

FAI²R A LU POUR VOUS

Articles sélectionnés pour vous en : **Janvier 2018**

RÉSUMÉ DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE

Par le Docteur Claire **BALLOT** (Janvier 2018)

Résumé 1

Augmentation des Cellules B mémoire commutées dans les AJI oligo et polyarticulaires et lien entre leur évolution dans le temps et la réponse aux antiTNF

Introduction

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la plus fréquente des maladies rhumatologiques chroniques chez l'enfant et regroupe plusieurs entités cliniques. La classification ILAR qui est la classification de référence est actuellement débattue. Il a été proposé que la forme d'AJI à début précoce (avant 6 ans) soit une entité clinique distincte, indépendamment du nombre d'articulations atteintes. En effet, des études génétiques sur les associations avec certains génotypes HLA, des études immunologiques montrant l'implication des lymphocytes B (LB) et des caractéristiques cliniques spécifiques supportent cette hypothèse.

Le methotrexate (MTX) est le traitement de première intention des AJI, auquel les anti-TNF peuvent être ajoutés en cas de réponse insuffisante au MTX. Plusieurs études ont montré des altérations des sous-populations de cellules B circulantes chez les patients atteints d'AJI mais sans aucune anomalie majeure trouvée. Étant donné le rôle bien connu du TNF dans le développement des cellules B et dans les réactions des centres germinatifs ainsi que la relation supposée entre ce rôle et l'efficacité thérapeutique, cette étude avait pour but d'étudier la distribution des sous-populations de cellules B dans le sang périphérique dans une large cohorte de patients atteints d'AJI et d'étudier leur corrélation avec l'activité de la maladie ainsi que la réponse au MTX et aux anti-TNF.

Matériel et méthodes/ Résultats

109 patients atteints d'AJI oligo (AJIo) ou polyarticulaire (AJIp) ont été inclus dans l'étude. 66% avaient des anticorps antinucléaires (ANA) positifs. 304 enfants sains appariés selon l'âge ont été inclus. Parmi ces 109 patients, 50 étaient traités par MTX seul, et 33 par MTX et antiTNF. Le suivi médian était de 11,2 mois. Les lymphocytes B étaient mesurées à la première et à la dernière visite de suivi.

Les sous populations de cellules B dans le sang périphérique et dans le liquide synovial ont été analysées par cytométrie de flux.

Résultats/discussion

Dans cette étude, les auteurs ont évalué un large nombre de patients en se concentrant sur deux sous types d'AJI (oligo et polyarticulaire) et leur évolution dans le temps (contrairement à d'autres études où la dimension temporelle n'était pas présente). Les autres types d'AJI ont été exclus. Les auteurs ont utilisé comme groupe contrôle une large série d'enfants en bonne santé de tous âges.

Les auteurs ont montré que les cellules B mémoire switchées (SwMBC) circulantes étaient augmentées chez les patients avec AJIo et AJIp, particulièrement chez ceux dont la maladie avait commencé avant 6 ans.

Les deux principaux mécanismes physiopathologiques proposés dans cet article pour expliquer cette expansion des SwBC chez les patients d'AJI sont :

- une activation des cellules B des patients AJI, comme cela a été montré dans d'autres pathologies auto-immunes, favorisant le switch IgG et la différenciation en cellules B mémoire
- une formation plus importante des centres germinatifs qui pourrait entraîner l'expansion des SwMBC: en effet, normalement, après leur activation par la présentation de l'antigène, les lymphocytes B peuvent soit se différencier rapidement en plasmocytes à IgM de courte durée de vie, soit former les centres germinatifs où ils subissent les processus d'hypermutation somatique et de commutation isotypique, avant de se différencier en cellules B mémoires ou en plasmocytes long survivants.

Les auteurs ont aussi montré que les SwMBC étaient le sous type cellulaire de cellules B le plus représenté dans le liquide synovial des patients AJI o et p, comme cela avait déjà été montré auparavant. De plus, les résultats ont montré que les swMBC du liquide synovial produisent des ANA, suggérant un lien direct entre les swMBC et les caractéristiques auto-immunes typiques de la maladie.

Les auteurs n'ont par ailleurs pas trouvé d'association entre les taux de SwMBC circulants et l'activité de la maladie, mesurée par le nombre d'articulations atteintes ou le syndrome inflammatoire biologique (CRP plasmatique). Les cellules B mémoire circulantes reflètent la réponse immune globale, ne permettant donc pas de faire la part entre l'expansion des SwMBC résultant effectivement de l'inflammation articulaire des autres caractéristiques des AJI.

Un autre facteur pouvant influencer le taux de swMBC est la durée de la maladie particulièrement chez les enfants avec début précoce d'AJI: chez les patients avec une maladie évoluant depuis longtemps, les swMBC peuvent s'accumuler en raison de la

réponse auto-immune continue. Pourtant les auteurs ne montrent pas de corrélation significative entre la fréquence des swMCB et la durée de la maladie, même si les patients étaient séparés en deux groupes en fonction de l'apparition de la maladie et de l'âge à l'échantillonnage.

Des études longitudinales évaluant de près l'activité de la maladie, les séquelles articulaires et le devenir à long terme des patients seront nécessaires pour déterminer si ces paramètres sont corrélés avec les cellules mémoires commutées et leur évolution dans le temps.

Les auteurs ont également rapporté que les traitements par anti-TNF affectaient l'expansion des swMCB chez les patients avec AJI, avec réduction des SwMCB dans le sang périphérique.

Chez les enfants en bonne santé, les auteurs montraient que les SwMCB augmentaient constamment à un rythme d'environ 1,5-2% par an jusqu'à 18 ans.

Chez les patients AJI, étudiés longitudinalement, les SwMCB augmentaient dans la périphérie à un rythme beaucoup plus rapide que chez les enfants en bonne santé.

Par ailleurs, Les auteurs ont également rapporté que les traitements par antiTNF réduisaient le taux d'expansion des SwMBC à un niveau comparable à celui des enfants en bonne santé uniquement chez les patients qui atteignaient et maintenaient une rémission pendant le traitement. En revanche, chez les patients qui n'avaient pas obtenu de rémission ou avaient des poussées de la maladie au cours du traitement par anti-TNF, le taux annuel d'augmentation du SwMCB était beaucoup plus élevé et comparable à celui des patients recevant du MTX seul.

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que chez les patients avec un rhumatisme articulaire, les SwMBC étaient la cible de nombreux médicaments biologiques (antiTNF, rituximab, tocilizumab et abatacept) et une réduction de ce sous-type cellulaire était associée à une évolution plus favorable.

En conclusion, les auteurs montrent que les cellules SwMCB sont plus développées chez les patients atteints d'AJI, en particulier chez ceux dont l'apparition de la maladie est précoce, ce qui indique en outre un sous-ensemble particulier d'AJI avec un début précoce. Les anti TNF limitent l'expansion des SwMBC chez les patients qui répondent à un traitement aboutissant à une rémission. D'autres études sont nécessaires pour élucider plus en détail le rôle des cellules B mémoire dans la pathogènes de l'AJI, leur corrélation avec l'évolution de la maladie et valider leur utilité en temps que bio-marqueurs de la classification de la maladie et la réponse au traitement.

Marasco E, Aquilani A, Cascioli S et. Switched Memory B Cells Are Increased In Oligoarticular And Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis And Their Change Over Time Is Related To Response To TNF Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jan 5. ([PubMed](#))
