



LES AUTO-ANTICORPS DANS LA SCLÉRODERMIE

Jean-Luc Senécal, MD, FRCPC, MCRA

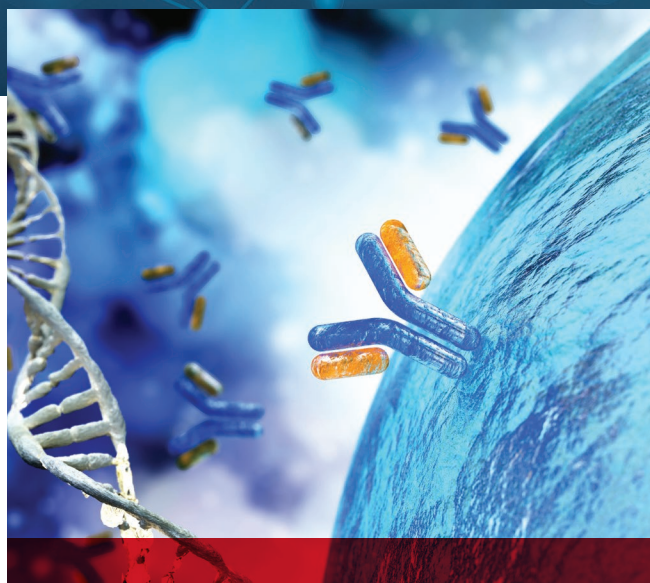
Titulaire de la Chaire de recherche en sclérodermie
de l'Université de Montréal

Directeur du Laboratoire de recherche en auto-immunité
Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université
de Montréal (CHUM)

Service de rhumatologie du CHUM
Montréal, QC, Canada



La sclérodermie (Scl), aussi nommée sclérose systémique, demeure à ce jour une maladie de cause inconnue. Cependant la recherche a considérablement avancé au sujet des mécanismes impliqués dans les lésions causées par la maladie, que ce soit au niveau de la peau ou des organes internes. L'étude des mécanismes d'une maladie porte le nom de « pathophysiologie ». Les mécanismes qui contribuent à la pathophysiologie sont désignés comme « pathogènes ».



QUATRE GRANDS MÉCANISMES DE LA SCLÉRODERMIE

Quatre grands mécanismes pathogènes sont reconnus dans la pathophysiologie de la Scl.

- 1 Il y a d'abord un dérèglement du système immunitaire qui fait que celui-ci s'attaque à la personne. C'est ce qui explique que la Scl soit reconnue comme une maladie « auto-immune ».
- 2 Il y a aussi une atteinte dite microvasculaire, c'est-à-dire qu'elle vise les petits vaisseaux sanguins. Le phénomène de Raynaud (changement de couleur des doigts au froid) présent chez presque toutes les personnes atteintes de Scl, et qui en est si souvent à la fois le premier symptôme et le premier signe, est la manifestation typique de cette atteinte vasculaire.
- 3 Il y a aussi de l'inflammation. Bien que celle-ci soit souvent sous-estimée dans la Scl, la recherche a démontré son importance critique, au point que « sans inflammation, il n'y a pas de fibrose ».
- 4 Enfin, la fibrose (ou sclérose, qui donne son nom à la Scl) est le résultat ultime des mécanismes intriqués précédents, tant au niveau de la peau que des organes internes.

LES AUTO-ANTICORPS DANS LA SCLÉRODERMIE

On le voit, la pathophysiologie de la Scl est compliquée. Ces mécanismes pathogènes sont l'objet de recherches intensives dans le but de comprendre leurs interrelations, et de trouver des « points faibles » dans les cascades pathophysiologiques qui pourront devenir de nouvelles cibles thérapeutiques. Dans le présent article, l'accent est mis sur le dérèglement du système immunitaire et précisément sur les anticorps particuliers qu'on retrouve typiquement dans le sang des personnes atteintes de Scl. Les autres aspects importants et complexes de l'atteinte du système immunitaire dans la Scl (telles que l'immunité cellulaire, l'immunité innée et la signalisation) ne seront pas discutés ici.

LE DÉRÈGLEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DANS LA SCLÉRODERMIE

L'une des fonctions principales du système immunitaire est de *protéger* chaque personne contre les infections. En temps normal, le système immunitaire accomplit extraordinairement bien cette tâche malgré le fait que chaque jour chaque personne soit exposée à d'innombrables microbes potentiellement dangereux tant au niveau du corps humain même que dans son environnement.

Mais il peut arriver que le système immunitaire se dérègle et produise des anticorps qui, au lieu de protéger, vont *attaquer* la personne. C'est ce qui survient dans plusieurs maladies auto-immunes, et les anticorps ainsi produits sont nommés « auto-anticorps ».

La Scl est en effet caractérisée par des auto-anticorps hautement spécifiques dans le sang des personnes atteintes. Par « spécifiques », on entend que ces auto-anticorps ne s'observent pas dans d'autres maladies.

LES AUTO-ANTICORPS CONTRIBUENT AU DIAGNOSTIC DE LA SCLÉRODERMIE

Les auto-anticorps principaux, dits « classiques », sont au nombre de quatre et se nomment :

- ▶ anti-centromères
- ▶ anti-topoisomérase I
- ▶ anti-RNA polymérase III
- ▶ anti-Th/To



Ces auto-anticorps, leurs synonymes et les molécules contre lesquelles ils sont dirigés (antigènes) sont énumérés dans le **Tableau 1**. En général, les auto-anticorps de la Scl sont mutuellement exclusifs : chez une personne donnée, un seul des quatre auto-anticorps va être présent. Plusieurs autres auto-anticorps moins fréquents ont été décrits ces dernières années et sont aussi associés à la Scl mais, compte tenu de leur rareté et que leur signification est en train d'être mieux définie, ils ne sont pas élaborés ici.

En fait, les quatre auto-anticorps classiques sont tellement spécifiques de la Scl qu'il existe maintenant des tests de laboratoire pour les dépister. Chez la personne qui présente certains signes de la Scl, comme par exemple le phénomène de Raynaud et l'épaississement de la peau, la présence dans le sang d'un titre élevé (quantité importante) de l'un ou l'autre de ces auto-anticorps contribue à appuyer le diagnostic de la maladie.

Après un questionnaire et un examen physique détaillés, la recherche de ces auto-anticorps par une prise de sang est donc demandée par le rhumatologue ou d'autres médecins spécialistes lorsqu'ils soupçonnent le diagnostic de Scl. Le bilan diagnostique est habituellement complété par une capillaroscopie (examen au microscope des petits vaisseaux sanguins au pourtour des ongles) et aussi par des tests visant à évaluer les organes internes, tels que le scanner des poumons et les épreuves de fonctions respiratoires pour rechercher la fibrose pulmonaire.

À noter que la seule présence dans le sang d'un des quatre auto-anticorps n'établit pas de manière définitive le diagnostic de Scl : il faut qu'il y ait d'autres manifestations cliniques à l'appui de ce diagnostic.

LES AUTO-ANTICORPS DANS LA SCLÉRODERMIE

TABLEAU 1

LES AUTO-ANTICORPS CLASSIQUES DE LA SCLÉRODERMIE

NOM DE L'AUTO-ANTICORPS	SYNONYME	ANTIGÈNE CIBLÉ	SCLÉRODERMIE ASSOCIÉE	PHÉNOTYPES ASSOCIÉS
Anti-centromères	Anti-CENP-B	Protéine centromérique B (CENP-B)	limitée	- ulcères digitaux - hypertension pulmonaire - cirrhose biliaire primitive - risque diminué de crise rénale et de fibrose pulmonaire
Anti-topoisomérase I	Anti-topo I Anti-Scl70	Topoisomérase I de l'ADN	limitée, diffuse	- fibrose pulmonaire - atteinte cardiaque - mortalité plus élevée
Anti-RNA polymérase III	Anti-RNAPol III	Polymérases de l'ARN	diffuse	- crise rénale - cancer
Anti-Th/To		Complexe macromoléculaire Th/To	limitée	- hypertension pulmonaire - fibrose pulmonaire

CHAQUE AUTO-ANTICORPS EST ASSOCIÉ À DES MANIFESTATIONS CLINIQUES PARTICULIÈRES

Une caractéristique frappante des quatre auto-anticorps est que chacun d'entre eux est associé à des manifestations cliniques particulières, appelées «phénotypes», comme on peut le voir dans le **Tableau 1**.

Par exemple, les auto-anticorps anti-centromères sont associés à la forme cutanée limitée de Scl, dans laquelle l'épaississement de la peau est typiquement limité aux doigts et aux avant-bras et l'espérance de vie est plus longue. Les malades porteurs de ces auto-anticorps semblent moins à risque de certaines manifestations potentiellement graves de la Scl, telles que la crise rénale (arrêt soudain de la fonction des reins avec poussée de haute pression artérielle qui peut entraîner le décès) ou la fibrose des poumons (fibrose pulmonaire).

Par contre, les auto-anticorps anti-centromères sont associés à la survenue éventuelle (souvent après une longue évolution) d'une augmentation de la pression dans les artères des poumons (hypertension pulmonaire) qui peut mettre la vie en danger.

Dans la population sclérodermique du Québec d'origine canadienne-française, les auto-anticorps anti-centromères sont fréquents. En effet, dans notre étude de la Scl au Canada français, portant sur 309 personnes atteintes, plus de 40 % des malades étaient porteurs d'anti-centromères⁽¹⁾.

En comparaison, les auto-anticorps anti-topoisomérase I sont moins fréquents, survenant chez environ 15 % de notre population avec Scl. Cependant, leur dépistage est important parce qu'ils sont associés à un risque plus élevé d'atteinte interne par fibrose pulmonaire potentiellement grave et aussi d'atteinte du cœur (myocarde).

Dans une étude comparant l'espérance de vie chez nos malades séparés selon les quatre auto-anticorps, la survie dix années après la diagnostic était moins bonne chez les malades avec des auto-anticorps anti-topoisomérase I (taux de survie 67 %) ou anti-RNA polymérase III (85 %), et meilleure chez ceux avec des auto-anticorps anti-centromères (90 %) ou anti-Th/To (100 %).

On le voit, la recherche des auto-anticorps de la Scl est non seulement utile au diagnostic de la Scl, mais elle fournit de l'information clinique importante pour pouvoir prédire le phénotype associé et l'évolution potentielle de la maladie. Le médecin peut ainsi ajuster individuellement le suivi et l'intensité des traitements en fonction des risques identifiés selon l'auto-anticorps présent.

LES AUTO-ANTICORPS DANS LA SCLÉRODERMIE

PRÉSENCE DES AUTO-ANTICORPS DÈS LE DÉBUT DE LA SCLÉRODERMIE – LA PRÉSCLÉRODERMIE

Une autre caractéristique des quatre auto-anticorps est qu'ils sont présents dans le sang tôt dans la Scl, dès l'apparition des premiers signes de la maladie. Ce concept découlait d'un petit nombre d'observations faites au XX^e siècle de personnes atteintes seulement de phénomène de Raynaud et porteuses d'auto-anticorps anti-centromères ou anti-topoisomérase I et qui avaient développé par la suite une Scl. Mais ce concept n'avait jamais été validé chez un grand nombre de sujets avec un long suivi. Notre équipe de recherche a donc entrepris une étude prospective d'une durée de 20 années dans laquelle 586 personnes adultes atteintes de phénomène de Raynaud isolé (sans aucune autre manifestation de Scl ou d'autre maladie auto-immune) ont participé pour savoir lesquelles développeraient la Scl avec le temps⁽²⁾. Ces personnes ont toutes eu au départ une capillaroscopie et aussi une prise de sang pour rechercher les quatre auto-anticorps de la Scl.

Bien entendu, compte tenu que le phénomène de Raynaud isolé est fréquent dans la population adulte féminine au Québec, la plupart de ces personnes n'ont pas développé la Scl! Cependant, 74 personnes, soit 12,6 % des 586 participant-e-s, ont développé la Scl au suivi.

Au suivi, 80 % des personnes qui avaient au départ, dès leur toute première prise de sang un des quatre auto-anticorps de la Scl de même qu'une capillaroscopie anormale, ont développé la Scl⁽²⁾. Ces personnes étaient 60 fois plus à risque de développer la Scl que celles dont les tests étaient négatifs. L'intervalle nécessaire pour développer la Scl allait de quelques mois à quelques années.

Cette étude a donc permis d'identifier des facteurs prédictifs d'un risque élevé de progression vers une Scl chez les personnes atteintes de phénomène de Raynaud isolé⁽²⁾. De plus l'étude a démontré l'existence d'une phase précoce de la Scl, maintenant désignée sous le nom de *présclérodémie*, durant laquelle la maladie semble en incubation tout en ne pouvant pas être diagnostiquée formellement par les médecins.

Ce concept nouveau ouvre la porte à des projets de recherche visant à mieux comprendre la pathophysiologie de cette période d'incubation et les mécanismes conduisant à la progression vers une Scl définitive, avec l'espoir d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques préventives.

EST-CE QUE LES AUTO-ANTICORPS CONTRIBUENT AUX LÉSIONS DE LA SCLÉRODERMIE?

Nous l'avons vu, la présence d'auto-anticorps hautement spécifiques est une preuve probante de l'implication du système immunitaire dans la Scl. Qui plus est, chaque auto-anticorps est associé à un phénotype particulier de la Scl (**Tableau 1**). Enfin, les auto-anticorps de la Scl sont présents aussi loin qu'il soit possible de remonter dans le temps, vraisemblablement dès l'apparition du phénomène de Raynaud⁽²⁾.

Ces données soulèvent forcément une question: Y a-t-il des preuves que ces auto-anticorps contribuent eux-mêmes à la pathophysiologie des lésions de la Scl? En d'autres termes, les auto-anticorps de la Scl sont-ils pathogènes?

En 2019, notre équipe de recherche a été approchée par les éditeurs du *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, la seule revue médicale dédiée à la recherche scientifique en Scl. Les docteurs M. Matucci-Cerinic (Université de Florence) et M. Kuwana (Nippon Medical School, Tokyo) nous ont demandé de préparer un article visant justement à répondre à cette épineuse question. La question n'est pas théorique: si des données probantes démontraient un rôle pathogène des auto-anticorps de la Scl, ne serait-il pas d'un grand intérêt de développer de nouveaux traitements ciblant ces auto-anticorps afin de bloquer leurs effets délétères?

Notre équipe du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, composée de Sabrina Hoa, MD, Roger Yang, MD, Martial Koenig, MD, et du soussigné, s'est donc mise au travail pour réviser toutes les données accumulées depuis quarante années. Le résultat fut un article de 27 pages, comportant 182 références, et publié en 2020⁽³⁾. En voici les deux conclusions principales.

La première conclusion est que pour affirmer le rôle pathogène d'un auto-anticorps dans la Scl (ou dans toute maladie auto-immune systémique), il faut d'abord identifier des critères scientifiques rigoureux de pathogénicité. Nous avons donc proposé sept critères rigoureux, qui idéalement doivent être présents pour affirmer hors de tout doute qu'un auto-anticorps est pathogène. Ces critères sont présentés dans le **Tableau 2**.

LES AUTO-ANTICORPS DANS LA SCLÉRODERMIE

TABLEAU 2

Critères de pathogénicité définissant les auto-anticorps pathogènes dans la sclérodémie et autres maladies auto-immunes systémiques

CRITÈRES CLINIQUES DE PATHOGÉNICITÉ	
CRITÈRE 1	L'auto-anticorps doit être spécifique de la maladie. Un rôle pathogénique encore plus fort est suggéré quand l'auto-anticorps est associé à un phénotype spécifique, c.-à-d. l'auto-anticorps est associé à des atteintes cliniques et/ou biologiques spécifiques.
CRITÈRE 2	L'auto-anticorps est présent dans le sang avant le début des manifestations cliniques de la maladie.
CRITÈRE 3	Les niveaux sanguins de l'auto-anticorps doivent, en général, être en corrélation avec l'activité/gravité de la maladie.
CRITÈRE 4	L'élimination de l'auto-anticorps, ou le blocage de ses effets fonctionnels, doit améliorer la maladie (par exemple, par immunosuppression, agent biologique, immunothérapie ou autre).
CRITÈRES EXPÉRIMENTAUX DE PATHOGÉNICITÉ	
CRITÈRE 5	L'auto-anticorps doit être capable de causer au niveau expérimental les lésions attribuées à la maladie (par exemple, dans des cellules vivantes ou dans un modèle animal).
CRITÈRE 6	Une immunisation conduisant à la production d'auto-anticorps semblables doit conduire à une maladie similaire.
CRITÈRE 7	L'auto-anticorps doit être retrouvé avec un antigène plausible au site de dommage tissulaire.

COMME ON LE VOIT, LA BARRE SCIENTIFIQUE EST HAUTE!

En un deuxième temps, l'équipe a passé au crible tous les articles publiés au sujet d'un rôle pathogène des auto-anticorps dans la Scl et, pour chacun des sept critères, les a catalogués selon l'échelle suivante :

- Absence de preuve ;
- ? Données contradictoires, non concluantes ;
- + Preuves faibles ;
- ++ Quelques preuves ;
- +++ Preuves fortes et définitives.

Enfin, à l'aide de ces évaluations, un verdict a été rendu à savoir si le rôle pathogène des auto-anticorps était certain, probable, possible ou si les données étaient insuffisantes. Le **Tableau 3** montre les résultats.

Parmi les quatre auto-anticorps classiques de la Scl, seuls les auto-anticorps anti-centromères et anti-topoisomérase I ont fait l'objet d'études poussées au niveau de leur rôle pathogène. La deuxième conclusion a été que, pour ces deux auto-anticorps, il y a certaines preuves de pathogénicité et que leur rôle pathogène est donc possible⁽³⁾. Comme on le voit dans le **Tableau 3**, les données à l'appui d'un rôle pathogène sont les plus fortes pour les anti-topoisomérase I.

Il faut donc continuer les travaux de recherche pour mieux comprendre encore comment ces auto-anticorps contribuent aux lésions de la Scl.

LES AUTO-ANTICORPS DANS LA SCLÉRODERMIE

TABLEAU 3

**Données scientifiques à l'appui d'un rôle pathogène
pour les auto-anticorps de la sclérodémie**

Auto-anticorps classiques	Force des données scientifiques selon les sept critères de pathogénicité*							Rôle pathogène**
	1	2	3	4	5	6	7	
ANTI-TOPOISOMÉRASE I	+++	+++	+++	++	++	++	—	Possible
ANTI-CENP-B (ANTI-CENTROMÈRES)	+++	+++	++	—	++	—	—	Possible
Légende								
* Critères tels qu'énoncés au Tableau 2. Échelle: —, absence de preuve; ?, données contradictoires, non concluantes; +, Preuves faibles; ++, Quelques preuves; +++, Preuves fortes et définitives;								
** Classement: certain, probable, possible, données insuffisantes.								

CONCLUSION

Comme nous l'avons vu, les quatre auto-anticorps classiques de la Scl sont essentiels au diagnostic de la maladie et sont utiles pour en prédire les manifestations, l'évolution et l'espérance de vie associées. La haute spécificité de ces auto-anticorps pour la Scl, leur association avec un phénotype particulier et leur présence dès le début de la maladie suggèrent qu'ils ont un rôle pathogène, dont la démonstration selon des critères scientifiques rigoureux est bien amorcée et est à compléter.

Qui plus est, l'association remarquable de ces auto-anticorps avec la Scl suggère qu'ils ont un lien direct et étroit avec la cause même de la maladie, dont l'identité demeure mystérieuse à ce jour.



REMERCIEMENTS

*L'auteur remercie Martial Koenig, MD
et Sabrina Hoa, MD pour la révision du texte.*

*Un grand merci à Sclérodémie Québec pour son soutien
indéfectible à la Chaire de recherche depuis 2003.*

RÉFÉRENCES :

1. Scussell-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich É, Goulet JR, Raymond JR, Senécal JL. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (2002)* 81: 154-167. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005.
2. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, Goulet JR, Rich É, Grodzicky T, Raymond Y, Senécal JL. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. A 20-year prospective study of 586 patients with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum (2008)* 58: 3902-3912. doi: 10.1002/art.24038.
3. Senécal JL, Hoa S, Yang R, Koenig M. Pathogenic roles of autoantibodies in systemic sclerosis: current understandings in pathogenesis. *J Scleroderma Relat Disord (2020)* 5:103-129. doi: org/10.1177/2397198319870667.

MARS 2023