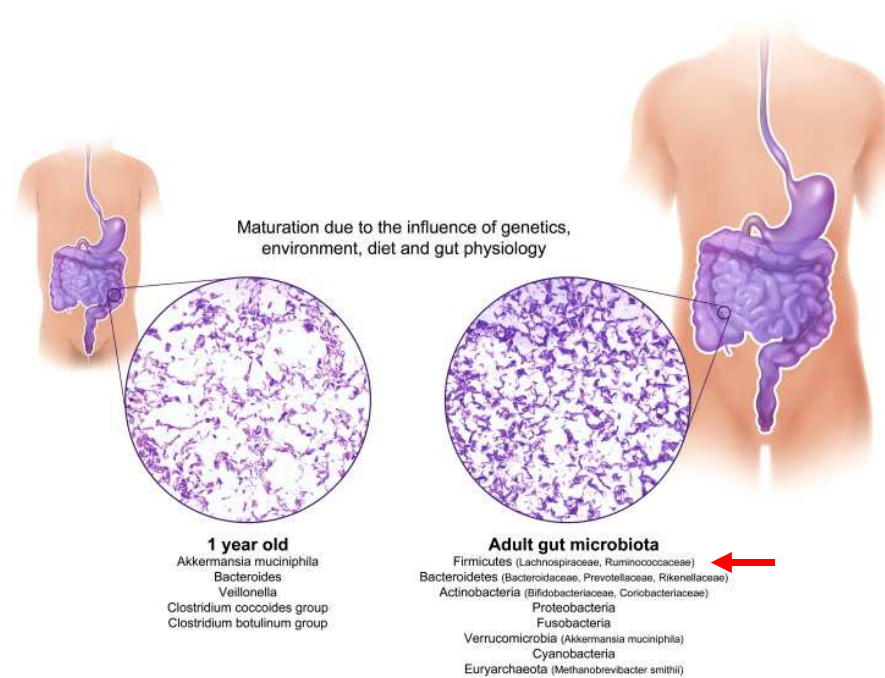
→ passage de la barrière intestinale par ces bactéries pathogènes



Un défaut de bactéries protectrices du genre firmicutes (Lachnospiraceae et Coprococcus)

a été retrouvé dans les rhumatismes psoriasiques

= pas assez de 'chiens' à la surface des muqueuses pour protéger des 'loups' (bactéries ou champignons)

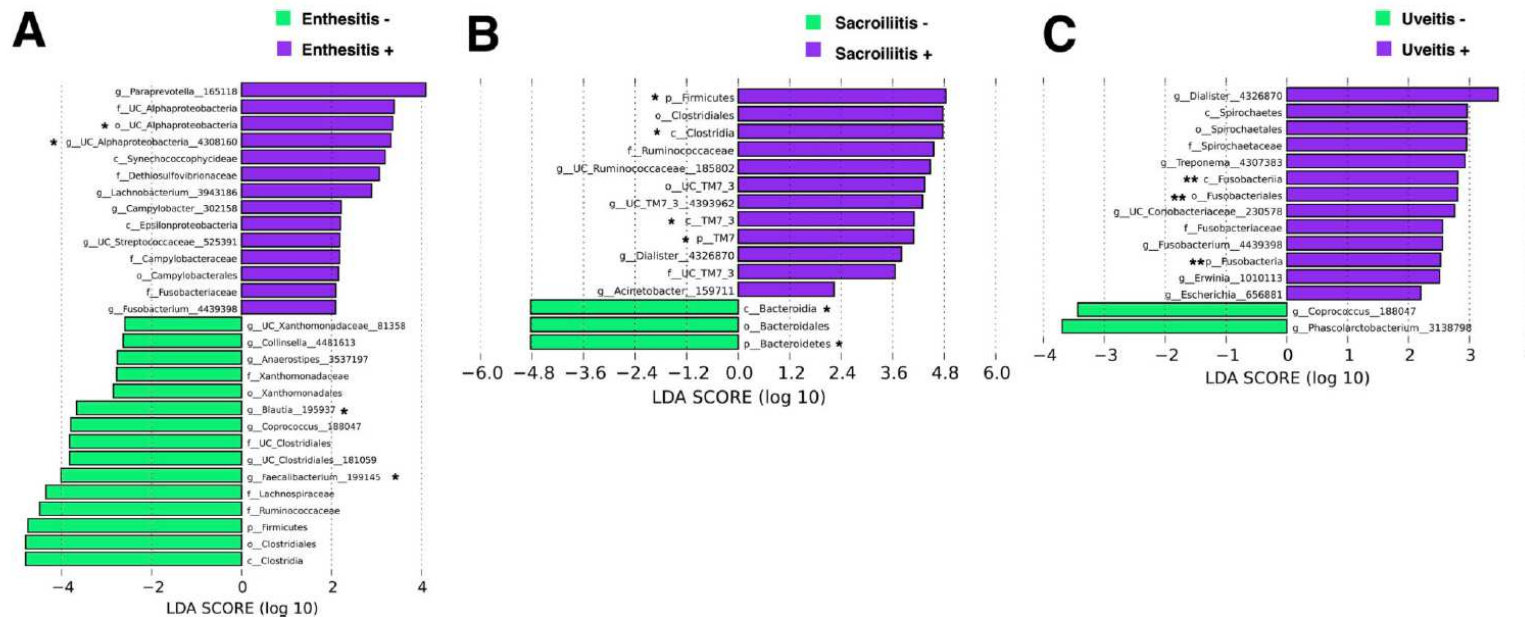


Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. Arthritis Rheumatol. 2015; 67(1):128–39. [PubMed: 25319745]

De mêmes observations ont été faites dans les arthrites réactionnelles :

plus de bactéries pathogènes, et moins de bactéries protectrices

chez des patients ayant fait une arthrite réactionnelle après infections digestives
versus ceux n'ayant pas fait d'arthrites réactionnelles après ces mêmes infections digestives



Manasson J, Shen N, et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:242-54.

Anomalies du microbiome des selles des patients ayant fait une arthrite réactionnelles

Plus d'entéropathogènes, classiquement inducteurs d'arthrites réactionnelles

(notamment plus d'**Erwinia** et de **Pseudomonas**)

Si enthésites : excès de **Campylobacter** (mais pas que...)

Si uvéites : excès d'**Erwinia** et de Dialister (mais pas que...)

Si sacro-iliites : excès de **Ruminococcaceae** inclassés et de Dialister (mais pas que...)

Manasson J, Shen N, et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2018;70:242-54.

Or, excès de *Ruminococcus* aussi noté dans les SpA



Dans les selles de **SpA** : 2 à 3 fois plus de *Ruminococcus gnavus* (que chez témoins sains ou PR)

Présence de *Ruminococcus gnavus* corrélé à l'activité des SpA et à la présence d'une colite

Par ailleurs, dans les SpAs comme dans les PR : microbiotes plus pauvres (moins de variétés de bactéries)

Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. Annals Rheum Dis 2017;76:1614-22.

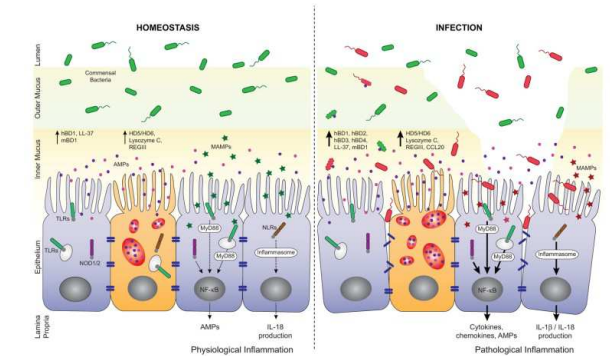
Ruminococcus Gnavus : se nourrit du mucus protecteur de l'intestin

→ favorise le passage de bactéries pathogènes à partir du colon ?

Bactérie retrouvée chez 90% des personnes (pathobionte)

Souvent dès la naissance

En fait nombreuses sous-variétés



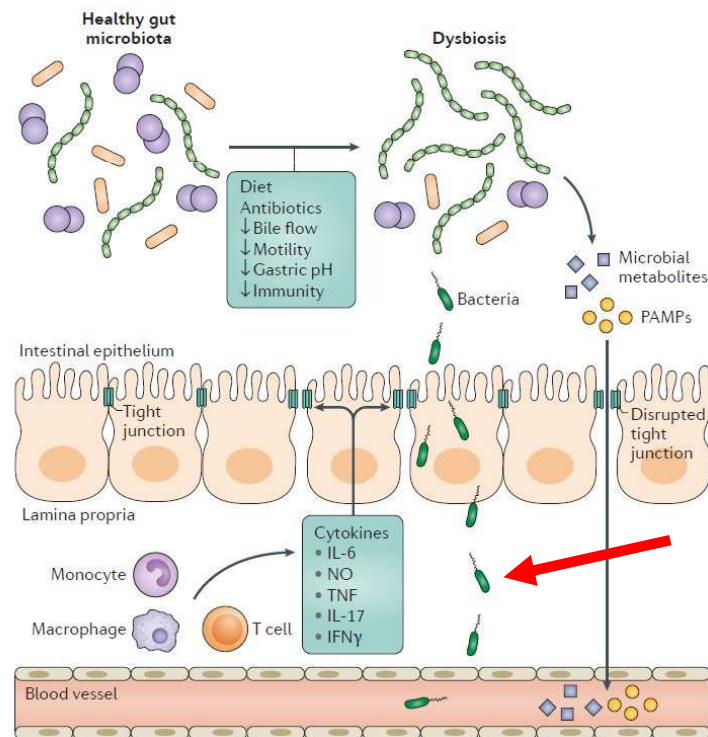
Leur originalité : se nourrissent des mucines → peuvent 'survivre' et même se 'nourrir' du mucus
car leur métabolisme catabolise les mucines préférentiellement

Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. Annals Rheum Dis 2017;76:1614-22.

C'est la **migration d'agents infectieux et/ou leurs antigènes**, de l'intestin vers les articulations/oeil/etc...

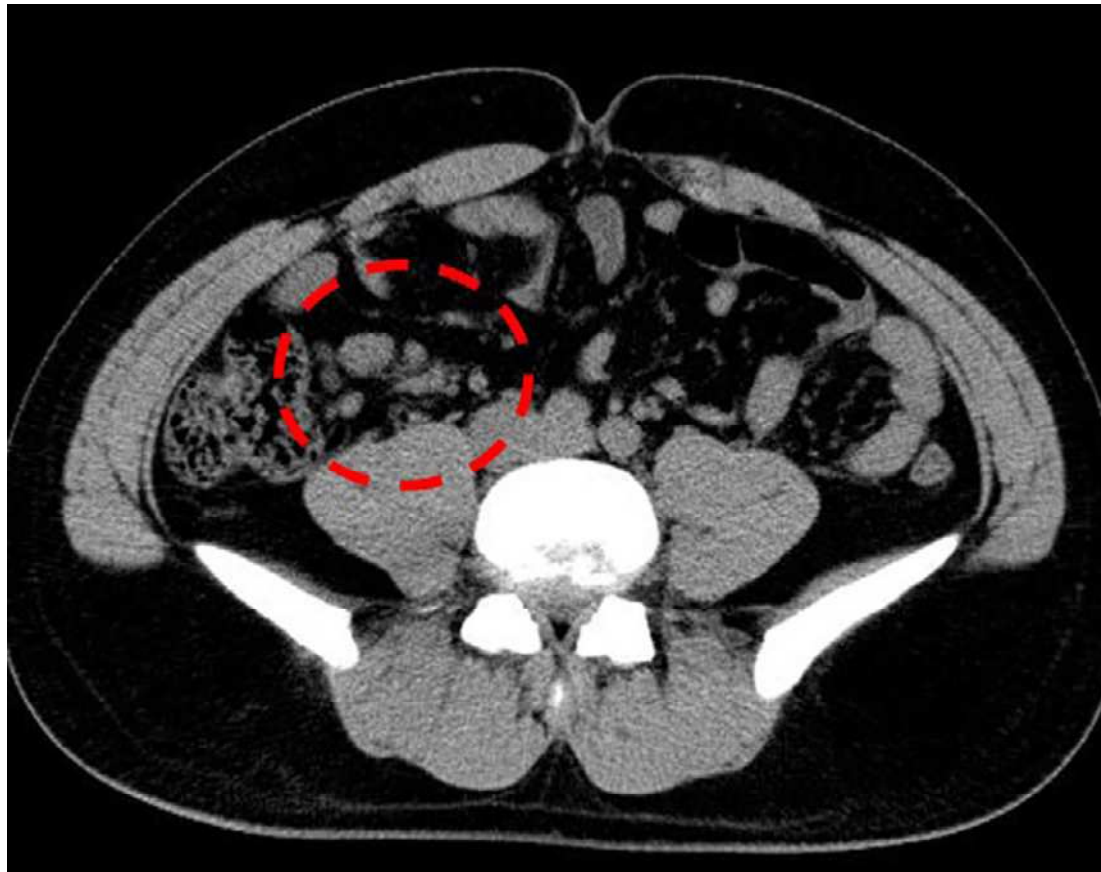
du fait d'une permissivité de l'hôte (**facilitée par HLA-B27, et diverses 'dysbioses'**)

qui pourrait être au cœur de la pathogénie des arthrites réactionnelles (Cf exemple du Whipple)



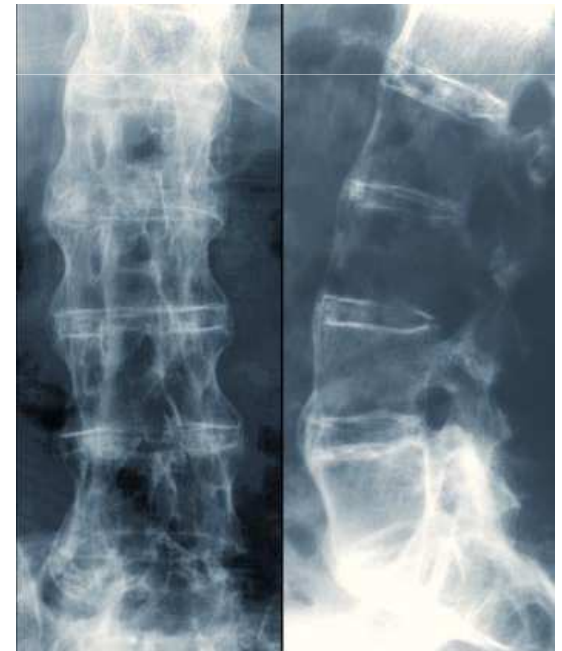
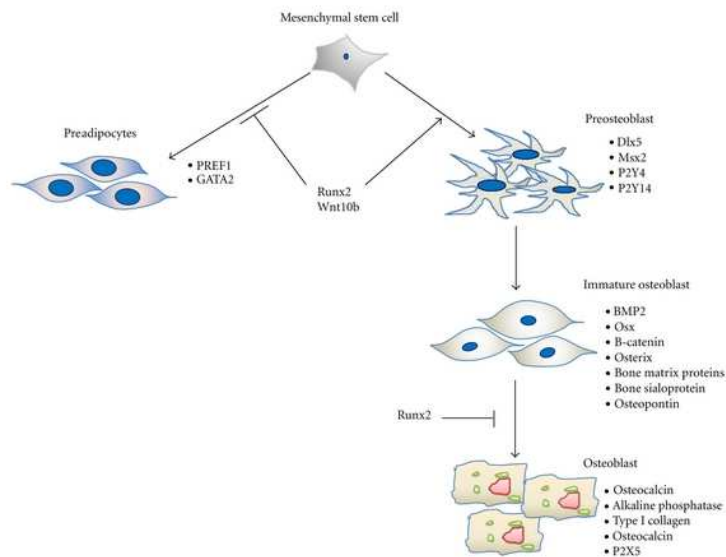
→ Expliquerait les **adénopathies (mésentériques)** parfois remarquées
dans les arthrites réactionnelles

(où les bactéries intestinales (ou urinaires) sont 'filtrées')



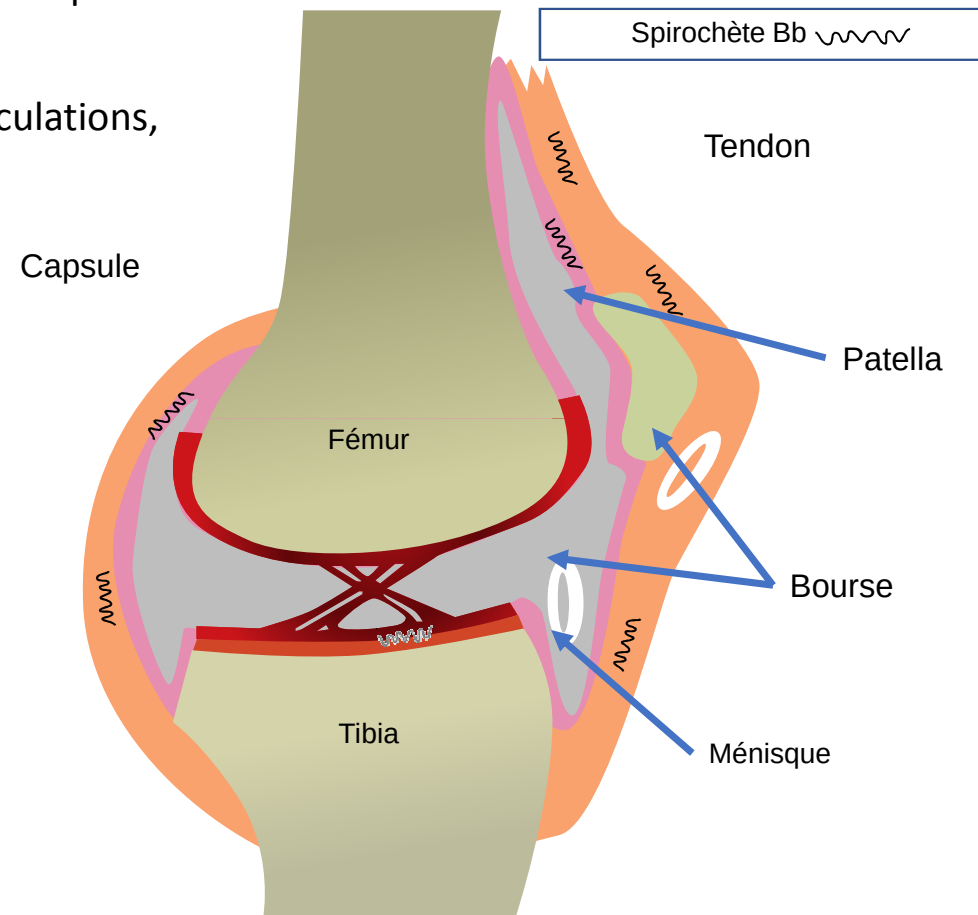
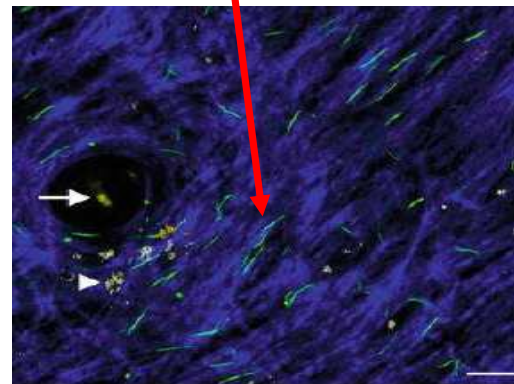
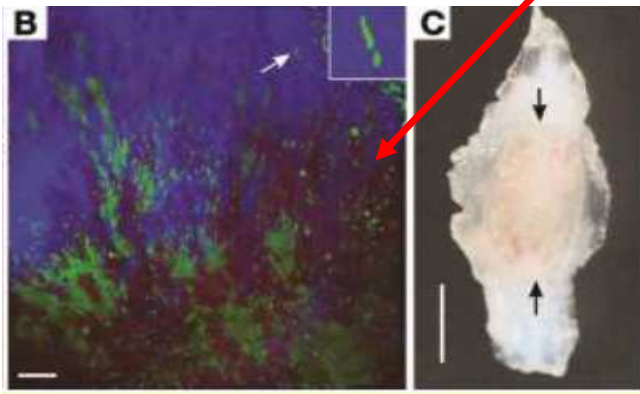
Scoop récent : autre rôle possible de HLA-B27

-découverte récente : **HLA-B27 (dont soluble) peut** lier ALK2 → synthèse de TGF et de **BMP-2**
qui jouent un rôle important dans l'inflammation puis l'ossification des enthèses
→ possibilité de SpA 'ankylosante' sans inflammation ?



Voie finale : 1^{ère} hypothèse : arthrites réactionnelles à des antigènes bactériens dans les tissus cibles
dont certains peuvent rester 'collés' aux enthèses ou tendons pendant des années
après une infection transitoire : exemple des Borrelioses

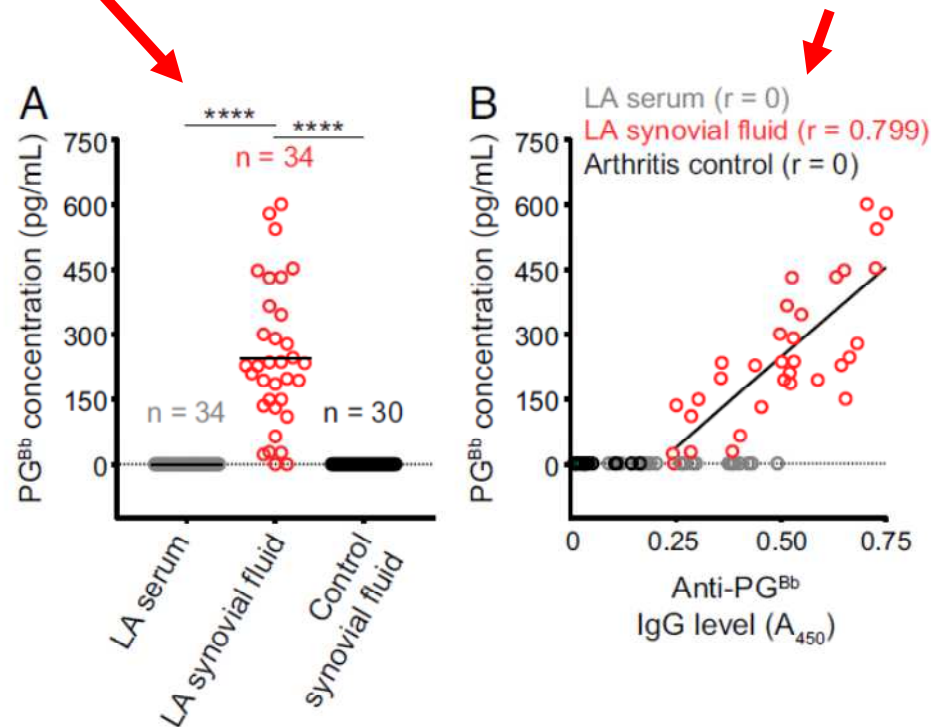
- *Borrellia burgdorferi* dissémine par voie hématogène vers les articulations, bourses séreuses, tendons et différents autres tissus
- **Enthèses et tendons : niches pour les spirochètes**
(ancrage sur la décorine des enthèses ou tendons)



Bockenstedt LK et al. J Clin Invest 2012;122:2652-60.

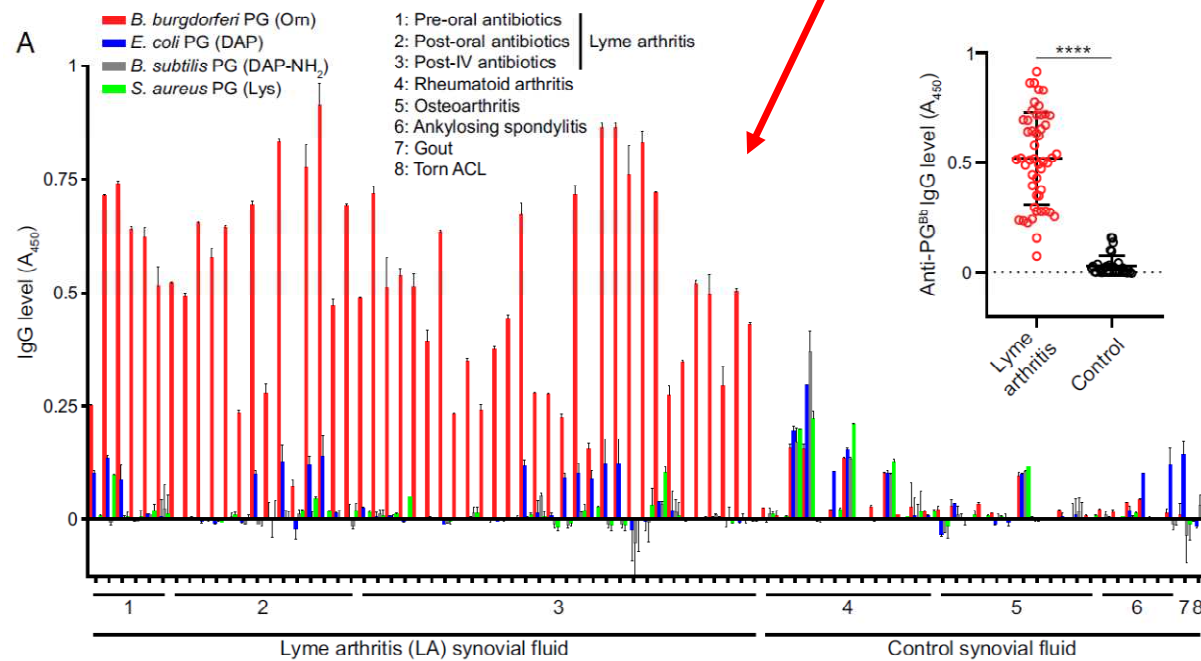
ACR 2018 – D'après Arvikar S (950, actualisé)

Sans doute pas (ou très peu) de **'Lyme chronique'** à sérologie négative
 mais par contre réalité des syndromes **'post-Lyme'** (10% à 20% des patients)
 (équivalent d'arthrites réactionnelles, malgré un ttt antibiotique de vraies maladies de Lyme)
 liées à la libération de **protéoglycanes (PGBb = mucopeptides)**, spécifiques aux **Borrelia**
persistant durablement dans l'articulation (non recyclés)
 et suscitant l'apparition d'anticorps anti-PGBb



Jutras BL, et al (Allen C Steere). PNAS Mai 2019 (Yale, et Harvard)

**Ces anticorps anti-PGBb sont spécifiques des 'Lyme' et 'post-Lyme'
et ne régressent que peu ou pas après antibiothérapie, même IV**



Jutras BL, et al (Allen C Steere). PNAS Mai 2019 (Yale, et Harvard)

Cellules responsables de la réponse à ces antigènes bactériens
Certains TCD8 ? (problème = pas indispensables aux SpA... cf modèle du rat B27)

-Des TCD8 de l'articulation expriment des intégrines suggérant leur provenance de l'intestin

(CD103+, beta7, CD29)

mais elles pourraient être **autant régulatrices** (A20+, IL10) **que pro-inflammatoires**

-Etude des clonotypes (séquence CDR3 du TCR) →

40% des SpA ont un clonotype commun avec des TCD8 d'arthrites réactionnelles

reconnaissant des peptides bactériens (lesquels ?)

Cellules responsables de la réponse à ces antigènes bactériens
= surtout **cellules autres que les TCD8**
(idem chez les souris SKG avec récepteur T défaillant)

-dans le sang : **monocytes** (excès de réponse à IL-7)

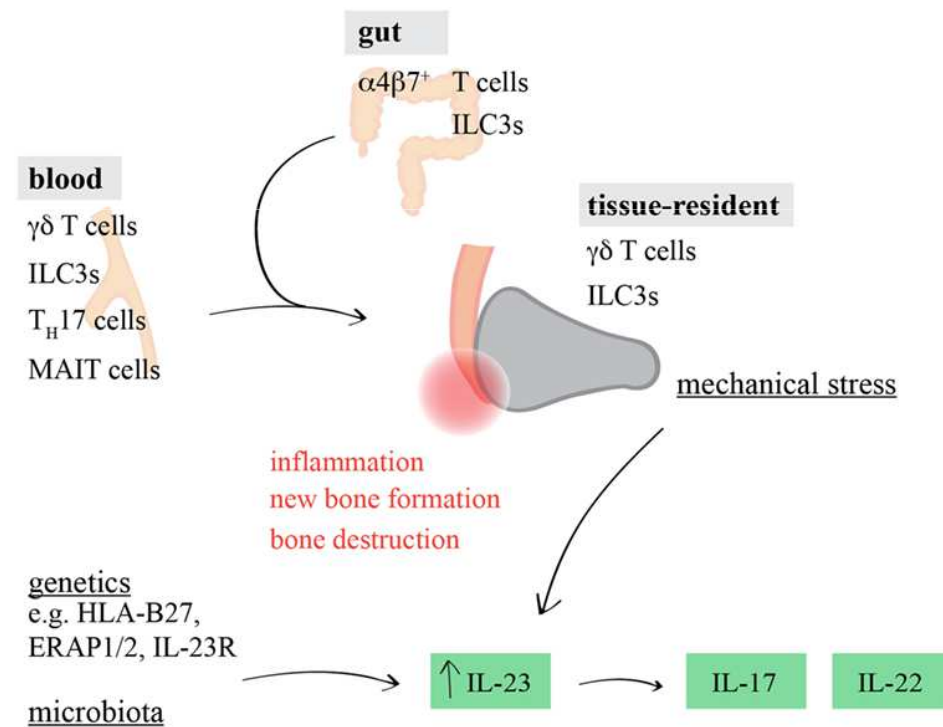
ces monocytes → excès de **GM-CSF** dans les SpA, et profil de 'myélopoïèse tardive'

-dans les articulations et enthèses : cellules migrant des muqueuses, + **cellules résidentes 'innées'**

-T gamma delta, cellules NK, cellules MAIT et ILC3 → IL17-A et F

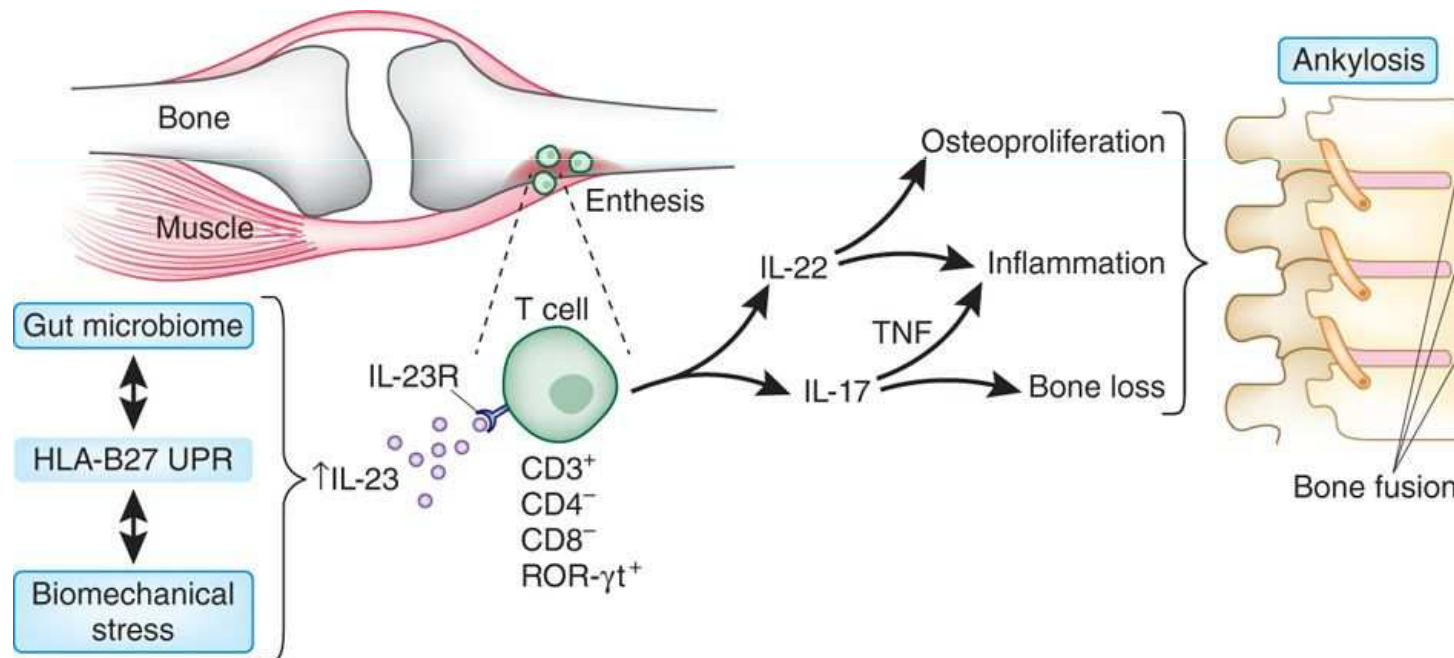
**Pour compenser la 'tolérance immunitaire' dans les enthèses et l'œil
présence dans ces tissus de cellules innées spécifiques (ILC3, MAIT, NK, T $\gamma\delta$)**

capables de synthétiser de l'IL-23 et/ou IL-17 (comme les cellules de l'intestin)



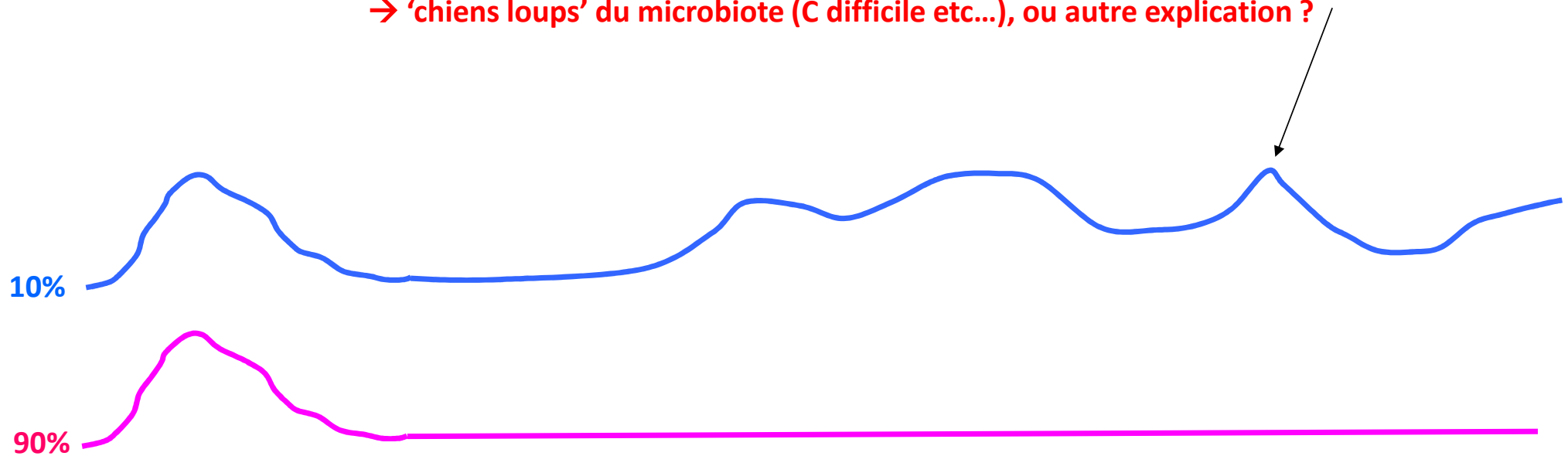
Si persistance dans les articulations/enthèses d'antigènes infectieux (dont du microbiote)
→ **synthèse d'IL-23 et de TNF**

mais aussi d'IL-17A et F et d'IL-22 dans les enthèses et l'œil
(sans aide de l'IL-23 pour les ILC, $\gamma\delta$, et MAIT qui répondent surtout au 'microbiote')



Antigènes de 'loups' bactériens persistants =
hypothèse très séduisante pour les 90% de formes **transitoires** d'arthrites réactionnelles

Mais expliquant moins bien les 10% d'arthrites réactionnelles passant à la chronicité et **évoluant par poussées**
→ 'chiens loups' du microbiote (C difficile etc...), ou autre explication ?



2ème hypothèse : persistance de **bactéries à l'état dormant dans les enthèses/articulations ?**

Car des bactéries peuvent migrer (au sein de macrophages ou de cellules dendritiques) jusqu'aux synoviales et rester un certain temps vivantes dans ces synoviales / enthèses

Au moins cinq exemples d'arthrites 'réactionnelles' avec présence au moins transitoire du germe encore vivant dans l'articulation, et/ou amélioration partielle sous antibiothérapie :

-gonococcies

-arthrites réactionnelles à **Chlamydiae**

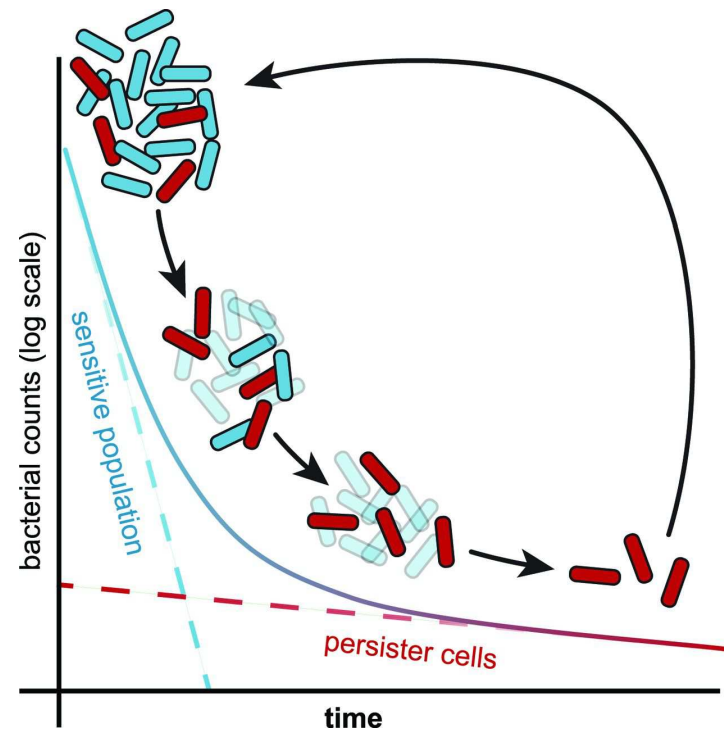
-formes articulaires ou enthésitiques de maladie de **Lyme**

-rhumatismes de Poncet (BK) (et **arthrites de la BCG-thérapie** intra-vésicale)

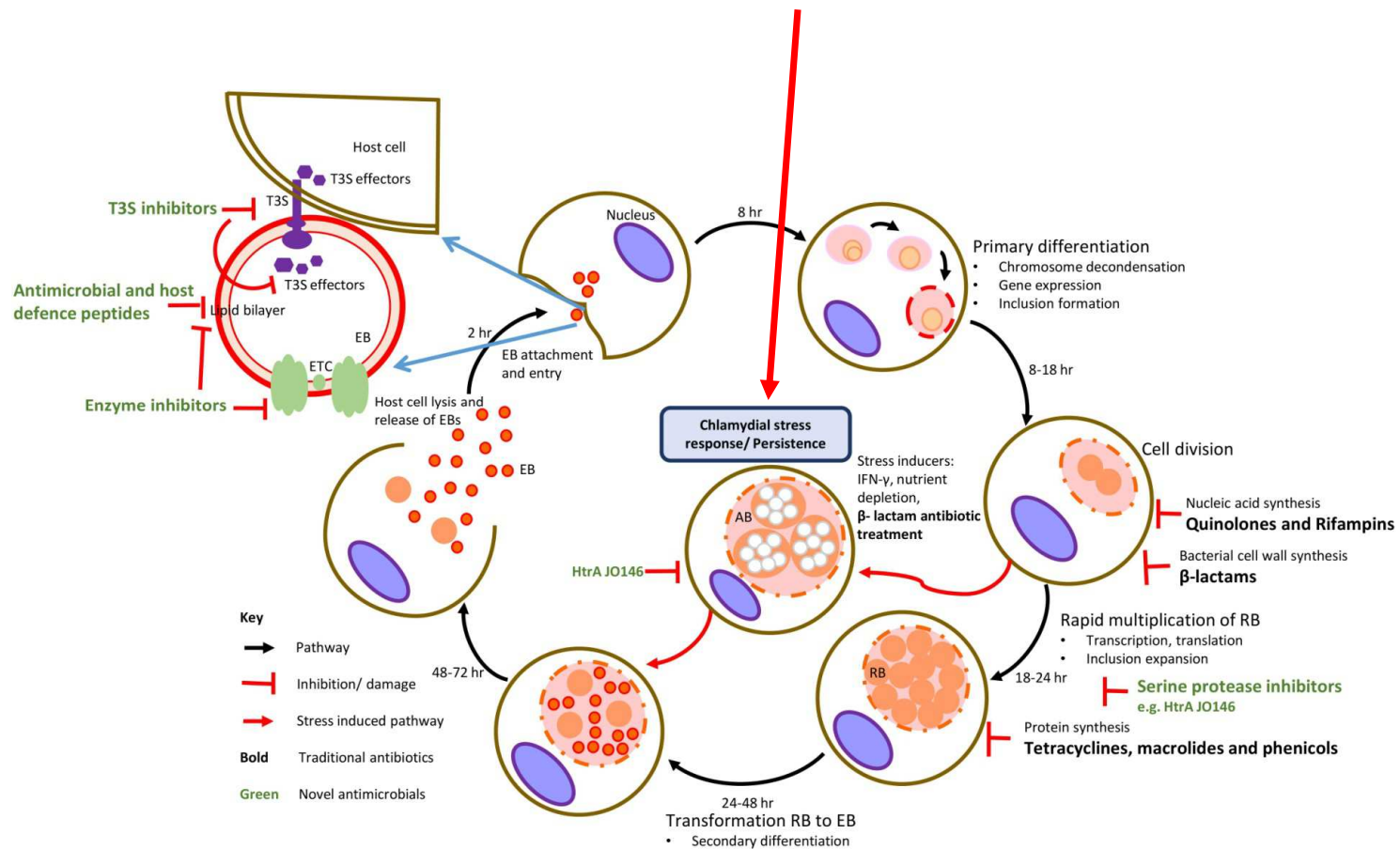
-maladie de **Whipple**

NB : la plupart des **bactéries dormantes** ne sont **PAS sensibles aux antibiotiques**

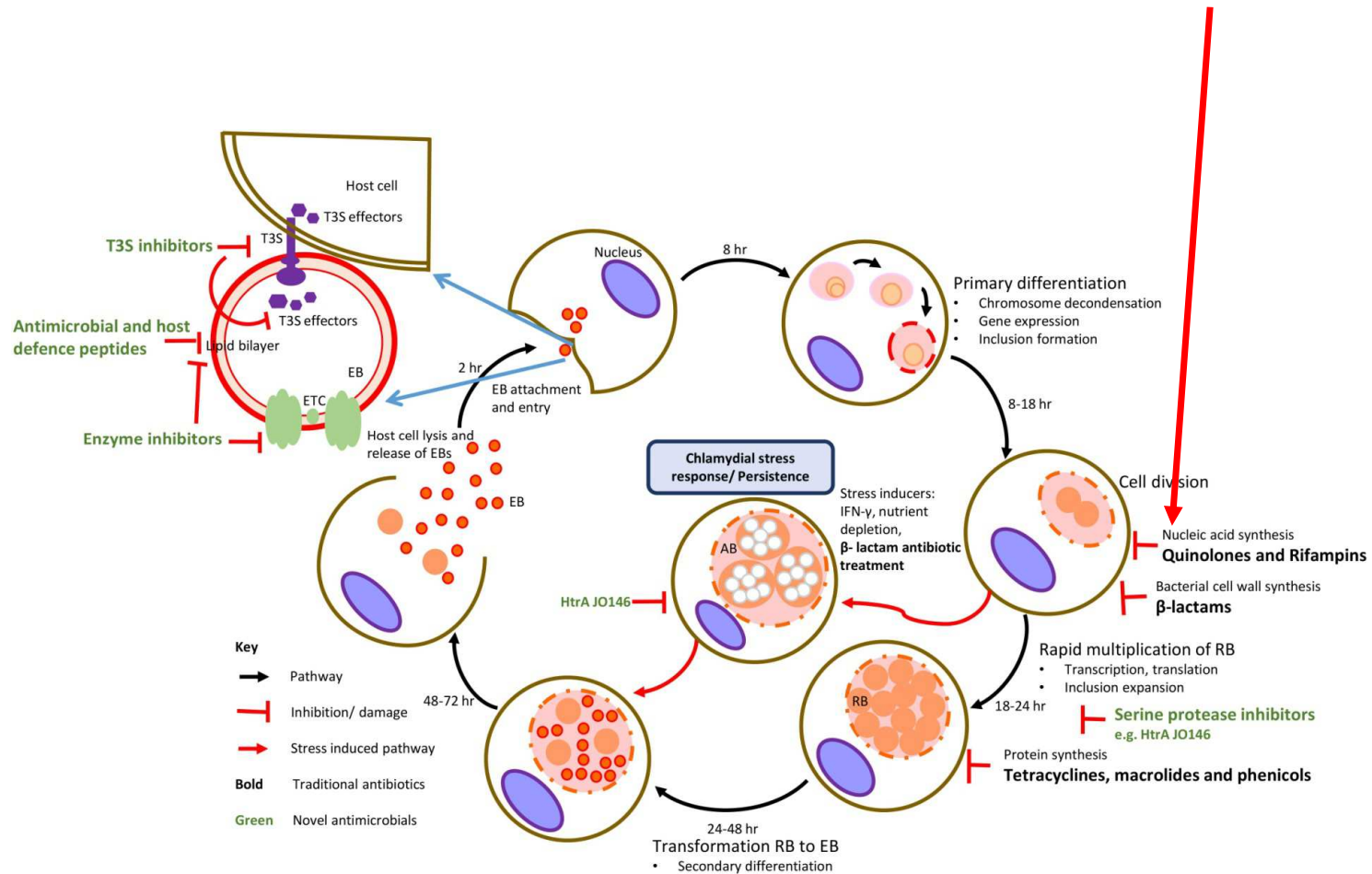
et **les antibiotiques facilitent au contraire la sélection de bactéries dans un état dormant-persistant**



Ex : Les chlamydiae peuvent persister en restant 'bloqués' à l'état 'latent' (atypical bodies : AB)



La dormance bactérienne pouvant être favorisée/précipitée par certains antibiotiques



Nombreuses circonstances de persistance durable de chlamydiae à l'état latent (in vitro, comme in vivo)
dont l'infection par les chlamydiae des cellules synoviales

Surinfection par d'autres Chlamydiae ([Hsia et al., 2000](#)) : *C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. muridarum*,
C. suis, *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. caviae*, *C. felis*, *C. pecorum*, *C. avium*, *C. gallinacea*, *C. serpentis*, *C. poikilothermis*, *Candidatus C. ibidis*, *C. corallus*, and *Ca. C. sanzinia*

co-infection avec des virus ([Deka et al., 2006](#); [Borel et al., 2010](#)) ou protozoaires ([Romano et al., 2012](#), [2013](#))

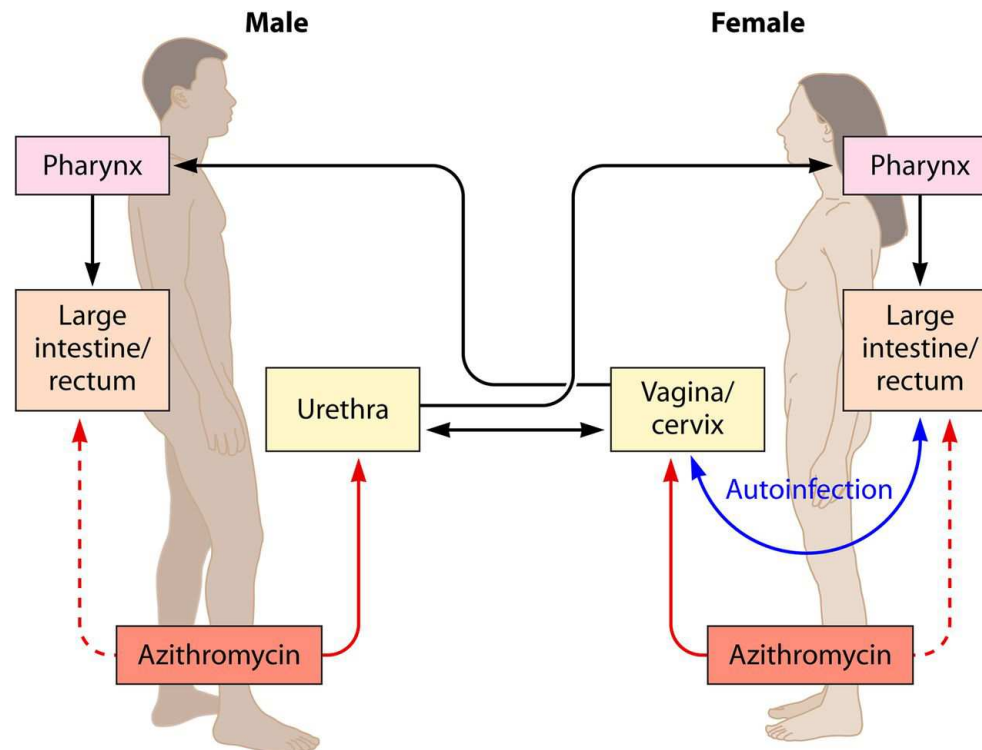
Exposition à divers **antibiotiques**, dont les bêta-lactamines ([Gieffers et al., 2004](#))

Privation de fer ([Raulston, 1997](#)), ou de tryptophane

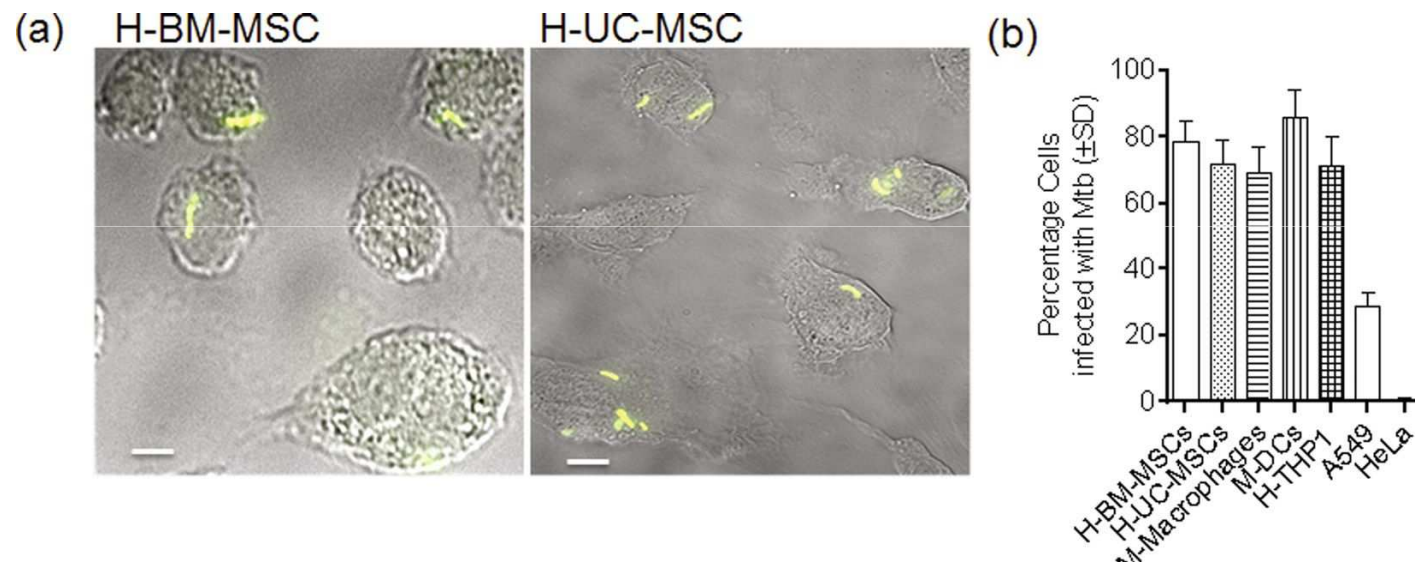
Infection des **cellules synoviales macrophage-like** ([Nettelbreker et al., 1998](#)),
ou de **cellules synoviales fibroblast-like** ([Hanada et al., 2003](#)),

*Bavoil PM. What's in a word: the use, misuse, and abuse of the word "persistence" in Chlamydia biology.
Front. Cell. Infect. Microbiol., 04 March 2014*

NB : Les chlamydiae chez l'animal et l'homme sont d'abord des infections sournoises du **tube digestif**
(entretenues chez l'homme par le sexe oral)
même si l'atteinte génitale et la plus connue et parfois 'parlante'



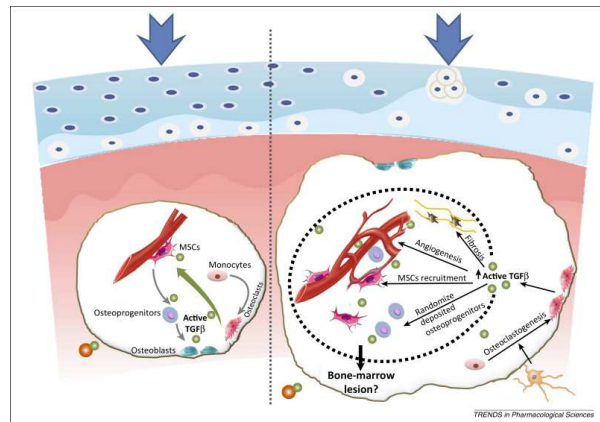
**Mycobacterium Tuberculosis peut résister aux antibiotiques
et persister pendant des décennies, à l'état dormant
au sein des cellules souches mésenchymateuses de l'os
(→ explique les 'Quantiferon +')**



Beamer G, Major S, Das B, Campos-Neto A. Bone marrow mesenchymal stem cells provide an antibiotic-protective niche for persistent viable Mycobacterium tuberculosis that survive antibiotic treatment. Am J Pathol. 2014 Dec;184(12):3170-5.

La persistance plus ou moins durable dans un état non sensible aux antibiotiques
d'autres agents infectieux dans les **niches de l'os sous-chondral**

riches en cellules souches mésenchymateuses (MSCs) dopées par le **TGF-béta**
pourrait-elle de même initier les rhumatismes inflammatoires ?



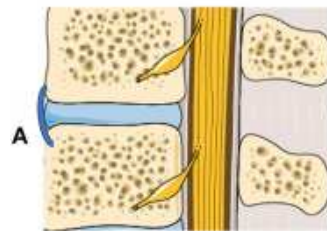
*Berthelot JM, Sibilia J. Rampant infections of bone marrow stem cell niches
as triggers for spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis.*

Clin Exp Rheumatol. 2016 Mar-Apr;34(2):329-36

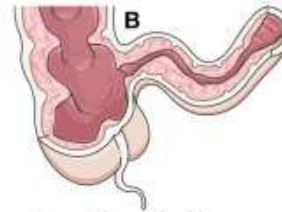
Watad A,.....McGonagle D. Frontiers Immunol 2018; 9: 2668.

Berthelot JM..., Maugars Y. Joint Bone Spine. 2002 Mar;69(2):114-22

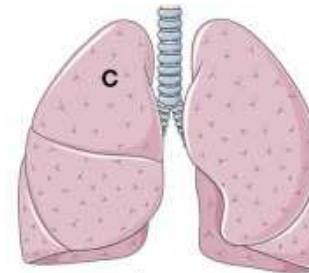
→ Hébergement de germes encore vivants dans les tissus 'tolérigènes' riches en TGF-béa des enthèses, de l'œil, voire des valves aortiques et du sommet du poumon durant les 1 à 4 semaines entre l'infection initiale et les premiers signes d'arthrites réactionnelles ?



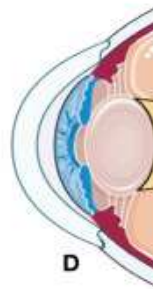
A
Spine: ligaments and tendon insertions



B
Ileum: ileocecal sphincter



C
Lung: apex



D
Eye: ciliary body



E
Heart: aortic valve

Shared microanatomical features as an explanation of the heterogeneous disease localization in AS

- Sites of repetitive mechanical stress and microdamage
- Similar resident immune cell populations
- Tissue repair responses

De fait, des **infections torpides** ou latentes sont aussi des étiologies classiques **d'uvéïtes**

Infectious uveitis

Bacteria

- Syphilis
- Tuberculosis
- Chronic post-operative endophthalmitis from propionobacterium acnes

Viruses

- Herpes simplex
- Varicella zoster

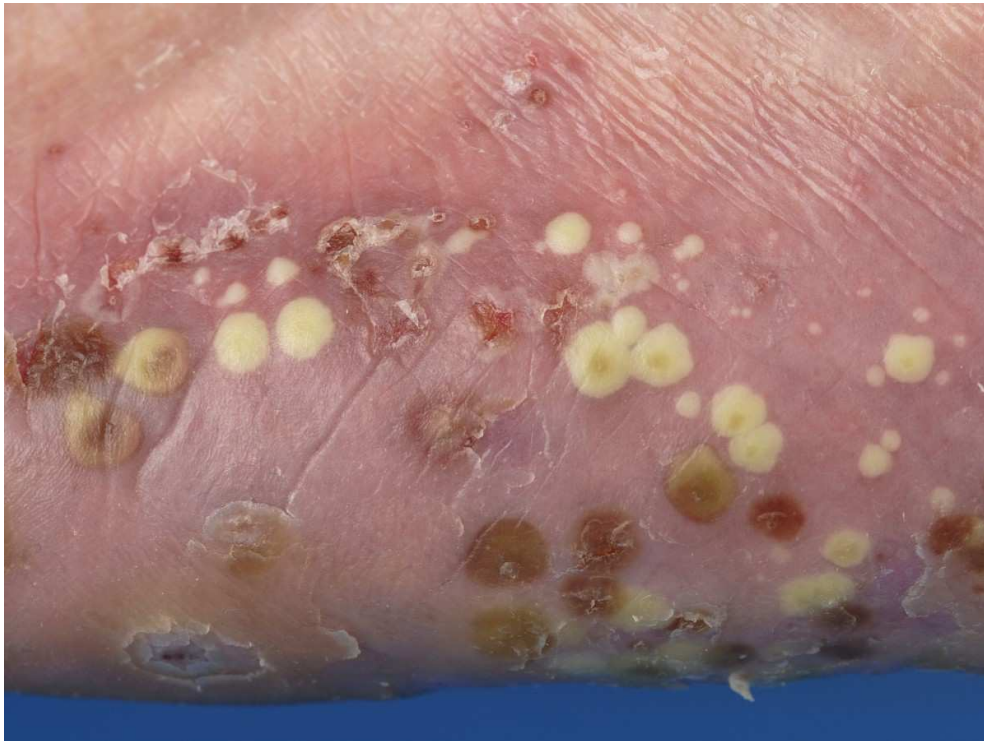
Protozoa

- Toxoplasmosis
- Toxocariasis

Fungi

- Candida

Psoriasis pustuleux ou infection ?

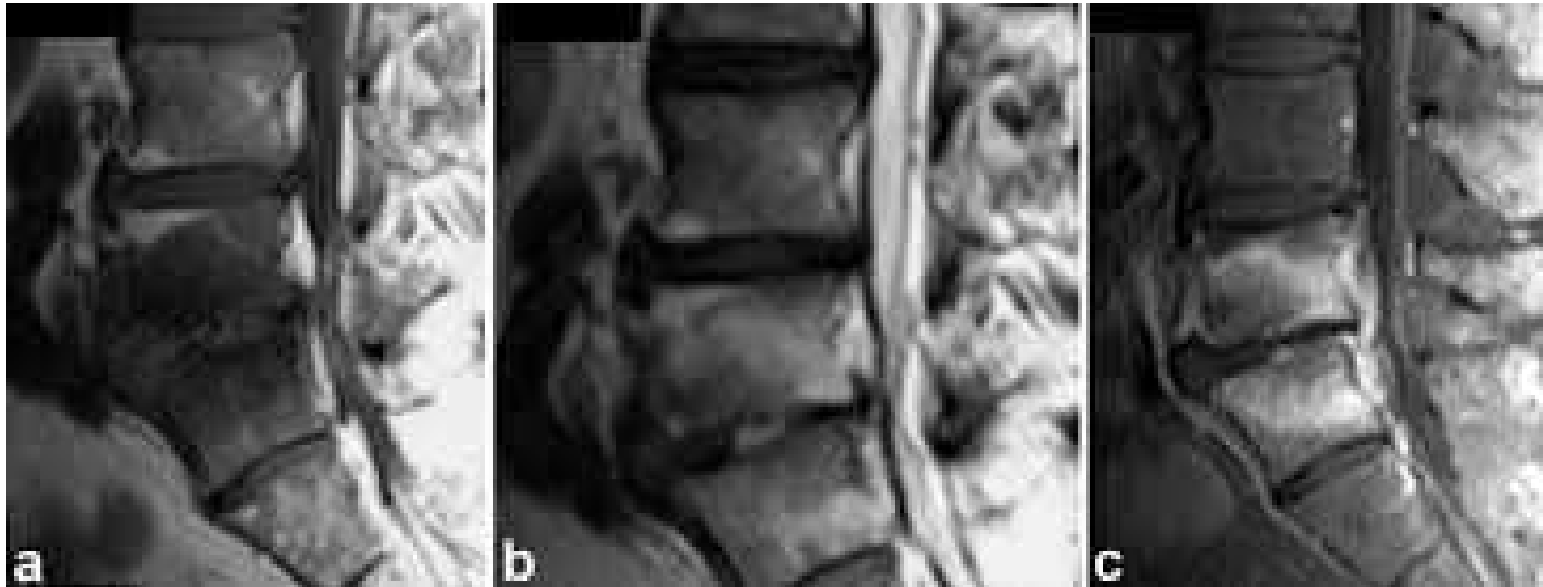


Psoriasis, ou cellules stressées par des antigènes candidosiques ?



Un argument majeur pour cette théorie de germes transitoirement 'persistants'

certaines **maladies de Whipple** peuvent être confondues pendant des années avec des SpA (ou PR)



Par ailleurs démonstration de la persistance durable à l'état latent (non répliquant)
de **bactéries du microbiote** (en très petit nombre) dans les articulations

(pour 'protéger' de l'invasion de bactéries plus pathogènes ?: chiens qui attendent les loups ?)

Chez les rats : présence d'ADN de plusieurs bactéries du microbiote intestinal

(dont *Prevotella spp*)

dans les ganglions mésentériques, rate, sérum, foie, poumon, œil, et **articulations**

tant chez les rats B27 avec ou sans arthrites, que chez les rats contrôles non-B27.

Asquith M, Schleisman M, Davin S, Karstens L, Rosenbaum JT. A study of microbial translocation in an animal model of spondyloarthritis (abstract). Ann Rheum Dis, volume 77, supplement Suppl, year 2018, page A618. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7487

Le **réveil de ‘loups’ dormants pourrait-il expliquer les ‘**poussées**’ de SpA**
à distance d’une arthrite ‘réactionnelle’ initiale ?

Arguments plutôt contre :

1- **l’efficacité précoce des anti-TNF**, sans rebond évident des infections focales

cadrerait mieux avec le non-réveil de ‘chiens-loups’, que des ‘loups’ des arthrites ‘réactionnelles’ ?

(même si le réveil de ‘chiens-loups’ du microbiote pourrait induire les ‘manifestations paradoxales’ ??)

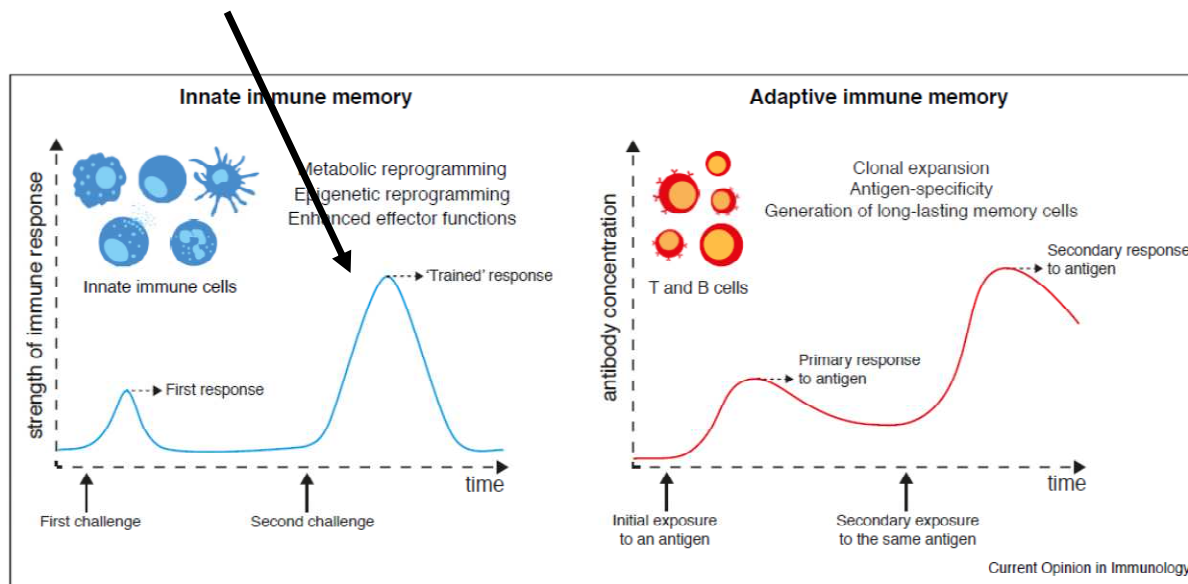
2-la **persistance des signes sur des décennies** dans des SpA faisant suite à un seul épisode d’arthrite réactionnelle

→ incitent à rechercher une autre explication que la persistance d’un très faible nombre de ‘loups’ persistants

3^{ème} hypothèse : Mécanismes de 'trained immunity' induits par des infections aiguës

Les **cellules présentatrices d'antigènes** (et les **cellules souches**)

peuvent, comme les lymphocytes, garder une **mémoire très durable** des infections ou autres agressions passées



Berthelot JM, Sibilia J. Trained immunity and autoimmune diseases: Did Eve sin before Adam ?
Joint Bone Spine. 2018 Dec 22. pii: S1297-319X(18)30445-7.

Scénario possible pour les SpA

Après passage transitoire d'antigènes bactériens s'attachant aux matrices (cartilage) des enthèses/articulations, voire de bactéries encore vivantes capables d'aller se cacher **autour ou dans les cellules souches**

→ **modification +/- durable de l'épigénétique de certaines cellules présentatrices d'antigènes**
induisant leur **activation durable, même après disparition du danger (de l'infection)**

Equivalent pour les cellules présentatrices
d'un **état de 'stress post-traumatique'**



**NB : Passage possible d'arthrites infectieuses latentes (type Whipple infection)
à un phénomène de 'trained immunity' (type Whipple réactionnel)**

Si stress temporaire (bactéries déjà moribondes à l'arrivée)

→ guérison des arthrites réactionnelles en quelques semaines ou mois
(ex: Whipple qui 'guérissent' sans séquelles)

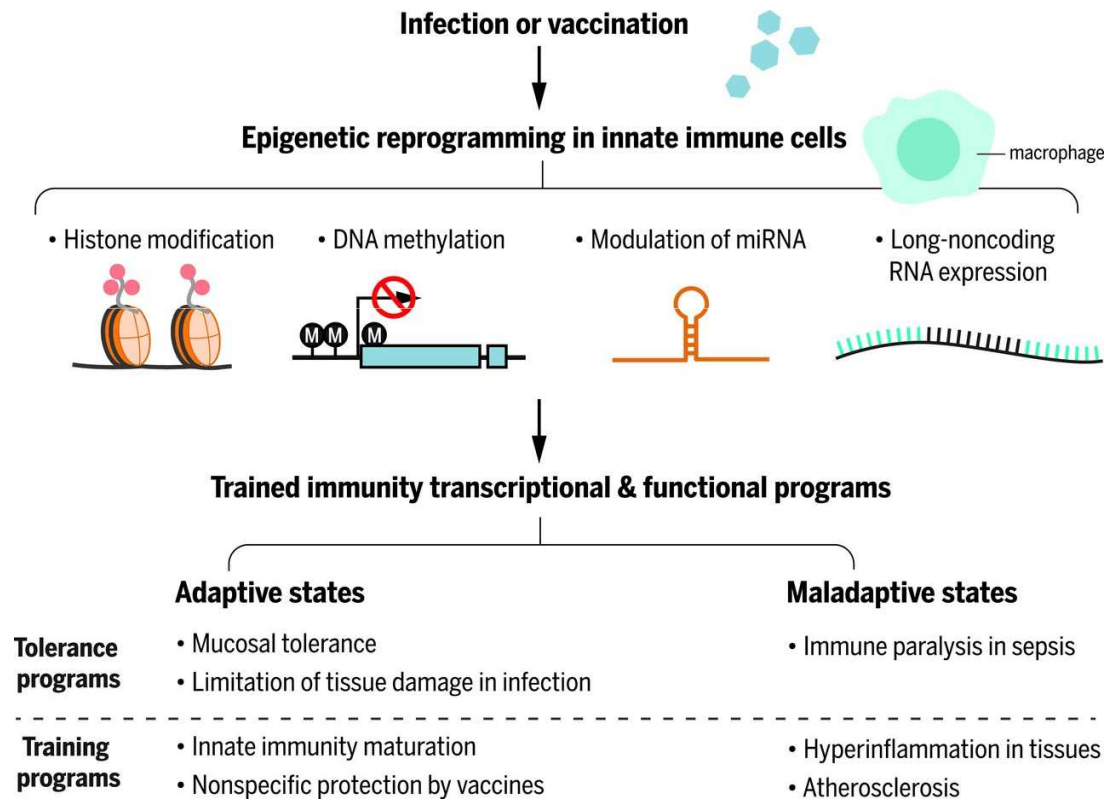
Si stress durable (infection latente) → **modifications épigénétiques de cellules (souches ?) à longue demi-vie**

→ passage à la chronicité, jusqu'aux spondylarthrites

(ex: Whipple suivi d'un tableau de spondyloarthrite, malgré une bonne antibiothérapie)

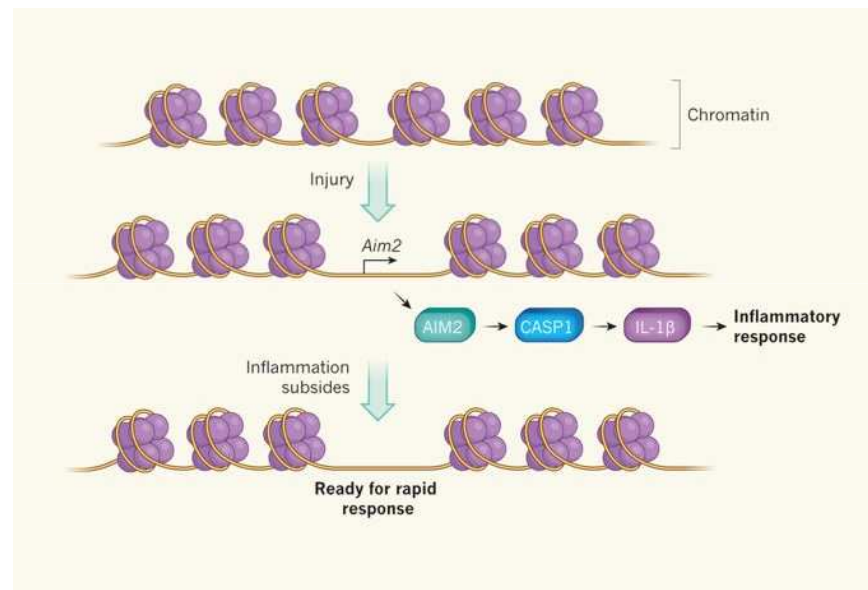
Berthelot JM, Wendling D. Translocation of dead or alive bacteria from mucosa to joints and epiphyseal bone-marrow: facts and hypotheses. Joint Bone Spine. 2019 Jan 21. pii: S1297-319X(19)30004-1. doi

La mémoire de ces cellules de l'immunité innée : liée à des **modifications épigénétiques des cellules présentatrices**
(histones, méthylation de l'ADN, synthèse de mi-RNAs ou de lnc-RNA)



NB : Le phénomène de **trained immunity**

a été démontré dans les **cellules souches de la peau d'un modèle de psoriasis**



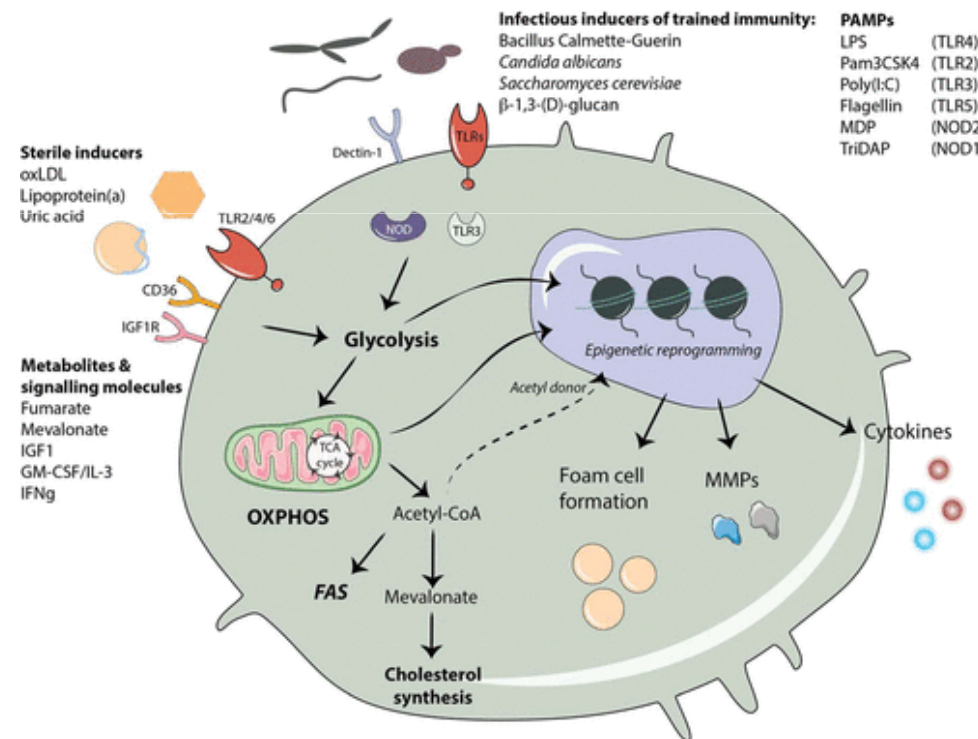
*Naik S, et al. Nature 2017 Oct 26;550(7677):475-480.
Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage.*

Le phénomène de trained-immunity
expliquerait bien le caractère 'aléatoire' des atteintes (un seul genou, un seul orteil)
et la relative fixité des atteintes cliniques, à distance des arthrites réactionnelles



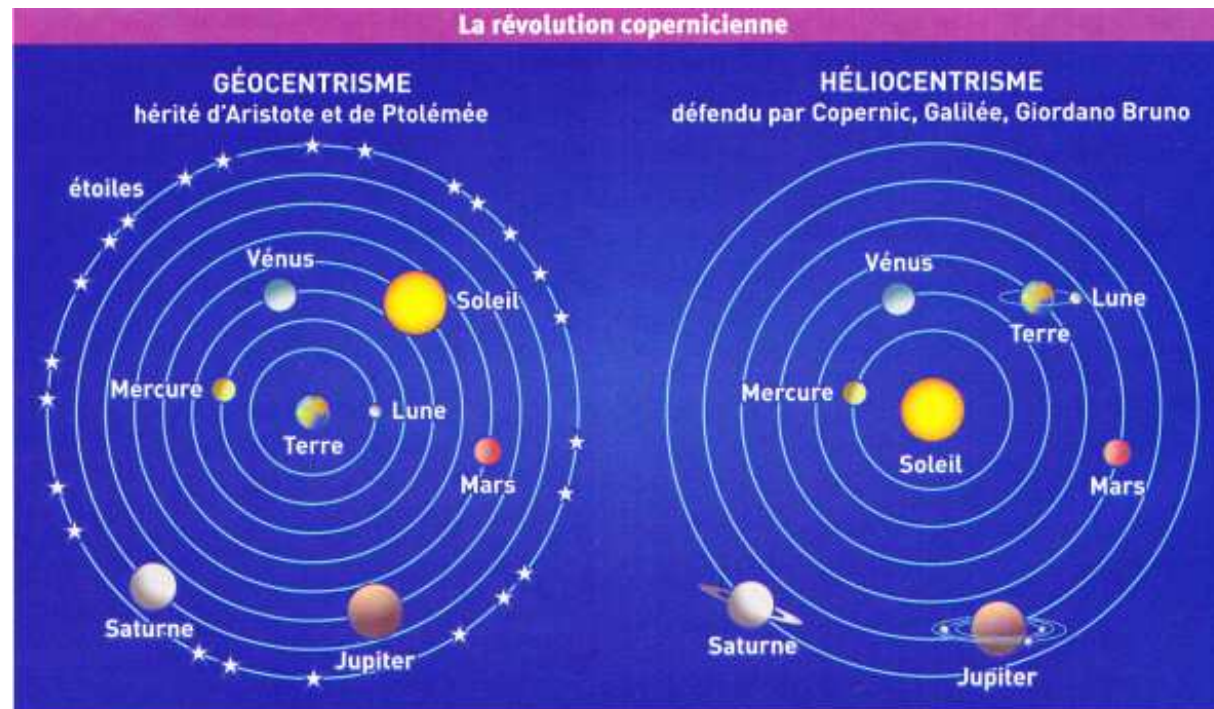
→ Dans les pathologies dysimmunitaires
Les cellules **présentatrices** pourraient être les plus malades ('stressées à vie')

les cellules **effectrices** (lymphocytes T ou B) ne faisant que 'répondre' à leurs provocations



Le thème de la trained-immunity (révolution copernicienne)
mettra du temps à être 'populaire' chez les chercheurs

car les **cliniciens** peuvent bien plus facilement leur donner du **sang** ou liquide synovial
que des **tissus lésés riches en cellules présentatrices**

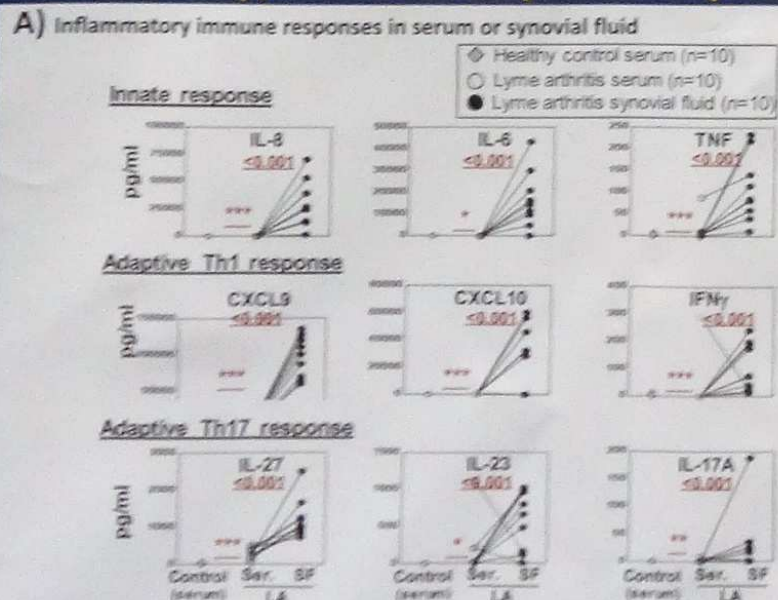


Trained immunity des fibroblastes synoviaux après infection à *Borrelia* :
modifications épigénétiques avec **sécrétion durable d'interféron gamma**

Profil Th1 des lymphocytes
avec concentration élevée d'interféron gamma

La plupart des gènes sur-exprimés
(du fait de modifications épigénétiques ?)
sont bien sous contrôle de l'interféron gamma

Figure 1: Joints in Lyme arthritis patients are characterized by a marked IFN γ / Th1 inflammatory immune response



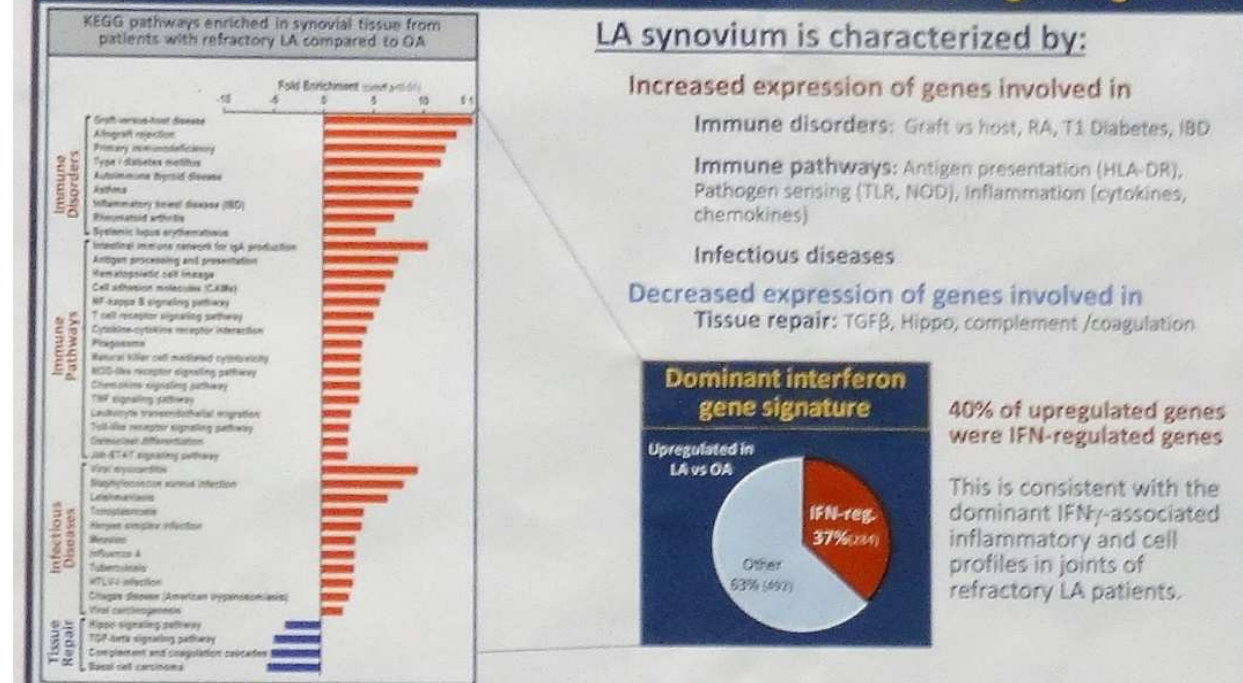
B) Inflammatory immune responses in synovial tissue from LA patients

Innate immune responses

Adaptive immune responses

pg/ml (n=10)

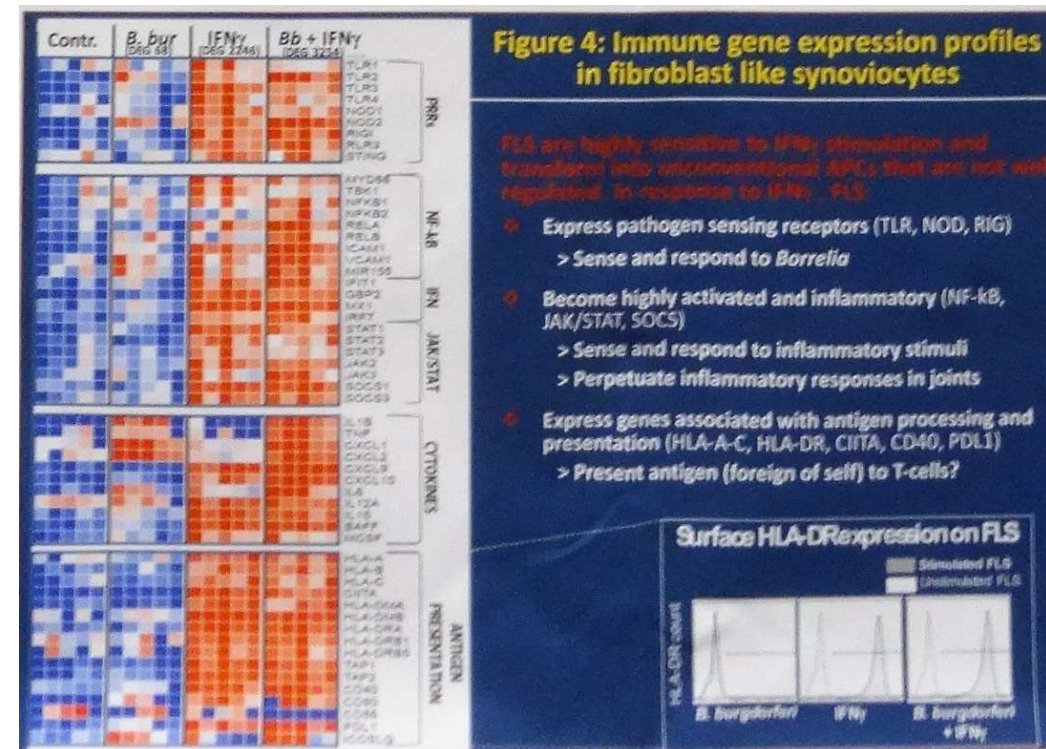
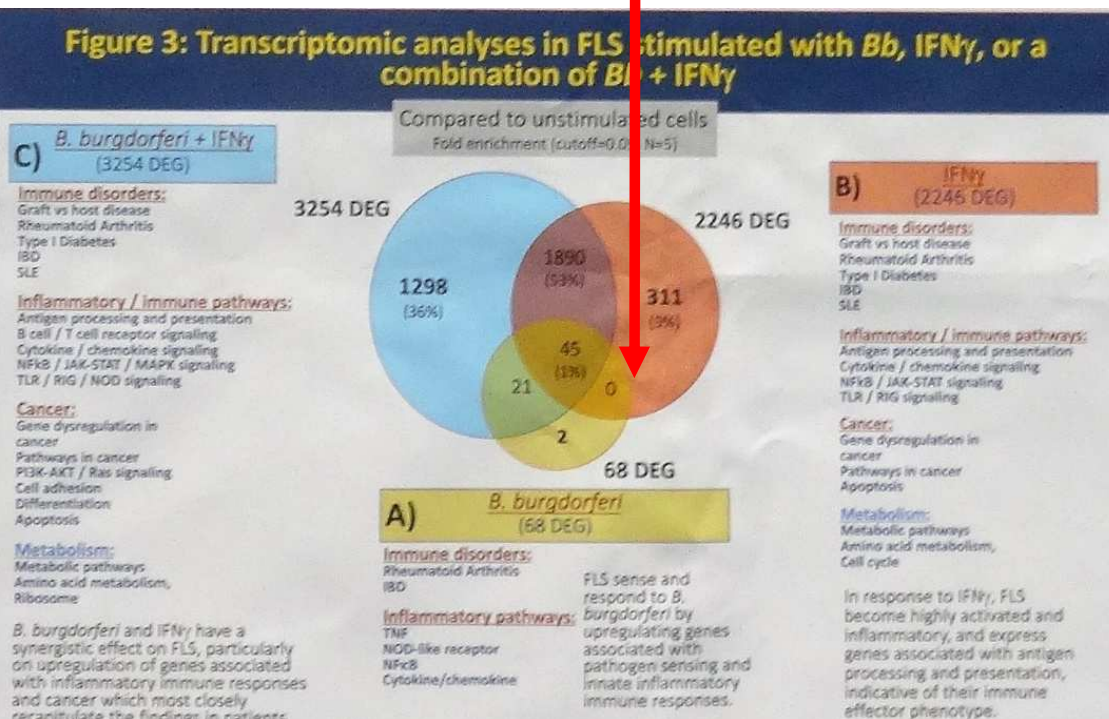
Figure 2: Transcriptomic analyses of synovial lesion in refractory Lyme arthritis shows marked immune activation with a dominant interferon gene signature



Trained immunity des fibroblastes synoviaux après infection à Borrelia :
modifications épigénétiques avec sécrétion durable d'interféron gamma

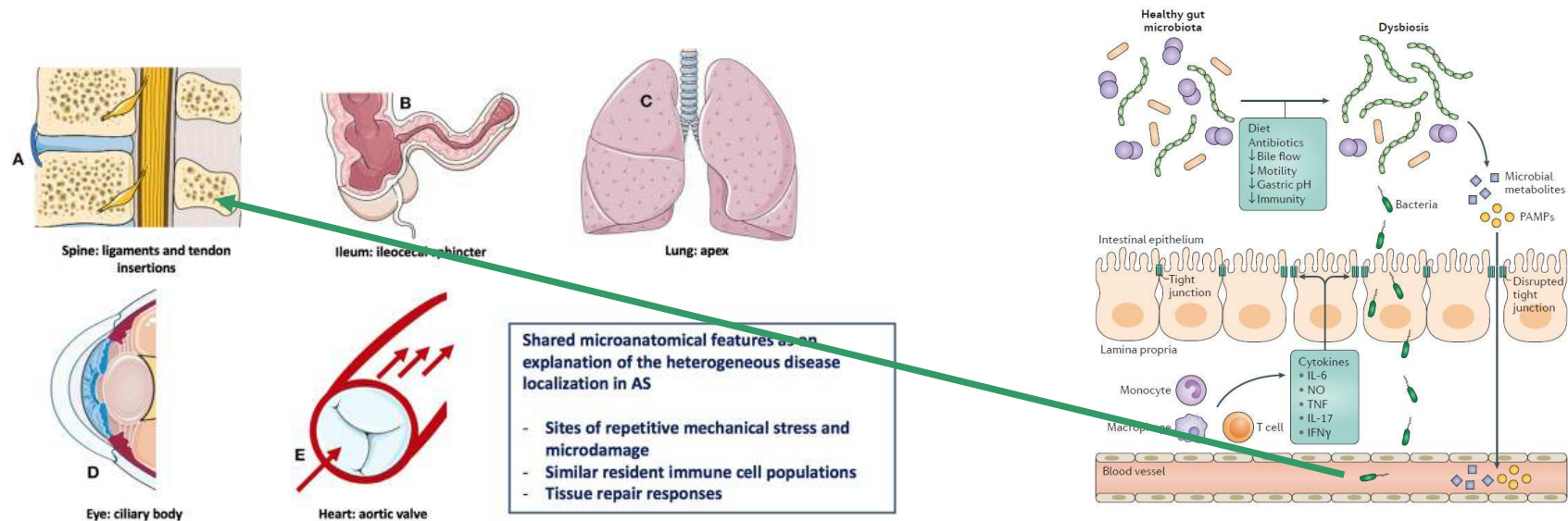
Des fibroblastes synoviaux mis en présence de borrelia et d'interféron gamma → 45 gènes très sur-exprimés

→ Sur-expression de TLR2, NOD2 mais aussi IL-1, IL-6, NF-kB, Jak-Stat et HLA-DR : entretien l' 'autoimmunité'



Pourquoi certaines bactéries stresseraient-elles plus spécialement les cellules des enthèses, l'œil et la peau ?

Car persistance plus durable de ces bactéries dans des tissus, où la réponse immune est 'tolérante' ?



Watad A,.....McGonagle D. *Frontiers Immunol* 2018; 9: 2668.

Berthelot JM, Wendling D. Translocation of dead or alive bacteria from mucosa to joints and epiphyseal bone-marrow: facts and hypotheses. *Joint Bone Spine*. 2019 Jan 21. pii: S1297-319X(19)30004-1. doi

**La migration des bactéries des arthrites réactionnelles (chlamydiae, salmonelles, Tropheryma whipplei)
peut se faire **via le sang** et/ou **les lymphatiques****

Les macrophages ou dendritiques infectées acquièrent la propriété de migrer (vers les organes lymphoïdes, mais parfois aussi vers d'autres tissus, dont les autres muqueuses, l'os sous-chondral, et d'autres tissus)

-via le sang : atteintes périphériques (embolies) :



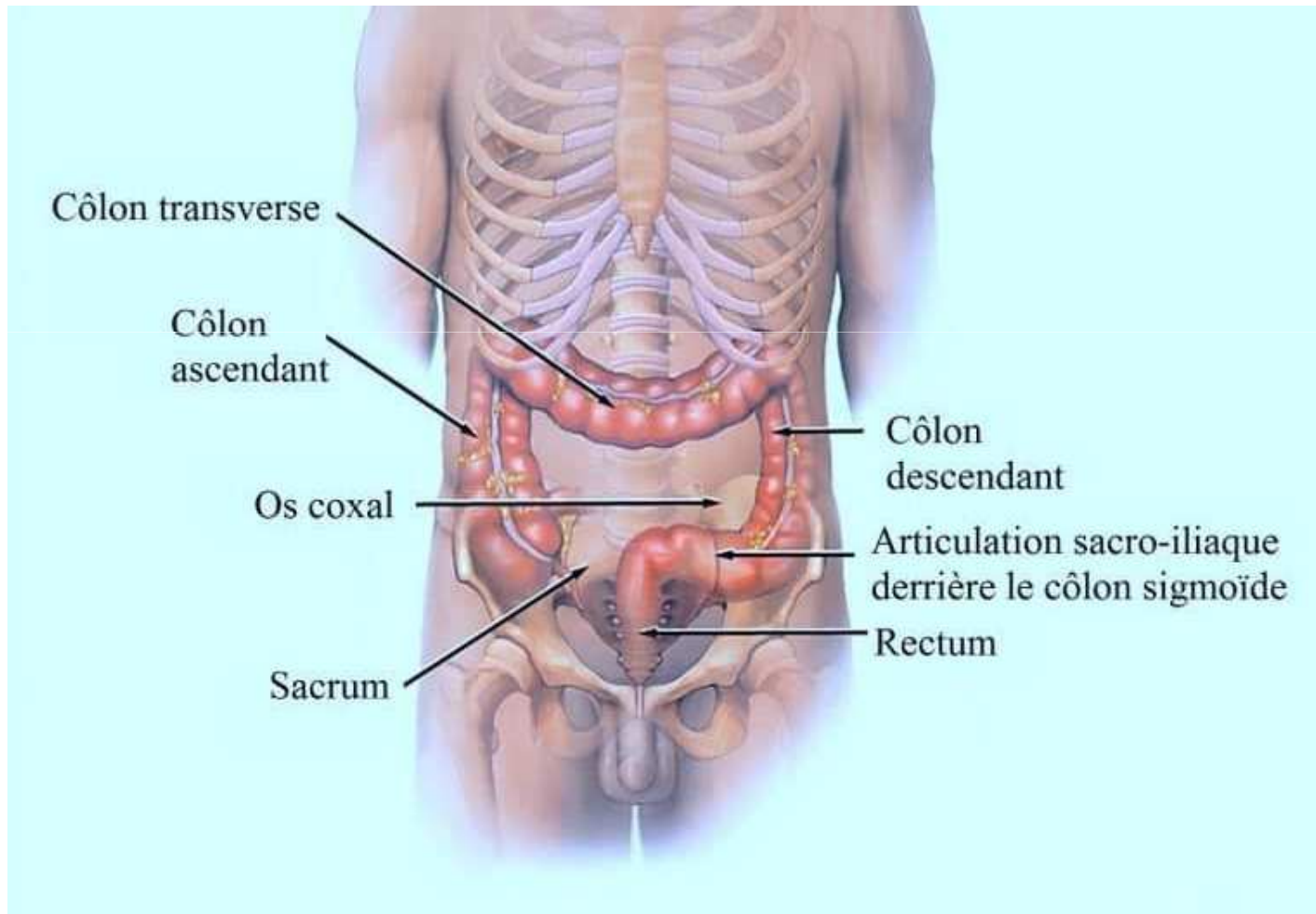
-et/ou via les lymphatiques de l'intestin (Whipple) (voire ORL-poumon) :

→ atteintes axiales et sacro-iliaques ?



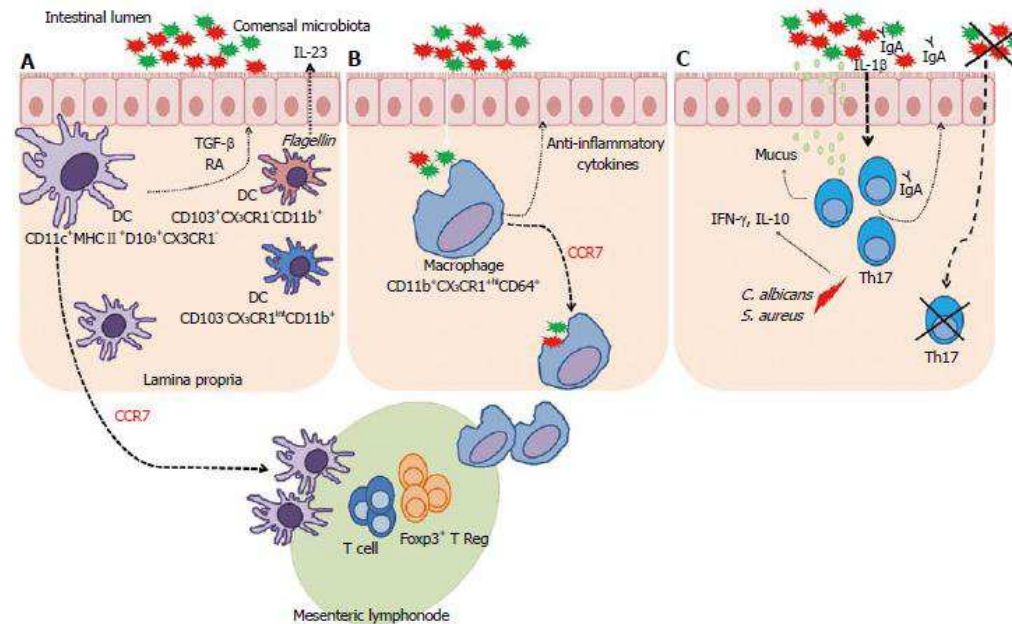
Berthelot JM, Claudepierre P. Joint Bone Spine. 2016 Oct;83(5):485-90

Rappel : le colon droit et le sigmoïde sont presque **plaqués sur les sacro-iliaques**



Les cellules dendritiques sont capables de migrer très loin

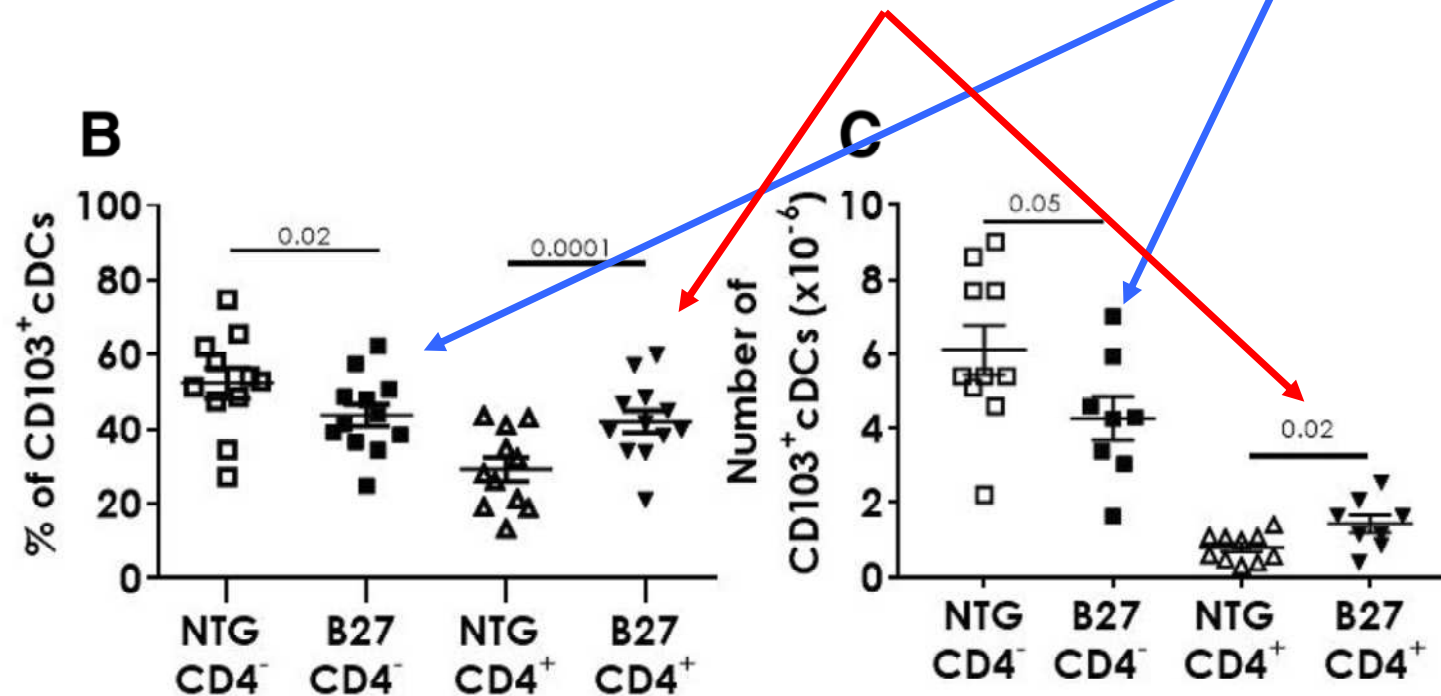
dont celles de l'intestin, en particulier les **cellules dendritiques CD103+** (en principe plutôt tolérogènes)



Berthelot JM, Le Goff B, et al. Joint Bone Spine 2015 Jan;82(1):8-12.

Il vient d'être montré dans le modèle murin de SpA du rat transgénique pour B27

que la sous-population de cellules dendritiques CD103+ **tolérogène migre moins** (dans la rate)
alors que les cellules CD103+ **excitatrices migrent plus** (dans la rate)

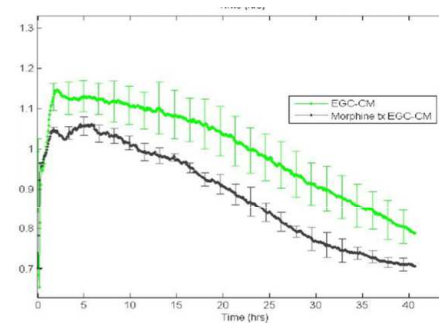


Ermoza K, ...; Breban M. Tolerogenic XCR1⁺ dendritic cell population is dysregulated in HLA-B27 transgenic rat model of spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2019 Feb 4;21(1):46.

Traitements du futur (1)

Corriger les dysbioses qui favorisent la migration d'agents infectieux pathogènes dans l'organisme

et toutes les autres causes de 'leaky gut', dont les morphiniques !

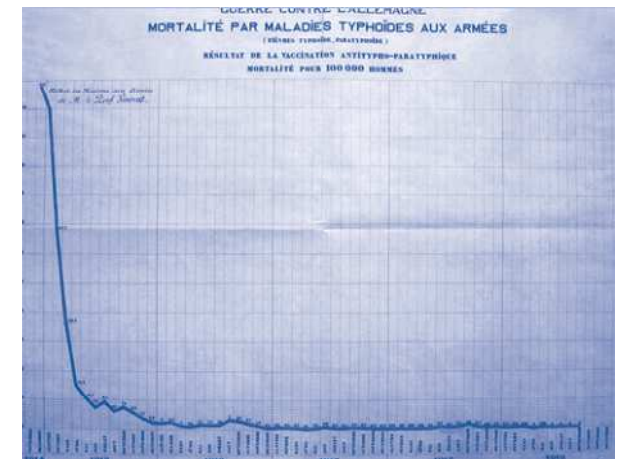


	MLN	Spleen	Liver
Placebo	None	None	None
Morphine	Enterococcus sp.(G+) Staphylococcus sp. (G+)	Enterococcus sp. (G+)	Enterococcus sp.(G+) Staphylococcus sp. (G+) Bacillus sp. (G+)

Meng J, et al. Sci Rep, 2015

Traitements du futur (2)

**‘Vaccination’ contre les pathogènes les plus fréquents
(voire certaines bactéries du microbiote) ?**

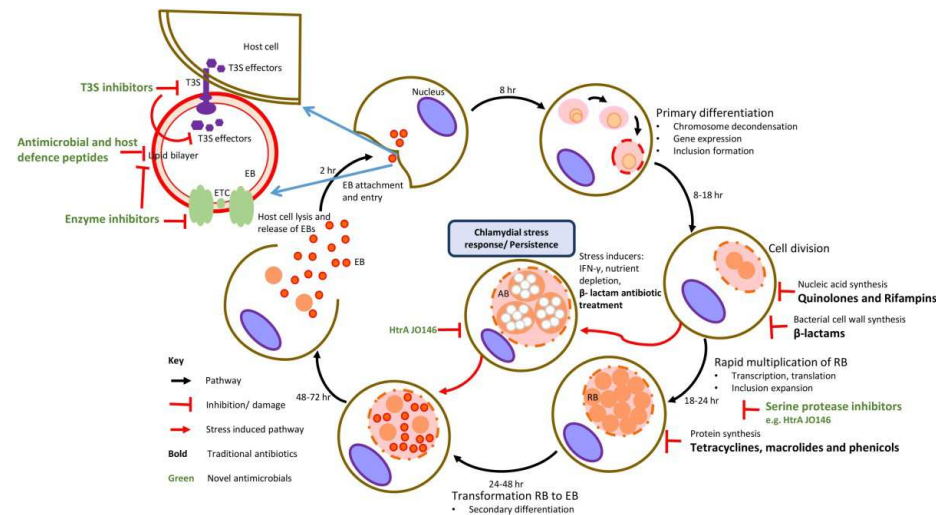


Traitements du futur (3)

« Karcheriser » les sites touchés des antigènes infectieux qui y sont attachés ?

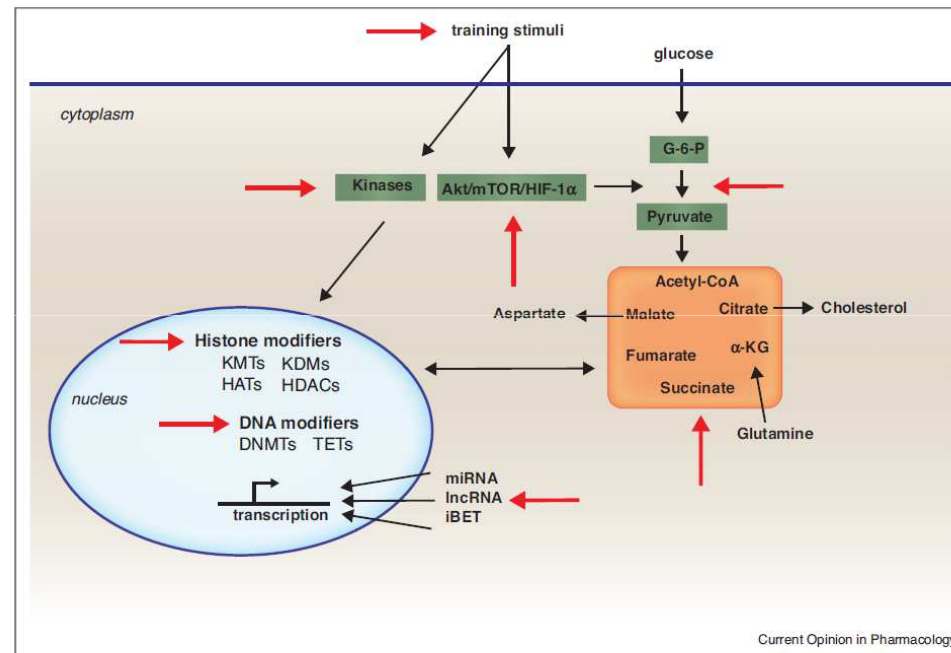
+/- éradiquer d'éventuels germes persistant (comme le BK, *Tropheryma Whipplei*)
(surtout au tout début : ex des arthrites induites par la BCG thérapie)

mais sans faciliter l'entrer en 'dormance' de ceux-ci par des antibiothérapies contre-productives



Traitements du futur (4)

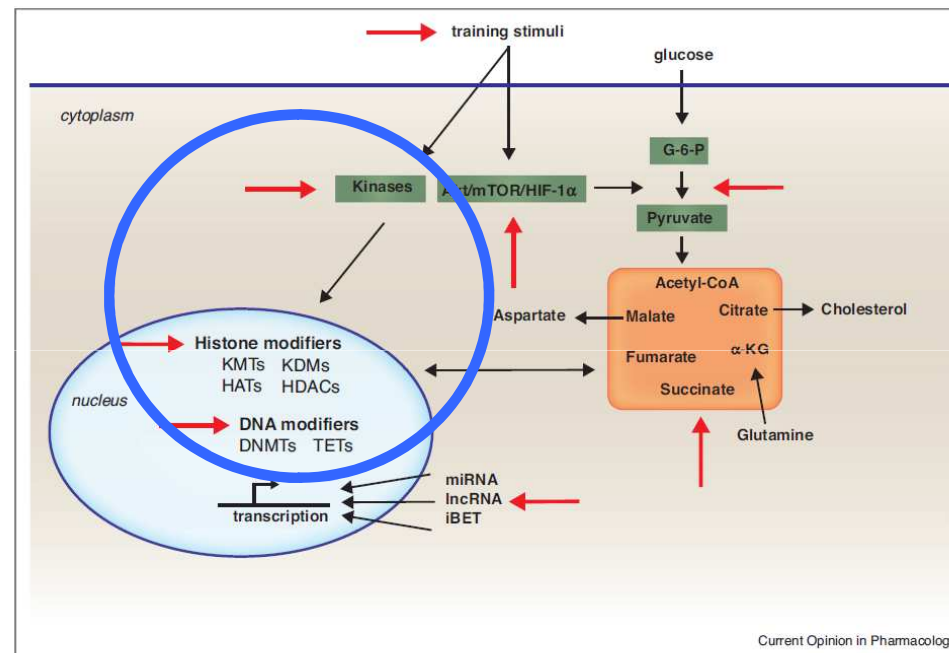
Mieux apaiser les cellules en 'trained-immunity' ++ (inhiber voire corriger les modifications épigénétiques)



Therapeutic strategies to target trained immunity. Trained immunity could be targeted in different ways, by targeting (I) inducers of trained immunity, (II) signaling molecules, (III) metabolic pathways, (IV) epigenetic enzymes, or (V) non-coding RNAs (indicated by red arrows).
 Abbreviations: G-6-P, glucose-6-phosphate; KMTs, lysine methyl transferases; HATs, histone acetyl transferases; DNMTs, DNA methyltransferases.

Morits VP, et al. Curr Opin Pharmacol 2018;41: 52-58

Le blocage des **Jak-Kinases** pourra t'il prévenir le passage des arthrites réactionnelles aux SpA ?



Therapeutic strategies to target trained immunity. Trained immunity could be targeted in different ways, by targeting (I) inducers of trained immunity, (II) signaling molecules, (III) metabolic pathways, (IV) epigenetic enzymes, or (V) non-coding RNAs (indicated by red arrows).
 Abbreviations: G-6-P, glucose-6-phosphate; KMTs, lysine methyl transferases; HATs, histone acetyl transferases; DNMTs, DNA methyltransferases.

Morits VP, et al. Curr Opin Pharmacol 2018;41: 52-58

Arthrites réactionnelles : oui, mais à quoi ?

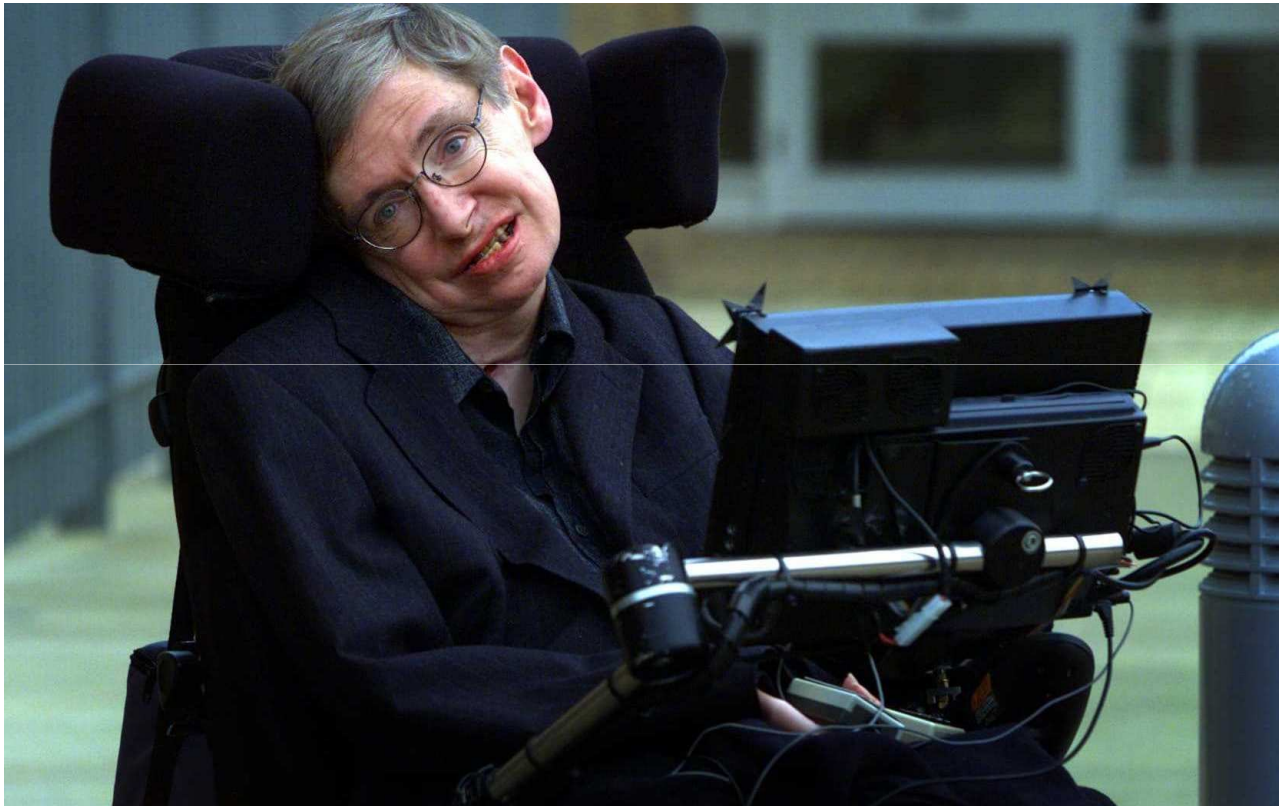
Vieux concept :

- à des peptides communs à des germes ET articulations/enthèses
→ auto-immunité induite par des TCD8 après présentation via HLA-B27 ??

Concepts récents :

- à des **antigènes bactériens persistant** au sein des articulations, voire des **bactéries 'dormantes'** ?
- à une **modification de l'épigénétique de cellules présentatrices** à longue demi-vie suite à un stress subi par celles-ci lors d'une infection passagère ? ('trained immunity')
 - sur réponse des ILC, MAIT, TCD8 $\alpha\beta$ mais aussi $\gamma\delta$ et NK → TNF, IL-23, IL-17A et F, etc...
- suite à une migration de bactéries vers les articulations, l'œil et la peau, par voie sanguine et/ou lymphatique

« Le premier ennemi de la connaissance n'est pas l'ignorance, c'est l'illusion de la connaissance. »



Stephen Hawking



