

INTERACTIONS DE LA GÉNÉTIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT SUR LE DÉVELOPPEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

O. MALAISE (1), C. VON FRENCKELL (2), M.G. MALAISE (3)

RESUME : La polyarthrite rhumatoïde (PR) passe, de plus en plus, du statut de maladie à celui de syndrome avec une influence génétique, hormonale et environnementale qui remet en question son unicité. Des progrès récents ont identifié un contexte génétique basé sur la présence de l'épitope partagé et de PTPN22. Ces loci sont associés à la présence d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA), marqueurs de l'affection, et du facteur rhumatoïde IgM (FR-IgM), identifiant la forme classique dite «séro-positif». La grossesse est classiquement connue comme une période qui s'accompagne d'une rémission – temporaire – de la PR. Les recherches épidémiologiques ont montré l'influence favorable de la prise d'une contraception orale, de la multiparité et d'un traitement hormonal substitutif, sinon sur l'incidence de l'affection, du moins, sur la sévérité de son évolution. Le tabac est le premier facteur d'environnement à être fortement associé à l'éclosion de la PR, lié à la fois à la présence de l'épitope partagé et des ACPA. Le tabagisme n'est pas associé aux formes sans ACPA et sans FR-IgM. Le microbiote intestinal représente un nouveau sujet d'étude qui nous permettra de mieux comprendre les particularités et l'évolution du syndrome PR.

MOTS-CLÉS : *Polyarthrite rhumatoïde - Epitope partagé - Anticorps Anti-peptides citrullinés - Hormones sexuelles*

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. C'est une affection dont la physiopathologie est complexe, conduisant au passage à chronicité d'une réaction immune et inflammatoire qui va détruire le cartilage et l'os sous-jacent de l'articulation. Son évolution est le plus souvent continue, et son ancienne appellation «polyarthrite chronique évolutive» ne laisse aucun doute, et aucun espoir, sur le devenir du patient qui en souffre. Nos connaissances, et nos incertitudes, sur la PR peuvent être résumées comme suit :

L'incidence et la prévalence sont environ de 0,2 à 0,4/1000 et de 0,8/100, respectivement. La PR est présente sous toutes les latitudes et à toutes les longitudes; plus fréquente en Europe du Nord qu'en Europe du sud, elle est peut-être en diminution depuis 1960 (alors que les moyens diagnostiques se sont affinés) (1).

GENETIC AND ENVIRONMENTAL INTERACTIONS ON THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY : Rheumatoid arthritis (RA) more and more becomes a syndrome, rather than a disease, with genetic, hormonal and environmental influences, among which smoking and the microbiota generate focused interest. The shared epitope and PTPN22 loci are associated with RA, and, particularly, with the «classical» form with anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) and IgM-rheumatoid factor (IgM-RF) positivity. Pregnancy is associated with a – temporary – remission of RA. Epidemiological studies have shown that oral contraception, parity and hormonal replacement therapy influence the severity of RA, and, this is still discussed, its incidence. Smoking is the first environmental factor strongly associated with RA, specifically with the shared epitope and with ACPA. The study of the microbiota is a novel emerging field that will help us to better understand patterns and evolution of RA.

KEYWORDS : *Rheumatoid arthritis - Shared epitope - Anti-citrullinated peptide antibodies - Sexual hormones*

Elle touche toutes les ethnies et 3 à 4 fois plus fréquemment la femme de 40 à 60 ans, mais se voit à tous les âges (1). Des modes d'entrées plus tardifs seraient observés plus fréquemment ces dernières années (1).

La PR est une maladie de la synoviale, qui prolifère par sa composante fibroblastique, et est envahie par des cellules immunitaires mono- et polynucléées venant de la moëlle et des ganglions lymphatiques, formant une «métastase immune», laquelle est accompagnée de néoangiogénèse et appelée *panus rhumatoïde*. La réaction immune n'est pas homogène, tantôt de prédominance macrophagique, tantôt de prédominance T ou encore B. Le statut cytokinique est également hétérogène, et s'il s'y développe plutôt une réaction pro-inflammatoire de type Th-1, la cytokine dominante, le TNF- α , est présente dans 70% des cas (2). Il s'agit donc d'un syndrome plutôt que d'une maladie.

La PR touche les articulations possédant une synoviale, mais la raison pour laquelle les atteintes de prédilection sont les petites articulations des mains et des pieds reste inconnue. Toutes les articulations à synoviale (y compris C1 et les articulations crico-aryténoïdiennes) peuvent cependant être touchées.

(1) Aspirant FNRS, (2) Chef de Clinique, (3) Chef de Service, Professeur Ordinaire, Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

Bien que principalement articulaire, la PR peut également être extra-articulaire, touchant les séreuses, produisant des nodules sous-cutanés ou plus rarement pulmonaires - les nodules rhumatoïdes -, ou atteignant les vaisseaux (vascularites et multinévrites) en engendrant une authentique maladie systémique. Dans ces dernières conditions, la physiopathologie serait plutôt de dysimmunité B (3), avec présence de grandes quantités d'immunoglobulines anti-immunoglobuline (les facteurs rhumatoïdes, FR).

Maladie inflammatoire dysimmune chronique, elle s'accompagne d'amylose secondaire.

Un marqueur de la PR, l'anticorps anti-peptide citrulliné (ACPA) (4) est présent 80 fois sur 100 dès le début de la maladie. Sa spécificité est de 98%. Cela signifie que 20% de ce nous appelons des PR en sont dépourvues, alors que seulement 2% d'affections autres le possèdent. Les ACPA peuvent être présents plusieurs années avant l'apparition de la forme clinique, et les taux sériques augmenteraient dans les mois qui précèdent l'éclosion de la maladie (5).

Traditionnellement, le FR agglutinant (IgM anti-IgG, FR-IgM) est absent au début de la clinique, et se positive dans 80% des cas après un an. Avec les ACPA, il s'agit d'un facteur de gravité.

La forme classique, ACPA et FR positifs, est caractérisée par une destruction cartilagineuse (réduction de l'épaisseur de l'interligne articulaire) et osseuse (la géode et l'érosion) sans reconstruction spontanée, conduisant après quelques années d'évolution aux déformations typiques, dites «en coup de vent cubital» au niveau des mains.

Bien que la présentation clinique et l'évolution soient relativement stéréotypées, le caractère hétérogène de la PR paraît de plus en plus établi et tant sa physiopathologie que son décours subissent des influences d'origines génétique, hormonale et environnementale, principalement tabagiques et infectieuses.

GÉNÉTIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Aucune association n'a pu être établie entre un HLA de type I et la PR, à l'inverse de la relation B27-spondylarthropathie séro-négative. Cette différence permet d'ailleurs d'individualiser ce dernier concept de la PR, avec lequel il était confondu, essentiellement dans la littérature anglo-saxonne, jusque dans les années 1970. Par contre, une association avec un HLA de type II a

été établie en 1978 (6) permettant d'identifier la notion d'épitope partagé, toujours d'actualité.

LE HLD DR4

C'est en 1978 que Stastny (6) établit une association entre le gène HLA-DRB1, plus particulièrement l'allèle DR4 (*0404), et la PR. Il identifie cependant une séquence de 10 acides aminés (de la position 66 à 75, soit Asp-Leu-Leu-Glu-GLN-Arg-Arg-Ala-Ala-Val), aussi présents dans d'autres allèles que le DR4 (allèles *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *1001), et aussi associés à la PR : c'est la notion d'épitope partagé qu'un individu souffrant de PR peut avoir en 1 ou 2 exemplaires. Il concerne 90% des patients (40-60% DR₄, 20-30% DR₁), mais aussi 30% des caucasiens sains, ce qui le rend peu utile en pratique clinique individuelle. C'est pourtant un facteur de sévérité en faveur d'une forme de maladie plus érosive. L'association est valable pour une PR de toute origine ethnique (1). Cette influence HLA-DR ne «pèse» cependant que pour 30% dans la génétique de l'affection. Nous reparlerons de l'importance de l'épitope partagé dans le paragraphe consacré au tabagisme.

PTPN22

Il s'agit d'un gène, porté par le chromosome 1, codant pour une protéine tyrosine phosphatase, et appelé PTPN22 (7). Une substitution C-T sur le nucléotide 1858 du gène conduit au remplacement du tryptophane par une arginine en position 620 sur la protéine, lui conférant un gain de fonction. La protéine joue un rôle important dans le fonctionnement du TCR : la mutation favorise la circulation lymphocytaire et permet à des clones autoréactifs d'échapper à la délétion clonale lors de la sélection thymique. PTPN22 n'est pas lié à la PR sans FR-IgM, ni à l'épitope partagé, et n'est pas associé à la PR dans les population asiatiques. Ce gène PTPN22 est aussi associé à d'autres maladies auto-immunes dont le lupus érythémateux disséminé, le diabète de type I et les thyroïdites auto-immunes (8).

Il convient de préciser que l'épitope partagé et PTPN22 ne sont associés qu'aux PR «classiques», c'est-à-dire celles porteuses soit des ACPA, soit du FR-IgM, soit des deux.

STAT4

Il s'agit d'un gène codant pour un facteur de transcription qui transmet le signal induit par l'IL-12, l'INF γ -I et l'IL-23 (induction d'une immunité Th-1). Il est impliqué dans la dif-

férentiation optimale des T CD4⁺ Th17 (8). Le caractère homozygote (par rapport à l'absence d'allèle) augmente de 60% le risque de développer une PR, et double celui de développer un lupus érythémateux disséminé; ce qui suggère l'existence, du moins partielle, de mécanismes communs aux deux affections.

TRAF1 ET C5

Deux autres gènes, un gène codant pour une protéine intermédiaire dans la transduction induite par l'activation des TNF-RI et II, ainsi que par le CD40 (TRAF1), et un gène codant pour la protéine C5 du système du complément (C5) (10), ont aussi été associés à la PR. La portée réelle de ces associations n'est pas encore connue.

PAD4

PAD, pour Peptidyl Arginine Deiminase (12), est une enzyme qui voit les projecteurs se braquer sur elle dans la PR, car elle est responsable de la conversion d'un résidu arginine d'une protéine en un résidu citrulline, favorisant ainsi la citrullinisation des protéines, événement majeur et récemment décrit dans la physiopathologie de la PR. S'il y a 5 isoenzymes, la 2 et la 4 sont d'un intérêt particulier en rhumatologie. Ainsi, PAD4 est associé à la PR, mais la relation est plus forte dans les populations asiatiques que caucasiennes. Il convient aussi de rappeler que la citrullinisation des protéines est un événement fréquent en pathologie inflammatoire (13), et que la spécificité de la PR n'est pas de posséder des protéines citrullinées, mais bien qu'elles soient capables d'induire des ACPA (14).

INFLUENCE HORMONALE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

PRÉDOMINANCE FÉMININE

Un dimorphisme sexuel (15) est connu de longue date en pathologie humaine et il se reflète dans la réponse immunitaire. Par rapport aux hommes et à égalité d'âge, les femmes :

- (a) sont plus résistantes aux infections;
- (b) ont des monocytes circulants porteurs d'un plus grand nombre de Fc_γR et la phagocytose immune (Fc_γR) fluctue en fonction du cycle et de l'état ou non de ménopause (16);
- (c) ont des réponses humorales et cellulaires plus fortes, cette hyperactivité immunologique jouant, pour certains auteurs, un rôle dans la survie de l'espèce et dans la reproduction;

(d) ont un nombre supérieur de lymphocytes circulants CD4⁺ et un nombre inférieur de CD8⁺ circulants (vrai aussi chez les hommes hypogonadiques), les taux de lymphocytes fluctuant par ailleurs pendant le cycle;

(e) ont des taux sériques d'IgM et d'IgG plus élevés;

(f) ont une prévalence augmentée d'auto-anticorps (auto-immunité «physiologique» ou «latente»), ainsi que d'anticorps «pathogènes»;

(g) ont une prédisposition nette à développer différentes maladies auto-immunes (auto-immunité «patente») (15).

INFLUENCE DE LA CONTRACEPTION ORALE, DE LA GROSSESSE, DE LA PARITÉ, DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

Les relations hormones sexuelles-PR peuvent être résumées comme suit : (a) l'évolutivité clinique d'une PR peut être cyclique et maximale dans la phase post-ovulatoire et dans la période prémenstruelle (prépondérance progestéronique, puis déprivation hormonale (17)); (b) la PR entre en rémission 8 fois sur 10 pendant une grossesse, pour immanquablement resurgir dans les jours à semaines qui suivent le post-partum (17); (c) l'existence de plusieurs grossesses antérieures et la prise prolongée d'une pilule à climat oestrogénique, dans un but de contraception, ou comme traitement hormonal substitutif, sont généralement considérées comme des facteurs de protection contre le développement de l'affection, un phénomène démontré dans des populations européennes caucasiennes anglaises (18, 19) ou hollandaises (20, 21) il y a une vingtaine d'années. Ce lien fut cependant contesté, à la même époque (1989), pour la prise d'un traitement hormonal substitutif lors d'études de populations canadiennes (22), ou plus récemment lors d'investigations effectuées en Irlande (2004) (23) ou aux Etats-Unis (2008) (Women's Health Initiative) (24). La protection conférée par la contraception orale a cependant été confirmée dans une étude française de 1999 (25) ainsi que dans l'étude irlandaise de 2004 (22). Devant l'existence d'une littérature controversée, une méta-analyse a été effectuée qui conclut que les contraceptifs oraux semblent plus moduler la PR, qu'en prévenir l'apparition (26). La prise de contraceptifs oraux semble bien réduire la sévérité de la PR (25-28). L'influence de la parité reste controversée, une étude (cohorte française, 1996) estimant qu'elle était associée, paradoxalement, à la sévérité de la PR (25), une étude danoise récente (2010) ne trouvant aucune relation (29) et une autre (registre des patients

du Norfolk, 2011) la montrant associée à une réduction de la sévérité de la PR (30). Toutes ces données, malheureusement encore disparates, le sont peut-être aussi en raison d'une hétérogénéité de la définition de la PR, allant de la forme classique définie par l'ACR (31) à des définitions plus locales comme celle du registre du Norfolk qui exige, pour identifier une polyarthrite inflammatoire, que le patient ait au moins deux articulations gonflées depuis plus de 4 semaines (32). Dans ces conditions, on ne s'étonnera pas que le pourcentage de patients satisfaisant les critères de l'ACR 1988 ne soit que de 35 à 45% (28, 30) et celui des patients positifs pour le FR-IgM et les ACPA de 30%, ce qui ne représente pas la sensibilité réelle dans une population de PR mieux définies. De même, la sévérité n'a pas fait l'objet de critères univoques dans le passé (18) puisqu'une PR peut être dite sévère si elle est référée à un hôpital et modérée si elle est diagnostiquée et suivie en médecine générale. Ce n'est que récemment que les derniers acquis de la métrologie ont été utilisés, comme le score DAS (33) intégré dans les études (28, 30) tentant de quantifier la moindre sévérité conférée par la contraception orale (28) ou par la parité (30). Une analyse critique de la littérature nous apprend aussi que les associations du climat hormonal oestrogénique ne semblent démontrées, ou suggérées, que pour les formes classiques, dites «séro-positives» (*i.e.* avec FR-IgM positifs) alors qu'aucun lien n'est observé dans les formes dites «séro-négatives» (*i.e.* sans FR-IgM). De même, les études ont le plus souvent été réalisées quand les ACPA n'étaient pas connus, pas plus que les associations génétiques mentionnées ci-dessus. Il faudra donc reprendre ces études en séparant les PR FR+ et/ou ACPA+, et les autres, qui n'ont pas le même terrain génétique. Ainsi, dans des registres incluant les données génétiques (épitope partagé) et immunologiques (ACPA) comme le registre français ESPOIR (cohorte de 813 adultes avec une arthrite indifférenciée ou une PR de moins de 6 mois (34)), les auteurs ont pu montrer que le traitement hormonal substitutif ne modifiait pas l'incidence de la PR, au contraire de la présence de l'épitope partagé qui l'augmente. Par contre, il est bien associé à une réduction de la production des ACPA, biomarqueur de la PR et facteur de sévérité. On aurait pu en déduire que cette association n'est que la conséquence de ce que les femmes qui ont reçu ou reçoivent un traitement hormonal substitutif fument moins que les autres (*cf vide*), ce qui n'est pas le cas.

INFLUENCE ENVIRONNEMENTALE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La génétique n'est évidemment pas suffisante pour expliquer à elle seule l'apparition d'une PR chez un patient. Par exemple, le taux de concordance entre deux jumeaux monozygotes dans les études européennes n'excède pas 15% (36, 37, 38). Des interactions avec l'environnement sont donc nécessaires pour expliquer le développement de cette maladie. Le tabac et les infections sont les plus connues. Nous les détaillons successivement.

LE TABAC

Parmi les facteurs d'environnement, le tabac est celui qui possède la plus forte association avec la PR démontrée tant par des études transversales que longitudinales. La première preuve d'une association entre tabac et PR vient de l'analyse d'un fichier de planning familial à Oxford en 1987 (39) : elle montrait une incidence de PR de 0,27 par 1.000 chez les femmes qui n'avaient jamais fumé et de 0,64 par 1.000 chez celles qui avaient fumé 15 cigarettes – ou plus – par jour. Ensuite, ce fut l'utilisation d'un registre d'assurance finlandais (40) analysant la prévalence de la PR de 1962 à 1989 chez 25.000 femmes et 28.000 hommes qui aboutit au diagnostic de 512 PR dont 348 étaient «séro-positives» (119 hommes et 229 femmes) et 164 «séro-négatives» (42 hommes et 122 femmes). Clairement, une association existait entre le fait de fumer, ou d'avoir fumé, et le développement d'une PR «séro-positive» chez les hommes, alors qu'aucune association ne paraissait évidente pour les autres formes de PR. Le rôle du tabac fut ensuite confirmé, de manière élégante, dans une étude de jumeaux discordants (un seul est atteint de PR) monozygotes et hétérozygotes : le tabac y était associé à la PR dans les deux catégories de jumeaux (41). Près d'une dizaine d'autres études ont confirmé cette association (résumée dans 42). Un travail important de l'Institut Karolinska, publié en 2003 (42), précisa que les fumeurs permanents, anciens ou actuels, hommes ou femmes, avaient bien un risque accru de développer une PR «séro-positive», - mais pas «séro-négative»; ce risque était apparent seulement chez les fumeurs de 20 ans de durée ou plus, était déjà présent pour une consommation quotidienne de 6 à 9 cigarettes et persistait 10-19 ans après l'arrêt du tabac. Immédiatement, cette équipe identifia la relation entre tabac et épitope partagé. Ainsi, le tabac ne confère aucun risque particulier à développer une PR en l'absence d'épitope partagé et le risque s'accroît significativement en présence

d'un, et plus encore des deux allèles (43). De plus, la relation entre tabac et épitope partagé influence clairement la production d'ACPA, biomarqueur de la PR. Ainsi, fumer augmente fortement, de manière dose-dépendante, le risque de fabriquer des ACPA, et ce, surtout en présence d'un ou mieux encore deux allèle(s) de l'épitope partagé (44). Ces relations sont inexistantes chez les PR ACPA-négatives (44). Au demeurant, dans le lavage broncho-alvéolaire des fumeurs sains ou porteurs d'une affection pulmonaire (sarcoïdose, histiocytose, bronchiolite), mais pas dans celui des sujets sains non fumeurs, ces travaux (44, 45) montrent l'existence de protéines citrullinées parallèlement à une augmentation de l'activité de la PAD2, dans deux compartiments pulmonaires : l'un distal, les cellules du liquide alvéolaire, et l'autre proximal, la muqueuse bronchique. Le lien entre tabac et citrullinisation est cependant encore loin d'être élucidé puisque des protéines citrullinées sont aussi découvertes dans la muqueuse bronchique des non-fumeurs. Il pourrait s'agir de la démonstration à ce niveau d'un état sub-inflammatoire chronique secondaire à l'agression permanente du milieu aérien extérieur. Nous avons déjà dit que la citrullinisation d'une protéine n'est pas un phénomène spécifique à la PR (13), alors que la production d'ACPA l'est (quasi) toujours (15). Ainsi, aucun lien n'existe entre la présence de protéines citrullinées dans le poumon rhumatoïde (44% des échantillons), dans les nodules rhumatoïdes (70%) et dans la pneumonie interstitielle idiopathique (46%) et le tabagisme des sujets étudiés (46). Les choses sont donc bien plus complexes encore. La relation entre tabagisme, épitope partagé et ACPA a été confirmée dans les registres hollandais (47), danois (48), français (49) et américain de la cohorte NARAC (North American Rheumatoid Arthritis Consortium) (50), mais pas dans la cohorte SONORA (Study of New Onset Rheumatoid Arthritis) (50) ou dans l'étude de sujets américains d'origine africaine (51). Moins étudiée, a été l'association entre le tabagisme et d'autres allèles favorisant la PR. Ainsi, il existe bien une association avec PTPN22 dans l'étude d'une cohorte américaine (52), mais pas dans l'étude d'une cohorte suédoise (53). PADI-4 et CTLA-4 n'étaient pas non plus associés au tabagisme (52) dans l'étude américaine. Quoiqu'il en soit, la relation entre tabagisme et physiopathologie de la PR reste à démontrer sur un plan cellulaire et moléculaire, bien qu'il y ait probablement un rôle pour la tétrachlorodibenzo-P-dioxine, laquelle favorise la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Toutefois, ce mécanisme est probablement loin d'être le seul en cause (1, 53).

INFLUENCE DES AGENTS INFECTIEUX

L'idée d'une origine infectieuse de la PR n'est pas neuve. Il n'existe, en Europe, aucune trace historique de PR avant le 17^e siècle, époque à laquelle la main rhumatoïde classique, comme nous la connaissons, est régulièrement peinte par Rubens. Par contre, Rothschild décrit en 1988 (54) des traces d'arthropathies périphériques érosives et symétriques, sans atteinte axiale, ni atteinte des articulations inter-phalangiennes distales sur six squelettes amérindiens datant de -3.000 à -6.000 avant notre ère, compatibles avec des lésions de PR, alors qu'aucune description similaire n'existe en Europe. Bien que très discutée, cette description pose l'hypothèse qu'un agent infectieux aurait été ramené du Nouveau-Monde par les colons européens et serait à l'origine de la PR dans nos contrées. Une autre observation intéressante repose sur la prévalence de la PR. Bien que stable, voire en augmentation au cours des dernières années [mais cela est controversé (1)], certains auteurs (55) associent sa décroissance depuis le début du 20^e siècle à l'apparition et à l'utilisation de plus en plus large des antibiotiques. Actuellement, deux agents bactériens sont sur le banc des accusés : *Porphyromonas gingivalis*, responsable de parodontites (56-58) et les bactéries de la flore intestinale (59).

INFLUENCE DE LA PARODONTITE ET DE *PORPHYROMONAS GINGIVALIS*

Depuis plus de 200 ans, une association entre le développement d'une PR et la présence d'une parodontite est suspectée. L'origine de cette hypothèse remonte au début du 19^e siècle avec l'observation qu'une extraction totale des dents pouvait guérir certains rhumatismes. Ce mode de traitement a cependant été considéré comme inefficace par l'American Medical Association en 1952 (60), tant pour guérir la PR que pour en améliorer les symptômes. De nombreuses études rapportent que les patients souffrant de PR ont plus de risque de développer une parodontite et que l'incidence des PR est majorée chez les patients avec une parodontite. La parodontite est une inflammation bactérienne du tissu de soutien de la dent. Secondairement, il existe un recrutement des cellules de la défense, avec production de cytokines inflammatoires, comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α , résultant en des dommages tissulaires et osseux (61, 62), selon un mécanisme assez similaire à celui observé dans

la PR. De nombreux germes sont responsables de la parodontite et des IgA et IgG contre certains d'entre eux sont retrouvés dans le liquide synovial des patients atteints de PR, suggérant un mécanisme de réaction croisée (63-65). Parmi ces germes, *Porphyromonas gingivalis* est particulièrement étudié, car il s'agit de la seule bactérie humaine à exprimer la PAD (65, 66) et donc capable de citrulliner certaines protéines. Mikuls et coll (67) ont ainsi démontré que des taux élevés d'ac anti-*Porphyromonas gingivalis* sont associés à certains isotypes particuliers d'ACPA (IgM et IgG2). PR et parodontite partagent également le même terrain génétique, avec une forte association à l'épitope partagé, dont la présence dans la parodontite (68-70) est liée à une progression rapide de la maladie.

Il a donc été proposé que, chez les sujets génétiquement prédisposés par la présence de l'épitope partagé, *P. gingivalis*, via la citrullinisation des protéines, est capable d'induire de nouveaux antigènes, menant à une rupture de tolérance immunologique et à l'apparition d'auto-anticorps, pouvant se lier aux chaînes citrullinées de fibrine de la membrane synoviale. Ce mécanisme n'est probablement pas le seul impliqué et des études restent en cours (57, 58).

INFLUENCE DE LA FLORE INTESTINALE

Notre tube digestif renferme plus de 1.000 espèces différentes de bactéries (71), avec plus de cent milliards de germes, dont la caractérisation commence seulement grâce aux progrès de la génomique. Cette flore ne se contente pas de vivre en équilibre avec les cellules de la défense intestinale : elle est un véritable acteur dans l'homéostasie inflammatoire. Par exemple, *Bacteroides fragilis*, un germe commensal du tube digestif, est capable d'activer la production d'IL-10 par les cellules T régulatrices, via un composé spécifique de sa paroi, le polysaccharide A, reconnu par la voie des récepteurs Toll-like. L'IL-10 produite agira comme molécule anti-inflammatoire, notamment en diminuant l'activité des lymphocytes Th17, pro-inflammatoires (72). D'autres espèces, comme *Clostridia*, possèdent les mêmes propriétés anti-inflammatoires (73), alors que certaines, au contraire, comme des bactéries filamenteuses segmentées, sont capables d'induire la sécrétion d'IL-17 (74). Ces exemples montrent l'influence de la flore intestinale sur l'état inflammatoire local et, dès lors, il n'est pas étonnant (75, 76) qu'un état de dérégulation de la flore (dysbiose) puisse favoriser l'apparition ou les poussées de maladies inflammatoires intestinales (75-77). Par ailleurs, plusieurs études montrent que cette flore peut

également influencer l'état inflammatoire systémique. En 1979 déjà, Kohashi et coll. (78) décrivent que des rats élevés en condition axénique, *i.e.* sans flore intestinale, développent des arthrites sévères avec une pénétrance de 100% dans un modèle d'arthrite induite au collagène, alors que des rats élevés en conditions standards développent des symptômes légers, avec une incidence plus faible, suggérant déjà l'influence de la flore intestinale sur les arthrites. D'autres expériences plus récentes confirment cette influence. Une lignée de souris déficiente en antagoniste du récepteur à l'IL-1, présentant spontanément des arthrites auto-immunes, ne développe plus d'arthrite lorsque les souris sont élevés en condition axénique; l'ajout de *Lactobacillus bifidus*, un germe commensal, induit l'apparition rapide des symptômes, via l'activation des récepteurs Toll-like 2 et 4, la diminution de la fonction des T régulateurs et l'augmentation de la voie Th17 (79). Dans un autre modèle murin d'arthrite spontanée (production auto-réactive d'auto-anticorps contre la Glucose-6-phosphate isomérase), l'arthrite spontanée est diminuée en intensité dans la condition axénique, avec une diminution du climat Th-17, alors que l'introduction de bactéries filamenteuses segmentées en provoque la réapparition. Dans ce modèle, un traitement précoce, dès la naissance, par antibiotique contre ces germes atténue la maladie (80). Ces données montrent les interactions étroites entre la flore intestinale et l'inflammation articulaire, notamment via la balance Treg – Th17. Cette flore semble être tantôt délétère, tantôt favorable, probablement en fonction du terrain génétique de l'hôte.

Chez l'homme, il est encore trop tôt pour connaître l'influence réelle de la flore intestinale sur l'apparition et l'évolution de la PR. Cependant, un tel rôle peut être soupçonné. En 1995 (81), la minocycline a été reconnue efficace dans le traitement de la PR dans une étude en double aveugle contre placebo. De plus, en 2006 (82), O'Dell et coll. ont montré que l'ajout de doxycycline au méthotrexate était plus efficace dans le traitement de la PR précoce séropositive que le méthotrexate seul. Un jour peut-être, le traitement de la PR quittera le domaine de la rhumatologie pour rejoindre celui de l'infectiologie ...

CONCLUSION

Plusieurs nouveaux chapitres ont été simultanément ouverts pour tenter de comprendre enfin la physiopathologie complexe de la PR. On assiste, de toute évidence, à un démembrement probable de la maladie qui deviendra,

dans le futur, un syndrome. Si les conséquences finales restent les mêmes (chondrolyse et érosions osseuses détruisant les articulations), les voies pour y arriver et les éléments de départ qui favorisent la cascade physiopathologique, sont probablement pluriels. Les mécanismes dépendent d'interactions variables entre la génétique, le status hormonal de l'individu et les interactions avec l'environnement comprenant le tabac, et impliquent toute la problématique nouvelle, encore largement inconnue, de l'influence du microbiote. A l'avenir, il faudra aussi tenir compte d'autres toxiques ou protecteurs comme les oxydants-antioxydants alimentaires, l'alcool, la caféine et l'excès pondéral en raison de l'influence, encore mal connue, du métabolisme grasseux (83). De toute évidence, de la polyarthrite inflammatoire au sens large, à la PR «séro-positif» FR+/ACPA+ en passant par la PR «séro-négative», nous ne parlons plus de la même chose comme les études génétiques nous le montrent ou le laissent pressentir (84). La possibilité existe, enfin, au sein d'une même maladie, d'avoir plusieurs variantes en fonction de l'environnement au sens large et de son influence sur les caractéristiques épigénétiques (85). La cartographie de la PR a bien débuté et le développement remarquable des traitements ciblés permet d'envisager une pertinence clinique immédiatement utile au patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A.— The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease : rheumatoid arthritis. *J AutoImmunity*, 2010, **35**, 10-14.
2. Ulfgrén AK, Gröndal L, Lindblad S, et al.— Interindividual and intra-articular variation of proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis : potential implications for treatment. *Ann Rheum Dis*, 2000, **59**, 439-447.
3. Dorner T, Burmester GR.— The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, **15**, 246-252.
4. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al.— Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*, 1998, **101**, 273-281.
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al.— Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 380-386.
6. Stastny P.— Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 1978, **298**, 869-887.
7. Lee AT, Li W, Liew A, et al.— The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. *Genes Immun*, 2005, **6**, 129-133.
8. Pearce SHS, Merriman TR.— Genetic progress towards the molecular basis of autoimmunity. *Trends Mol Med*, 2006, **12**, 90-98.
9. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al.— STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 977-986.
10. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, et al.— *TRAF1-C5* as a risk locus for rheumatoid arthritis – A genome-wide study. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1199-1209.
11. Lee HS, Korman BD, Le JM.— Lack of association of caucasian rheumatoid arthritis susceptibility loci in a korean population. *Arthritis Rheum*, 2009, **60**, 364-371.
12. Luo Y, Arita K, Bhatia M, et al.— Inhibitors and inactivators of protein arginine deiminase 4 : functional and structural characterization. *Biochemistry*, 2006, **45**, 11727-11736.
13. Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE, et al.— Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 1219-1222.
14. Cantaert T, De Rycke L, Bongartz T, et al.— Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. Crucial... but not sufficient. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 3381-3389.
15. Oliver JE, Silman AJ.— Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases ? *Arthritis Research Therapy*, 2009, **11**, 252.
16. Malaise MG, Franchimont P, Mahieu PR.— Evidence that the phagocytosis mediated by the peanut agglutinin-like activity of IgG(Fc) receptors of human monocytes is selectively modulated by estradiol and natural oestrogens. *J Clin Immunol*, 1988, **8**, 495-502.
17. Hazes JMW, Coulie PG, Geenen V, et al.— Rheumatoid arthritis and pregnancy : evolution of disease activity and pathophysiological consideration for drug use. *Rheumatology*, 2011, **50**, 1955-1968.
18. Wingrave SJ, Kay CR.— Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. Royal College of general practitioners : oral contraception study. *Lancet*, 1978, **1**, 569-571.
19. Spector TD, Roman E, Silman AJ.— The pill, parity, and rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum*, 1990, **33**, 782-789.
20. Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Boersma JW, et al.— Oral contraceptives and rheumatoid arthritis : further evidence for a preventive effect. *Lancet* 1982, **2**, 839-842.
21. Vandenbroucke JP, Witteman JC, Valkenburg HA, et al.— Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA*, 1986, **255**, 1299-1303.
22. Carette S, Marcoux S, Gingras S.— Postmenopausal hormones and the incidence of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1989, **16**, 911-913.
23. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE.— The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis : a population based study. *J Rheumatol*, 2004, **31**, 207-213.
24. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, et al.— Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis : the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*, 2008, **59**, 302-310.

25. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J.— Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1996, **55**, 94-98.
26. Spector TD, Hochberg MC.— The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis : an overview of the analytical epidemiological studies using meta-analysis. *Br J Rheumatol*, 1989, **28**, 18-23.
27. Van Zeben D, Hazes JM, Vandenbroucke JP, et al.— Diminished incidence of severe rheumatoid arthritis associated with oral contraceptive use. *Arthritis Rheum*, 1990, **33**, 1462-1465.
28. Camacho EM, Lunt M, Farragher TM, et al.— The relationship between oral contraceptive use and functional outcome in women with recent-onset inflammatory polyarthritis. Result from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheum*, 2011, **63**, 2183-2191.
29. Jorgensen KT, Pedersen BV, Jacobsen S, et al.— National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark : a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia ? *Ann Rheum Dis*, 2010, **69**, 358-363.
30. Camacho EM, Harrison M, Farragher TM, et al.— Parity, time since last live birth and long-term functional outcome : a study of women participating in the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**, 642-645.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.— The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988, **31**, 315-324.
32. Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D.— Oral contraceptives and rheumatoid arthritis : results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum*, 1997, **26**, 817-823.
33. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al.— Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts : development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995, **38**, 44-48.
34. Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, et al.— The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine*, 2007, **74**, 440-445.
35. Salliot C, Bombardier C, Saraux A, et al.— Hormonal replacement therapy may reduce the risk of RA in women who carry HLA-DRB1*01 and/or *4 alleles by protecting against the production of anti-CCP : results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*, 2010, **69**, 1683-1686.
36. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J.— Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol*, 1986, **13**, 899-902.
37. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al.— Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*, 1993, **32**, 903-907.
38. Svendsen AJ, Holm NV, Kyvik K, et al.— Relative importance of genetic effects in rheumatoid arthritis: historical cohort study of Danish nationwide twin population. *Br Med J*, 2002, **324**, 264-266.
39. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D.— Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*, 1987, **35**, 457-464.
40. Heliovaara M, Aho K, Aromaa A, et al.— Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1993, **20**, 1830-1835.
41. Silman AL, Newman J, MacGregor AJ.— Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1996, **39**, 732-735.
42. Stolt P, Bengtsson, Nordmark B, et al.— Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*, 2003, **62**, 835-841.
43. Padyukov L, Silva C, Stolt P, et al.— A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, **50**, 3085-3092.
44. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al.— A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 38-46.
45. Makrygiannakis D, Hermansson, M, Ulfgren A-K, et al.— Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 1488-1492.
46. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al.— Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2007, **46**, 70-75.
47. Van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, et al.— The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 425-432.
48. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, et al.— Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis : a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 1446-1453.
49. Michou L, Teixeira VH, Pierlot C, et al.— Associations between genetic factors, tobacco smoking and autoantibodies in familial and sporadic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 466-470.
50. Lee HS, Irigoyen P, Kern M, et al.— Interactions between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide : a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*, 2007, **56**, 1745-1753.
51. Costenbader KH, Chang SC, De Vivo I, et al.— Genetic polymorphisms in *PTPN22*, *PADI-4*, and *CTLA-4* and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res Ther*, 2008, **10**, R52.
52. Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO, et al.— Cigarette smoking, disease severity, and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008, **67**, 1529-1534.
53. Baka Z, Buzas E, Nagy G.— Rheumatoid arthritis and smoking : putting the pieces together. *Arthritis Res Ther*, 2009, **11**, 238.
54. Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA.— Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. *Science*, 1988, **241**, 1498-1501.
55. Myasoedova E, Crowson CS, Kermers HM, et al.— Is the incidence of rheumatoid arthritis rising ? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*, 2010, **62**, 1576-1582.

56. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR.— Periodontitis and rheumatoid arthritis : a review. *J Periodontol*, 2005, **11** (suppl), 2066-2074.
57. Routsias JG, Goules JD, Goules A, et al.— Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2011, **50**, 1189-1193.
58. Persson GR.— Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiology*, 2012, **11**, 829.
59. Scher JU, Abramson SB.— The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nature Rev Rheumatol*, 2011, **7**, 569-578.
60. Anonymous.— An evaluation of the effect of dental focal infection on health. *JADA*, 1952, **42**, 609-697.
61. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y.— Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment : fibroblast biology. *J Periodontol*, 2003, **74**, 103-110.
62. Okada Y, Meguro M, Ohyama H, et al.— Human leukocyte histocompatibility antigen class-II-induced cytokines from human gingival fibroblasts promote proliferation of human umbilical vein endothelial cells : potential association with enhanced angiogenesis in chronic periodontal inflammation. *J Periodontal Res*, 2009, **44**, 103-109.
63. El-Gabalawy H.— The preclinical stages of RA : lessons from human studies and animal models. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009, **23**, 49-58.
64. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, et al.— Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *MedGenMed*, 2005, **7**, 2.
65. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ.— Periodontitis in RA – the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, **6**, 727-730.
66. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al.— Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*, 2010, **233**, 34-54.
67. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, et al.— Antibody response to Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol*, 2009, **9**, 38-42.
68. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, et al.— Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*, 2000, **71**, 1699-1707.
69. Nepom GT, Nepom BS.— Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leukocyte antigen genotyping. *Rheum Dis Clin North Am*, 1992, **18**, 785-792.
70. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, et al.— A «case control» study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol*, 1999, **26**, 77-84.
71. Quin J, Li R, Raes J, et al.— A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, **464**, 59-65.
72. Round JL, Lee SL, Li J, et al.— The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*, 2011, **332**, 974-977.
73. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al.— Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*, 2011, **331**, 337-341.
74. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al.— Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 2009, **139**, 485-498.
75. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al.— Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sc USA*, 2007, **104**, 13780-13785.
76. Xavier RJ, Podolsky DK.— Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, **448**, 427-434.
77. Elinav E, Strowig T, Kau AL, et al.— NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 2011, **145**, 745-757.
78. Kohashi O, Kuwata J, Umehara K, et al.— Susceptibility to adjuvant-induced arthritis among germfree, specific-pathogen-free, and conventional rats. *Infect Immun*, 1979, **26**, 791-794.
79. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LAB, Koenders MI, et al.— Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis. *J Clin Invest*, 2008, **118**, 205-216.
80. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, et al.— Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper cells. *Immunity*, 2010, **32**, 815-827.
81. Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, et al.— Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48 weeks, double-blind, placebo-controlled trial. MIRA trial group. *Ann Intern Med*, 1995, **122**, 81-89.
82. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, et al.— Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis. Doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 621-627.
83. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN.— Modifiable risk factors for RA : prevention better than cure ? *Rheumatology*, 2012, **51**, 499-512.
84. Chibnik LB, Keenan BT, Cui J, et al.— Genetic risk score predicting risk of rheumatoid arthritis phenotypes and age of symptom onset. *Plos One*, 2011, **6**, e24380.
85. Ballestar E.— Epigenetic alterations in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, **7**, 263-271.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Malaise, Service de Rhumatologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : Michel.Malaise@ulg.ac.be