

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn: une origine et une thérapie commune ?

Tissafi Idrissi, Lamiaa

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn: une origine et une thérapie commune ?

Auteur : Lamiaa TISSAFI IDRISSE
Promoteur: Bernard MASEREEL
Année académique 2021-2022
Master en Sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussignée Lamiaa TISSAFI IDRISSEI déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

« La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn : une origine et une thérapie commune ? »

Je suis consciente que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Namur, le 07/02/2022

Signature de l'Etudiant,

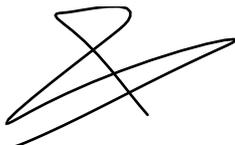


Table des matières

Remerciements	4
1. Liste des abréviations	5
2. Introduction	6
2.1. Polyarthrite Rhumatoïde	6
2.1.1. Généralités.....	6
2.1.1. Facteurs de risques	7
2.1.2. Mécanismes physiopathologiques.....	10
2.2. Maladie de Crohn	11
2.2.1. Généralités.....	11
2.2.2. Facteurs de risques	13
2.2.3. Mécanismes physiopathologiques.....	14
3. La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn: Une origine commune?	15
3.1. Les gènes « Protein Tyrosine Phosphatase de type 2 (PTPN2) et 22 (PTPN22) »...	16
3.2. Le rôle de PTPN2 dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.....	17
3.3. Rôle de PTPN22 dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde	21
3.4. Les variations génétiques de PTPN2 et PTPN22	23
4. Résultats: Étude de Sharp et al. au centre de santé de Floride centrale (2018)	24
4.1. Matériels et méthodes.....	24
4.2. Résultats:	26
4.3. Discussion	28
4.4. Conclusion.....	30
5. La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn: un objectif thérapeutique commun?	30
5.1. La spermidine :.....	31
5.2. Effet de la spermidine sur l'expression des gènes PTPN2/22.....	32
6. Discussion:.....	35
7. Conclusion.....	37
8. Méthodologie.....	38
9. Références	39

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant la réalisation de ce mémoire:

Mon promoteur, Monsieur Bernard Masereel, pour sa supervision et ses conseils avisés.

Madame Stéphanie Mercier, ma maitre de stage, pour sa bienveillance et ses encouragements.

Mes camarades, Marine Gaudion et Reda Jouibli, pour leur relecture, leurs corrections et leur attention bienveillante dans ce travail.

Mes parents, pour le soutien et les encouragements qu'ils m'ont apportés durant tout mon parcours universitaire.

Je remercie aussi le comité d'évaluation pour le temps passé à la lecture de ce mémoire

1. Liste des abréviations

ACPA	anticorps anti-protéines citrullinées
BCR/ TCR	B/T cell receptor
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
DAI	disease activity index
DMARDS	disease-modifying antirheumatic drugs
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Assay
FoxP3	Forkhead Box P3
FR	Facteur rhumatoïde
GALT	Gut-associated lymphoid tissue
GWAS	Genome Wide Association Study
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
INF	interferon
JAK	Janus Kinase
LYP	Lymphoid-specific Phosphatase
MAP	<i>Mycobacterium avium</i> subspecies <i>paratuberculosis</i>
MC	Maladie de Crohn
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NF-κB	facteur nucléaire-κB
NOD	Nucleotid Oligomerization Domain
PCR	Polymerase Chain Reaction
PHA	Phytohémagglutinine
PR	polyarthrite rhumatoïde
PTPN2/22	Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor Type 2/22
RS	Reference SNP
RT-PCR	Reverse Transcriptase PCR
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
SNP	single nucleotid polymorphism
TC-PTP	T-cell Protein Tyrosine Phosphatase
Th1/17	T helper1/17
Tregs	T regulators
WT	Wild type

2. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn sont des maladies chroniques, évolutives et invalidantes. Elles résultent de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux provoquant une réponse immunitaire anormale (Shaw, Qasem, et Naser 2021)

De par la nature des symptômes, le traitement, la douleur, la fatigue et les manifestations en poussées, les similitudes entre maladies chroniques de l'intestin et rhumatismes inflammatoires sont nombreuses et ont un impact profond sur la vie des patients. Il est donc essentiel d'étudier le rôle génétique chez les patients atteints (« Polyarthrite & maladie de Crohn : pourquoi un salon commun ? » 2017).

Du fait d'une prédisposition génétique partagée, une inflammation chronique et l'utilisation de traitements similaires, de nombreuses études ont tenté de déterminer si la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn partagent un élément déclencheur commun ou une éventuelle causalité commune (Sharp, Beg, et Naser 2018).

2.1.Polyarthrite Rhumatoïde

2.1.1. Généralités

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est maladie auto-immune chronique multifactorielle caractérisée par une atteinte articulaire souvent bilatérale évoluant par poussées vers la déformation et vers des lésions articulaires irréversibles souvent au niveau des poignets, les métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales, les genoux et les articulations des pieds (**Fig.1**) (« Polyarthrite rhumatoïde · Inserm, La science pour la santé » s. d.).



Figure 1: Déformation des mains et atteinte du pied (« Polyarthrite rhumatoïde: traiter vite est essentiel » 2014)

L'arthrite rhumatoïde affecte presque 1% de la population mondiale, les femmes étant plus susceptibles d'être atteintes que les hommes. L'apparition de la maladie peut se produire à tout âge, le plus souvent entre 35 et 50 ans, mais elle peut également survenir pendant l'enfance ou chez le sujet âgé (Smolen et al. 2018).

Il s'agit d'un rhumatisme impliquant des facteurs immunologiques, sur un terrain génétique propice (Firestein et McInnes 2017).

Bien que la PR implique des réactions auto-immunes, les causes exactes de ce dysfonctionnement immunitaire sont inconnues (Guo et al. 2018).

Toutefois, la susceptibilité à l'arthrite rhumatoïde est fortement associée à certains facteurs génétiques et environnementaux (**Fig.2**). Il est proposé que la susceptibilité elle-même soit codée génétiquement, mais que l'apparition des symptômes et du dommage structural qui leur est associé, serait plutôt déclenchés par des facteurs épigénétiques, post-traductionnels ou environnementaux. De même une infection virale ou bactérienne (*Mycobacterium Avium* subspecies *Paratuberculosis* (MAP) par exemple) semble contribuer au déclenchement d'une inflammation chronique de la membrane synoviale (Naser et al. 2014).

Aujourd'hui, il n'existe aucun traitement capable de guérir la polyarthrite rhumatoïde. La prise en charge vise seulement à ralentir la progression de la maladie et à soulager la douleur (Bullock et al. 2019).

2.1.1. Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risque sont connus pour être impliqués dans le développement de la PR, notamment la génétique, le sexe féminin et les facteurs environnementaux.

En général, les femmes sont deux à trois fois plus susceptibles de développer une PR que les hommes (Smolen et al. 2018).

Parmi les facteurs de risque environnementaux, le tabagisme (**Fig.2**), l'exposition à la silice, les agents infectieux, la carence en vitamine D, l'obésité et les modifications du microbiote(**Fig.2**) semblent avoir un effet important sur l'état inflammatoire des patients soit en causant un stress oxydatif soit en favorisant la production d'auto-anticorps dirigés contre les peptides cycliques citrullinés (PCC). La citrulline est un acide aminé produit naturellement dans le corps dans le

cadre du métabolisme de l'arginine. Cependant, dans les articulations de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), cette conversion peut survenir plus fréquemment. La citrulline est capable de modifier la structure de la protéine et peut ainsi déclencher une réponse immunitaire, entraînant la production d'auto-anticorps dirigés contre les protéines présentes au niveau des articulations (Romão et Fonseca 2021).

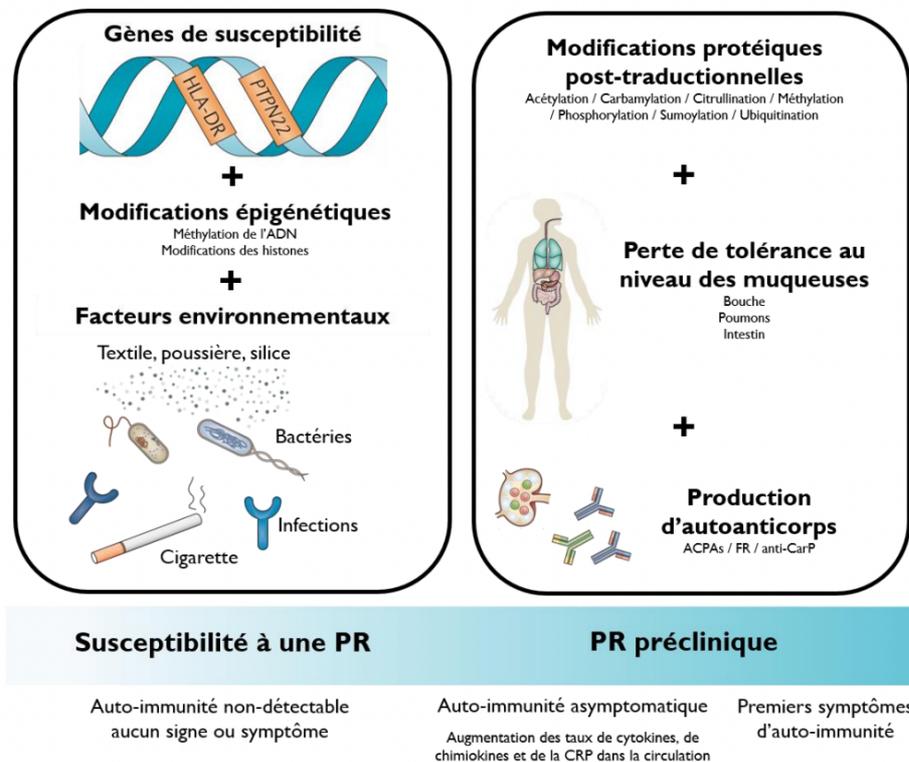


Figure 2: Facteurs de risque et développement de la PR (Smolen et al. 2018).

La fumée de cigarette induirait une production accrue de cytokines pro-inflammatoires par les fibroblastes synoviaux pouvant conduire à une manifestation plus importante de la PR. Les mécanismes par lesquels le tabagisme est associé à un risque de PR sont nombreux mais ne sont encore pas tous connus. Cependant la cigarette pourrait induire une inflammation pulmonaire locale entraînant la production accrue d'enzymes, peptidylarginines déiminases ou PaDs, impliquées dans la citrullination. Par conséquent, le taux de protéines citrullinées est plus important et pourrait participer à la rupture de tolérance (Fig.2) (Smolen et al. 2018).

La diversité du microbiote intestinal est diminuée chez les personnes atteintes de PR par rapport à la population générale (Smolen et al. 2018). Ces variations au niveau de la flore intestinale des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, comparativement à la population générale,

suggèrent que l'activation des lymphocytes Th17 dans la muqueuse intestinale pourrait mener à une réponse auto-immune (Smolen et al. 2018).

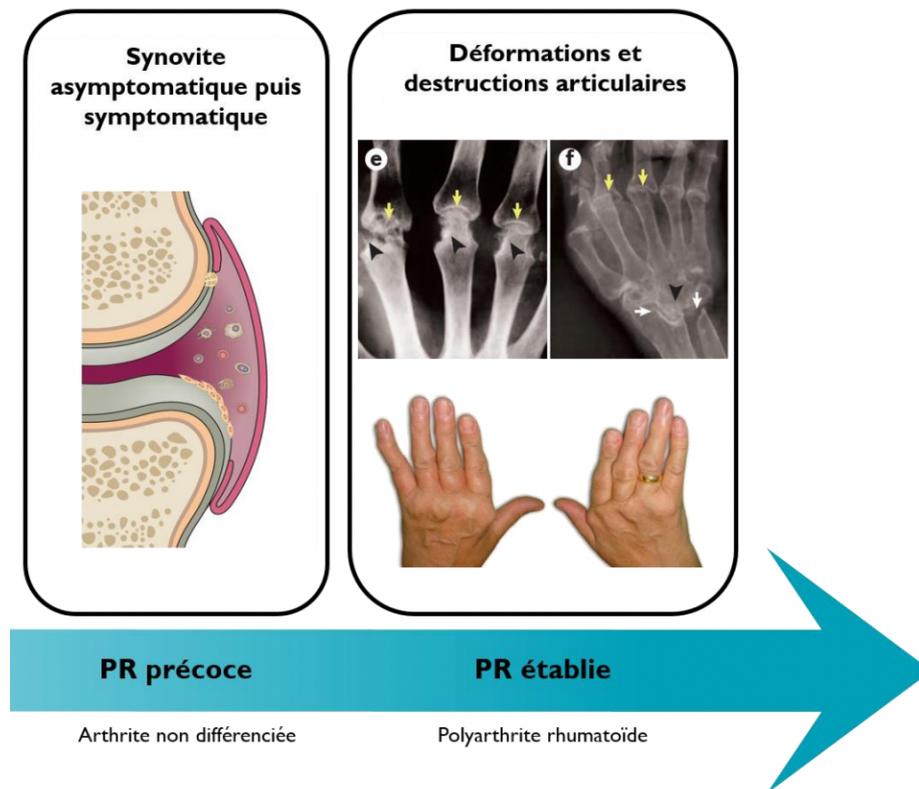


Figure 3: De la susceptibilité à la PR vers son établissement (Smolen et al.2018).

Chez un individu génétiquement prédisposé, les variations épigénétiques associées à l'exposition à des facteurs environnementaux peuvent entraîner des modifications mécanistiques au sein de l'organisme. Ces changements peuvent, par exemple, correspondre à des modifications post-traductionnelles. Ces dernières conduiront, à partir d'un certain seuil, à l'activation d'une réponse auto-immune. Cette transition entre susceptibilité à la PR et PR préclinique est marquée par une rupture de tolérance débutant au niveau des muqueuses (buccale, pulmonaire et/ou intestinale) puis, induisant une production d'auto-anticorps (ACPAs et/ou Facteur Rhumatoïde FR) dans la majorité des cas. S'en suit le déclenchement de réponses immunitaires innées et adaptatives. Ainsi, le passage d'une synovite asymptomatique à symptomatique dans la phase de PR précoce se traduit par l'infiltration progressive des cellules immunitaires à l'intérieur de la membrane synoviale et le développement d'une inflammation. Enfin, à un stade plus avancé de la PR, la pathologie s'aggrave et conduit à une accélération de

l'érosion osseuse ainsi qu'à une destruction du cartilage ce qui entraîne des déformations articulaires importantes (**Fig.3**) (Smolen et al. 2018).

2.1.2. Mécanismes physiopathologiques

La PR est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps à des taux plasmatiques élevés. Ces anticorps autoréactifs comprennent le facteur rhumatoïde (FR), les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) et les anticorps contre les peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) (**Fig.2**) (Song et Kang 2010).

Les mécanismes immunologiques de la PR font intervenir à la fois l'immunité innée (récepteurs toll like, cytokines, complément) et l'immunité acquise (cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes T et B) responsables d'une réaction inflammatoire intense touchant particulièrement la synoviale (**Figs.2 et 4**). L'inflammation de la membrane synoviale ou synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire (Yap et al. 2018).

Une articulation saine est composée de deux extrémités osseuses adjacentes recouvertes d'une couche de cartilage. L'espace entre les extrémités constitue la cavité articulaire qui est délimitée par la membrane synoviale des deux côtés et qui contient du liquide synovial. La membrane synoviale produit du liquide synovial et, de par sa structure poreuse, permet la diffusion des nutriments contenus dans le sérum vers le cartilage avasculaire (**Fig.4**) (Castro-Sánchez et Roda-Navarro 2017).

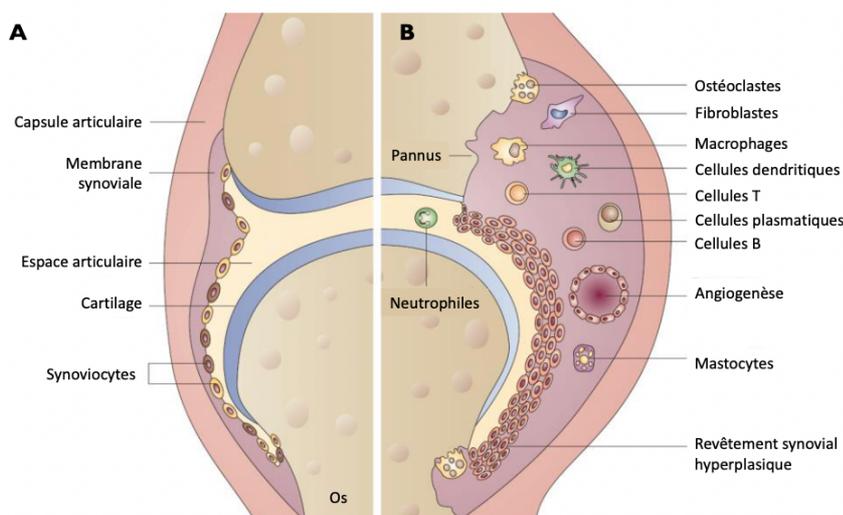


Figure 4: Comparaison d'une articulation saine vs une articulation dans le cas d'une PR (Castro-Sánchez et Roda-Navarro 2017)

La prédisposition génétique et les facteurs environnementaux conduisent au développement d'une réponse auto-immune qui, pour des raisons mal comprises, s'exacerbe dans la synoviale et provoque une synovite rhumatoïde (Takeuchi, Hirota, et Sakaguchi 2019).

L'infiltrat synovial comprend à la fois des cellules immunitaires innées et adaptatives. Celui-ci crée un microenvironnement où les fibroblastes acquièrent un phénotype invasif et inflammatoire, ce qui conduit à une hyperplasie de la muqueuse synoviale et à la destruction du cartilage (Castro-Sánchez et Roda-Navarro 2017).

Une surproduction de liquide synovial au niveau de l'articulation génère son gonflement et l'apparition de douleurs. Cela est dû à une multiplication anormale des cellules entraînant un épaississement de la membrane synoviale appelé pannus synovial. La persistance de l'inflammation a un impact sur tous les éléments de l'articulation, à savoir le cartilage, les os, les ligaments et les tendons (Pillon et Michiels 2013).

L'infiltration leucocytaire et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires favorisent l'apparition d'une inflammation chronique et la maturation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes impliqués dans l'érosion osseuse (**Fig.4**) (Jung et al. 2014).

L'inflammation initiée dans la synoviale peut évoluer en une inflammation systémique qui altère la fonction des tissus et organes distants tels que l'endothélium vasculaire, le tissu adipeux, le foie et les poumons (Pillon et Michiels 2013).

2.2. Maladie de Crohn

2.2.1 Généralités

La maladie de Crohn (MC) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une inflammation du tube digestif et associée à un épaississement de la paroi intestinale. Elle peut entraîner la formation d'ulcérations et de perforations de la muqueuse intestinale (« Maladie de Crohn - symptômes, causes, traitements et prévention » s. d.). L'ensemble du tube digestif, de l'œsophage au rectum, peut être affecté par ces lésions.

La MC évolue par poussées, se manifestant par des maux de ventre et des diarrhées qui peuvent persister plusieurs semaines. Sur le long terme, ces poussées peuvent entraîner chez les patients de la fatigue, de l'anémie, une dénutrition et une perte de poids (McDowell, Farooq, et Haseeb 2022).

La prise en charge des malades vise uniquement à soulager les poussées et à prévenir les rechutes. Celle-ci implique généralement plusieurs volets qui incluent des traitements non-pharmacologiques et pharmacologiques visant à maintenir une qualité de vie satisfaisante mais ne permettant pas une guérison complète (« Maladie de Crohn - symptômes, causes, traitements et prévention » s. d.).

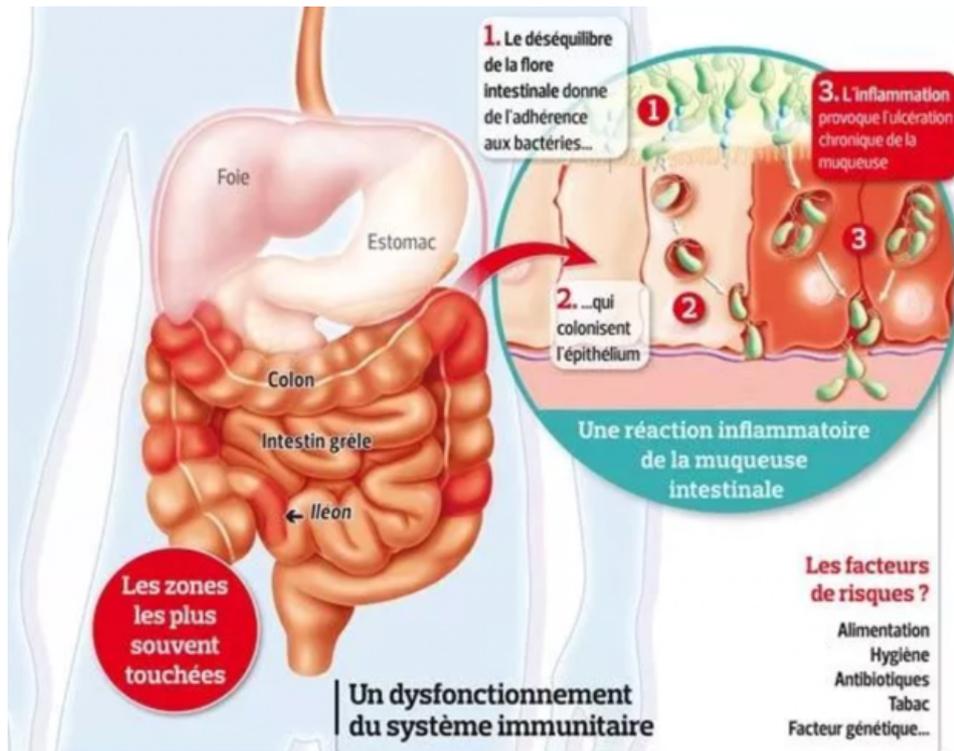


Figure 5: Facteurs impliqués dans le pathogène de la maladie de Crohn (Roda et al. 2020).

La susceptibilité à la MC est associée à un système immunitaire dérégulé, un microbiote altéré, une prédisposition génétique et à des facteurs environnementaux comme une infection au MAP. Toutefois, la cause de la maladie reste inconnue (Fig.5) (Roda et al. 2020).

2.2.1. Facteurs de risques

Les mécanismes expliquant la survenue de la MC sont encore mal compris mais, comme mentionné plus haut, font intervenir des facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux impliqués dans l'apparition des symptômes et des lésions tissulaires (**Fig.6**) (Ramos et Papadakis 2019).

Des gènes de prédisposition à la MC ont été mis en évidence. La mutation de ces gènes augmente le risque de survenue de la maladie (Ramos et Papadakis 2019). De même, un déséquilibre entre le système immunitaire et le microbiote intestinal semble être impliqué dans la pathogenèse de la MC. Le système immunitaire réagirait anormalement contre les bactéries commensales du tube digestif. Il s'ensuit une inflammation de la paroi intestinale (Wu et Wu 2012).

Une augmentation rapide du nombre de nouveaux cas de maladie de Crohn dans les pays en voie de développement a été constaté. Cela peut laisser croire que l'environnement joue également un rôle dans le déclenchement de la maladie (Ananthakrishnan 2013).

Parmi les facteurs environnementaux, le rôle du tabagisme dans la pathogenèse de la MC a été documenté. Le tabac augmente le risque et la sévérité des poussées et complique la prise en charge thérapeutique. Les chercheurs évoquent aussi l'implication du régime alimentaire mais son influence n'est pas tout à fait prouvée pour le moment (**Fig.5 et 6**) (Dam, Berg, et Farraye 2013).

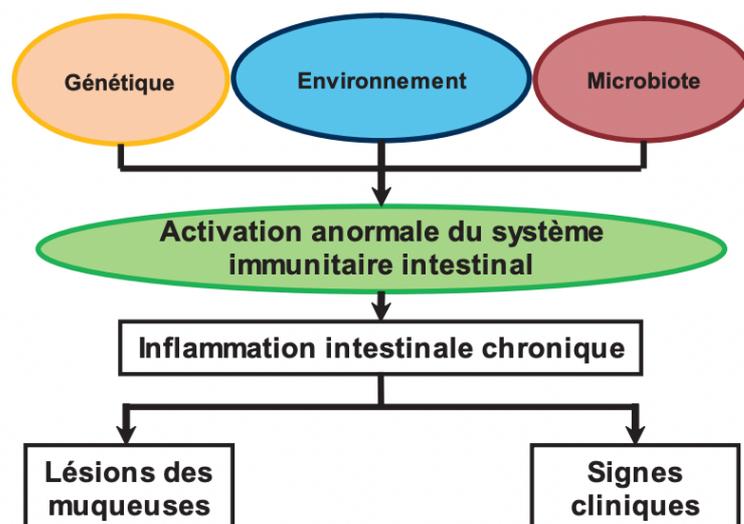


Figure 6: Représentation schématique de la physiopathologie de la MC (Kökten et al. 2016).

2.2.2. Mécanismes physiopathologiques

La muqueuse intestinale est en contact direct avec le microbiote intestinal et est le siège d'une défense immunitaire innée performante permettant de préserver son intégrité (Slack, Balmer, et Macpherson 2014).

En plus de systèmes de barrières limitant l'invasion bactérienne, il existe au sein du tube digestif des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés GALT (Gut-associated lymphoid tissue) (Takiishi, Fenero, et Câmara 2017).

Les GALT sont situés dans la *lamina propria* sous forme diffuse ou dans les plaques de Peyer sous forme de sites organisés. Leur fonction principale est de distinguer les antigènes commensaux (microbiote naturel, antigènes alimentaires), des antigènes pathogènes afin d'assurer une réponse immunitaire rapide et efficace (Silva-Sanchez et Randall 2020).

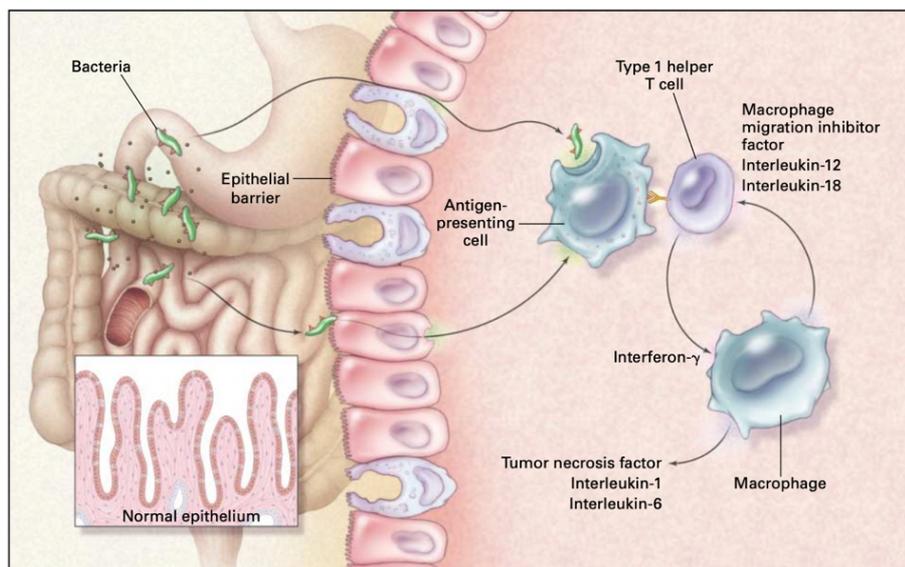


Figure 7: Physiopathologie de la maladie de Crohn (« *Inflammatory Bowel Disease* | *NEJM* » s. d.)

Le dérèglement de la composition du microbiote pourrait être favorisé par des facteurs environnementaux ou individuels intermittents (stress, alimentation, prise de médicaments...), favorisant la survenue de poussées et la mise en place d'une dysbiose intestinale, c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries dites protectrices (**Fig.8**) (Ostaff, Stange, et Wehkamp 2013). Par ailleurs, ces facteurs peuvent fragiliser les jonctions intercellulaires de l'épithélium, provoquant ainsi l'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale (Luissint, Parkos, et Nusrat 2016).

Par conséquent, les bactéries pathogènes pourraient entrer en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria (Chichlowski et Hale 2008). Cela entraînerait une activation excessive du système immunitaire se traduisant par une augmentation de cytokines pro-inflammatoires pouvant conduire à l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions chez les patients (Fig.7) (Belkaid et Hand 2014).

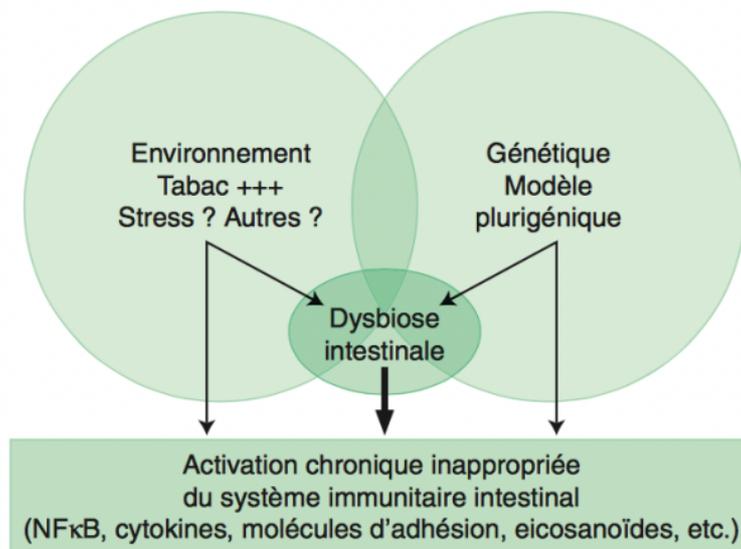


Figure 8: Représentation d'une dysbiose intestinale (Ostaff, Stange, et Wehkamp 2013).

3. La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn: Une origine commune?

La plupart des maladies inflammatoires, y compris la MC et la PR, sont classées comme des maladies auto-immunes en raison de l'implication de troubles génétiques en association avec des facteurs environnementaux (David, Ling, et Barton 2018).

Les prédispositions génétiques qui caractérisent ces maladies comprennent des mutations de type polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs). Comprendre l'effet de ces SNPs dans les gènes clés chez les patients souffrant de PR et de la MC est crucial pour comprendre l'étiologie et la pathogenèse de ces deux maladies mais également pour tenter de trouver un traitement efficace (Guo et al. 2018).

3.1. Les gènes « Protein Tyrosine Phosphatase de type 2 (PTPN2) et 22 (PTPN22) »

La MC et la PR partagent certains SNPs au niveau des gènes « Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor Type 2 and 22 » (PTPN2/22) (Fig.9). Les gènes PTPN2 et PTPN22 interviennent dans la modulation des réponses immunitaires et dans la signalisation intracellulaire (Shaw, Qasem, et Naser 2021).

Ces gènes codent, entre autres, pour des enzymes qui régulent négativement la signalisation du récepteur des lymphocytes T (TCR) et des lymphocytes B (BCR) en déphosphorylant et en inactivant les kinases et substrats associés (Stanford, Rapini, et Bottini 2012). Cela limite la réponse immunitaire à un antigène et bloque l'activation spontanée des lymphocytes. Pour cette raison, les gènes PTPN2 et PTPN22 ont été identifiés comme étant impliqués dans de multiples troubles inflammatoires et auto-immuns (Shaw, Qasem, et Naser 2021).

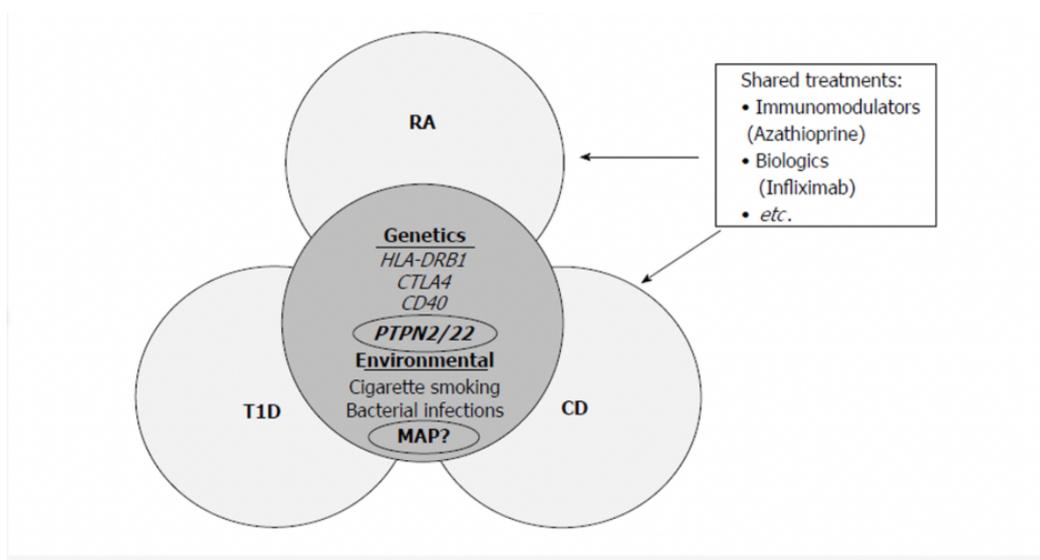


Figure 9: Facteurs environnementaux et prédisposition génétique communs entre la MC et la PR (Ostaf, Stange, et Wehkamp 2013). **HLA-DRB1**: Human leucocyte antigen DR bêta 1 ; **CTLA-4** : Cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 **CD40** :Cluster of differentiation.

Dans la MC et la PR, la présence d'un polymorphisme au niveau des gènes PTPN2 et 22 semble augmenter la sensibilité aux déclencheurs environnementaux ainsi que l'impact des infections virales et bactériennes (MAP par exemple) (Fig.9) (Liao, Alfredsson, et Karlson 2009). Cela est dû au dérèglement du système immunitaire et se traduit par une exacerbation de l'inflammation. La perte de fonction des tyrosines phosphatases résulte en une production d'interféron $INF\gamma$ plus importante et, par conséquent, des phénomènes d'apoptose sont observés

au niveau des tissus intestinaux et des articulations(**Fig.10**) (Brennan et McInnes 2008). La survenue d'une infection virale ou bactérienne chez des individus génétiquement prédisposés exacerbe les processus apoptotiques dans les zones tissulaires spécifiques (Santin et al. 2011).

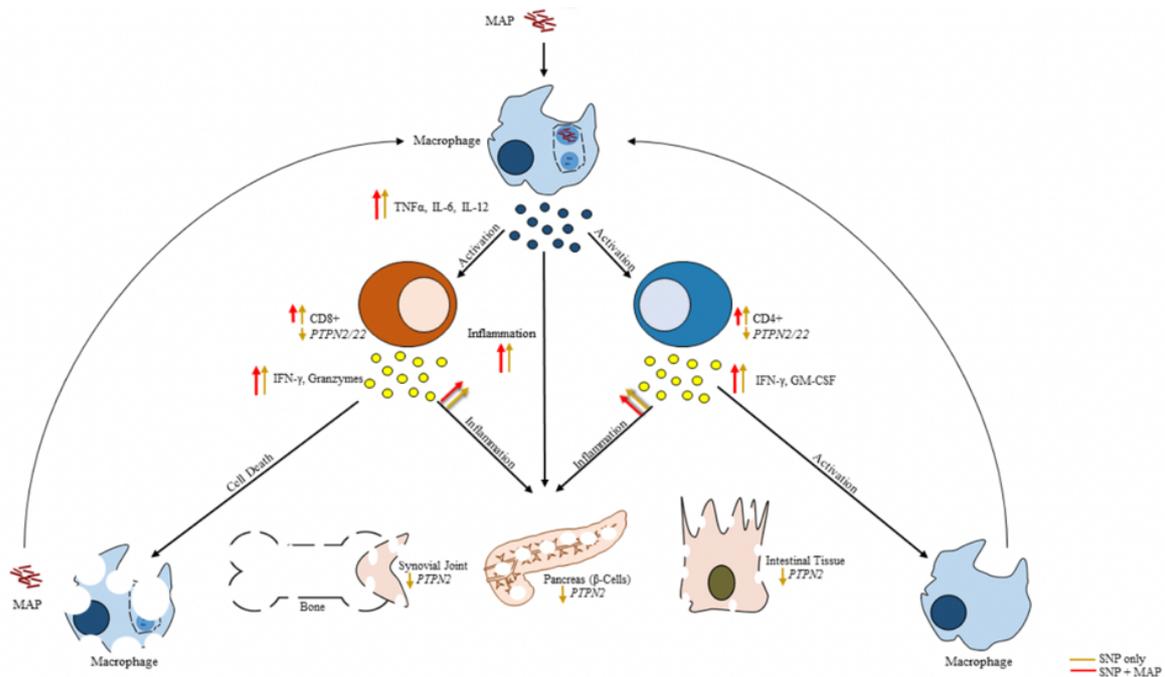


Figure 10: L'impact d'une infection provoqué par MAP en présence d'un SNP PTPN2/22. **GM-CSF** :Granulocyte macrophage colony stimulating factor;(Sharp, Beg, et Naser 2018).

Le schéma ci-dessus illustre l'impact d'une infection provoquée par la bactérie MAP en cas de présence d'un SNP au niveau de PTPN2/22. Les cellules T CD8+ cytotoxiques et CD4+ auxiliaires sont davantage activées et produisent des cytokines pro-inflammatoires en grande quantité, ce qui aggrave les symptômes des maladies auto-immunes, puisque MAP survit dans le macrophage et est capable d'en réinfecter d'autres (Sharp et al. 2015).

3.2. Le rôle de PTPN2 dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde

Le gène PTPN2 est situé sur le chromosome 18 et code pour une tyrosine phosphatase cytosolique (PTPN2). Cette protéine déphosphoryle les résidus tyrosine des protéines réceptrices et régule de nombreuses voies de signalisation intracellulaires (Sharp et al. 2015). L'expression du gène PTPN2 joue donc un rôle important dans la régulation de la transduction du signal et occupe une place centrale dans la pathogenèse de nombreuses maladies auto-immunes (Spalinger et al. 2015). L'implication du gène PTPN2 dans les maladies auto-immunes est complexe en raison de son ubiquité et son rôle dans l'apoptose des cellules tissulaires (Santin et al. 2011).

PTPN2 intervient dans la régulation de la réponse immunitaire innée et adaptative. (Spalinger et al. 2015)

L'inactivation du gène PTPN2 mène à une susceptibilité accrue à la mort cellulaire induite par l'INF γ , une cytokine effectrice produite par les lymphocytes T helper 1 (Th1) et T helper 17 (Th17), et qui est associée à un certain nombre de maladies auto-inflammatoires et auto-immunes (Santin et al. 2011). En effet, dans une étude réalisée sur plusieurs modèles de souris, la perte de la fonction de la protéine PTPN2 a provoqué une réponse inflammatoire importante et une production de cytokines pro-inflammatoires plus élevée en raison du nombre important de cellules Th1 et Th17 (Spalinger et al. 2015).

Physiologiquement, la voie de signalisation JAK/STAT (Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription) est régulée à plusieurs niveaux. La tyrosine phosphatase, codée par PTPN2, empêche la phosphorylation sur les résidus tyrosines des récepteurs à l'INF γ et régule les voies de signalisation en aval, ce qui limite la prolifération cellulaire mais également le phénomène d'apoptose (**Fig.11**) (Morris, Kershaw, et Babon 2018).

Une altération de la voie de signalisation JAK/STAT activée en aval des récepteurs de l'IFN γ est à l'origine des effets observés (Santin et al. 2011). La fixation de l'IFN γ à son récepteur provoque la phosphorylation du facteur de transcription STAT1 par la tyrosines kinase JAK1 et la JAK2 (Horvath 2004). Les protéine STATs sont ainsi activées avant d'être transférées dans le noyau sous forme de dimères ou elles entraînent une activation de la transcription de gènes qui interviennent dans la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire et l'apoptose (**Fig.11**) (Horvath 2004; Morris, Kershaw, et Babon 2018).

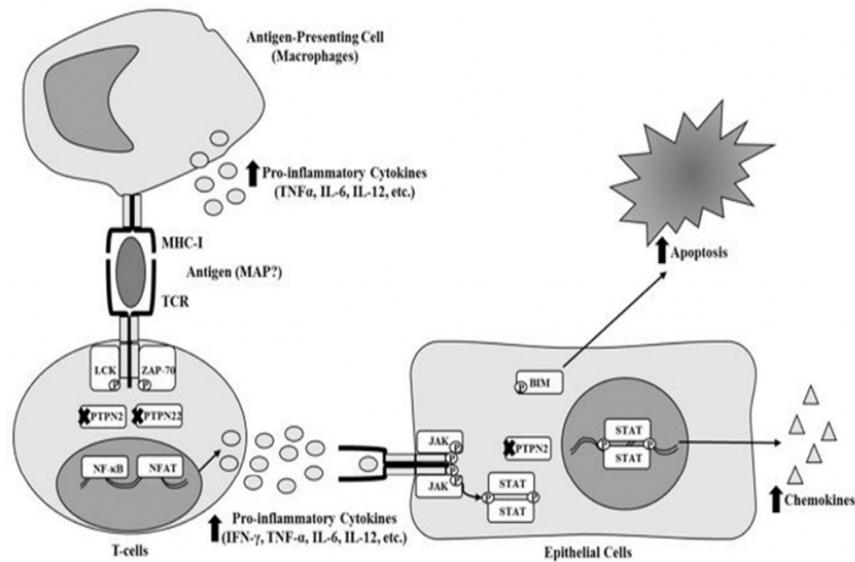


Figure 11: Effet des SNP dans les gènes PTPN2/22 sur le rôle des lymphocytes T. **LCK:** lymphocyte-specific protein tyrosine kinase; **ZAP-70:** zeta chain associated protein of 70 kDA; **NFAT:** Nuclear factor of activated T-cells; **BIM:** Bcl-2like protein 11 (Sharp, Beg, et Naser 2018).

Le polymorphisme *rs478582* au niveau du gène PTPN2 conduit à une diminution de régulation négative du processus apoptotique et provoque une destruction tissulaire importante au niveau intestinal dans le cas de la MC et au niveau synovial dans le cas de la PR chez les patients génétiquement prédisposés (Sharp et al. 2015; Spalinger et al. 2015).

Par ailleurs, d'autres études indiquent que ce SNP dans le gène PTPN2 est associé à une réduction de la signalisation des récepteurs à l'IL-2 (interleukine 2) chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Cette signalisation diminuée altère l'expression des cellules T régulatrices FoxP3 (Tregs Forkhead Box P3) (Cerosaletti et Buckner 2012). Les Tregs sont un groupe de lymphocytes T qui interviennent dans l'homéostasie du système immunitaire en maintenant la tolérance aux auto-antigènes. Ils préviennent l'auto-immunité en régulant les lymphocytes T auto-réactifs et semblent être déficients dans les maladies auto-immunes (Kondělková et al. 2010). FoxP3 est un marqueur des cellules T régulatrices qui est spécifiquement exprimé par certaines sous-populations de lymphocytes. Son absence provoque une réponse immunitaire altérée caractérisée par une forte inflammation et par le développement de pathologies auto-immunes (Cerosaletti et Buckner 2012).

Ainsi, la perturbation de l'homéostasie des Tregs induite par des variations génétiques dans PTPN2 pourrait entraîner le développement d'une auto-immunité (Sharp, Beg, et Naser 2018).

Dans le cas de la MC, par exemple, la pathogénèse résulte d'une réponse immunitaire perturbée et d'un microbiote intestinal altéré (Spalinger et al. 2015).

Une PTPN2 non fonctionnelle perturbe de nombreux mécanismes impliqués dans l'homéostasie intestinale. PTPN2 intervient dans les réponses immunitaires innées et adaptatives en régulant la fonction de barrière de la muqueuse intestinale, l'autophagie mais aussi le développement et l'activation des lymphocytes T (**Fig.12**) (Spalinger et al. 2015).

PTPN2 limite le déclenchement de nombreuses cascades de signalisation pro-inflammatoires telles que $\text{INF}\gamma$ -STAT1. Elle contrôle la réponse inflammatoire vis-à-vis des agents pathogènes et elle intervient également dans le maintien de l'intégrité de la paroi intestinale et dans l'équilibre électrolytique. De ce fait, une perte de fonction de PTPN2 entraîne une production importante des cytokines pro-inflammatoires TNF et $\text{INF}\gamma$, une augmentation la perméabilité intestinale et limite l'autophagie empêchant ainsi l'élimination de bactéries pathogènes (**Fig.12**) (Spalinger et al. 2015).

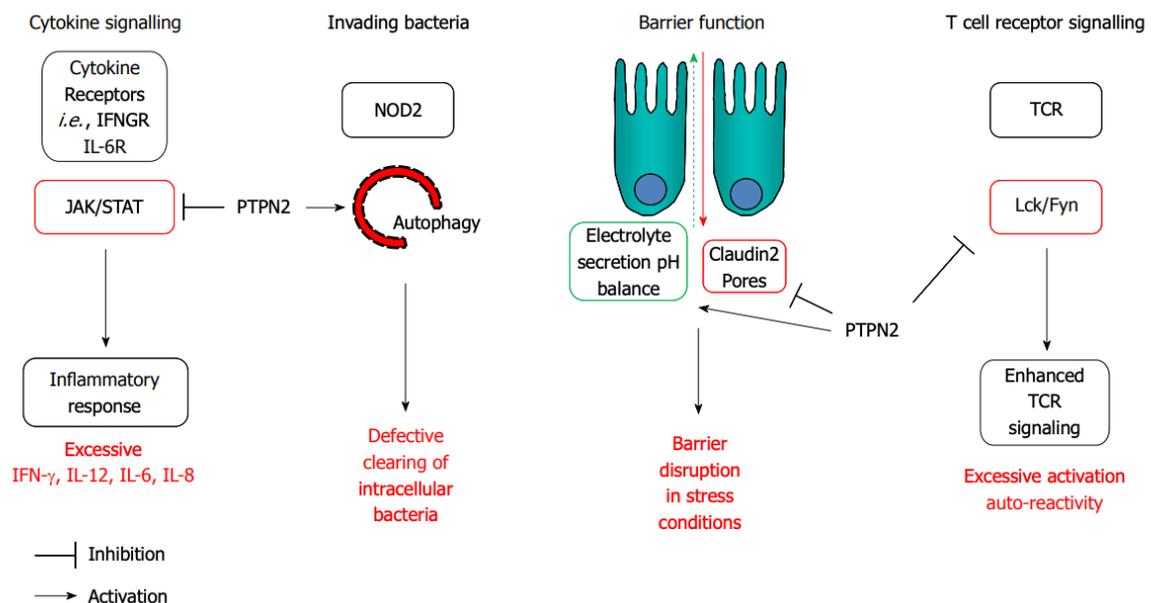


Figure 12: Implication de PTPN2 dans la pathogénèse de la MC. *INFGR*: interféron-gamma receptor; *LcK*: Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase; *Fyn*: proto-oncogène protein tyrosine kinase (Spalinger et al. 2015).

Dans l'immunité adaptative, PTPN2 joue un rôle dans la maturation des lymphocytes B naïfs et dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes T. PTPN2 contrôle notamment la signalisation du TCR et empêche ainsi une prolifération exacerbée des lymphocytes T.

La perte de PTPN2 augmente le taux de lymphocytes cytotoxiques T CD8⁺ et favorise la formation de lymphocytes auto-réactifs. De plus, une fonction perturbée de cette phosphatase, accroît l'activation et la prolifération de lymphocytes T effecteurs LTh1 et LTh17. S'en suit un recrutement massif de neutrophiles et d'autres cellules de l'immunité innée provoquant l'inflammation et l'apparition de lésions au niveau de la paroi intestinale (**Fig.12**) (Rutella et Locatelli 2011).

3.3. Rôle de PTPN22 dans la maladie de Crohn et dans la polyarthrite rhumatoïde

Le gène PTPN22 est situé au niveau du chromosome 1 et code pour une protéine portant le même nom également appelée « Lymphoid-specific Phosphatase » (LYP). Cette dernière est présente dans un grand nombre de cellules de l'immunité, où elle régule négativement l'activité des lymphocytes T. L'action de LYP se situe principalement au niveau des voies de signalisation des récepteurs des lymphocytes T (TCR) et des lymphocytes B (BCR). Elle y joue un rôle très central dans le maintien de la tolérance immunologique et la prévention de l'auto-immunité (Cerosaletti et Buckner 2012).

Une mutation dans le gène PTPN22 d'un seul nucléotide (SNP) (rs2476601), l'arginine en tryptophane, conduit au développement d'une réponse immunitaire anormale et est associée à un risque accru de MC et PR (Menard et al. 2011).

Ce SNP est associé à un gain de fonction immunitaire et engendre des problèmes de signalisation en aval des TCR et BCR. Il en résulte un problème de tolérance à la fois dans les cellules T et les cellules B et, de ce fait, une exacerbation des réponses immunitaires. Par conséquent, les lymphocytes B autoréactifs en développement ne sont pas éliminés et les lymphocytes T restent constamment actifs, entraînant une hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires et une inflammation ainsi que des lésions tissulaires (Menard et al. 2011; Sharp et al. 2015).

Le seuil de signalisation du TCR au cours du développement thymique est élevé chez les individus exprimant la protéine LYP mutante. Ceci entraînerait une sélection négative défectueuse et empêcherait l'élimination des cellules T auto-réactives (Sharp et al. 2015).

De plus, une fonction altérée de LYP rend les cellules régulatrices T CD4⁺ T CD25⁺ périphériques moins efficace pour prévenir le déclenchement d'une réponse immunitaire contre les cellules du soi (Fehérvári et Sakaguchi 2004). Le répertoire des LT dans le thymus est ainsi

altéré suite à une sélection thymique déficiente ce qui impacte la réponse immunitaire et la tolérance périphérique. Comme il y a une perte de tolérance du soi plus tôt dans la vie des lymphocytes T, ces derniers peuvent, par conséquent, être activés par des auto-antigènes (Francisco, Sage, et Sharpe 2010).

En résumé, une mutation de PTPN22 se traduit par un déséquilibre au niveau de la sécrétion de cytokines et peut également entraîner de l'auto-immunité qui peut s'expliquer par la perte de la capacité des lymphocytes T et des lymphocytes B à faire la distinction entre les auto-antigènes des agents pathogènes. Ces déséquilibres peuvent ainsi conduire à la destruction de différents types cellulaires dans les maladies auto-immunes (Spalinger et al. 2015).

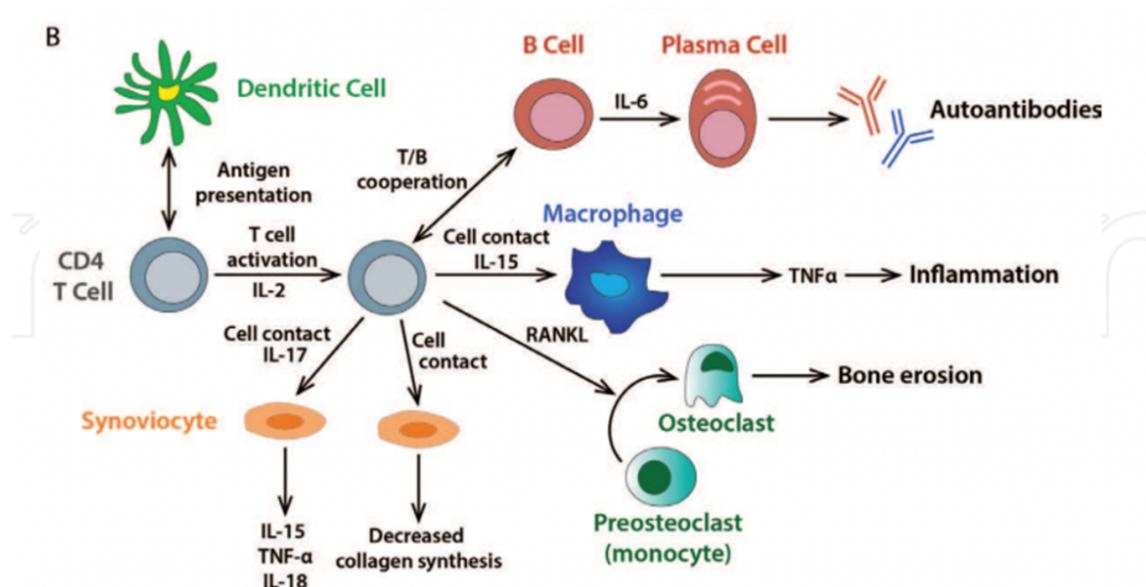


Figure 13: Mécanisme physiopathologique: rôle central des lymphocytes T (Castro-Sánchez et Roda-Navarro 2017)

Dans la physiopathologie de la PR, l'activation des lymphocytes T CD4 dans la synoviale est un événement clé. Pour rappel, l'activation des lymphocytes T CD4 est initiée par l'interaction du TCR avec l'antigène fixé au CMH-II (complexe majeur d'histocompatibilité de classe II) exprimé à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène CPA. La formation du complexe TCR/CMH-II-antigène déclenche l'activation de voies de signalisation intracellulaires dans lesquelles la phosphorylation joue un rôle primordial. Après stimulation du TCR, des effecteurs en aval du récepteur sont activés et sont capables d'induire l'expression de certains gènes impliqués la prolifération cellulaire (Castro-Sánchez et Roda-Navarro 2017).

Comme dit précédemment, dans des conditions physiologiques, la signalisation en aval du TCR est étroitement régulée par les phosphatases PTPN2/22. Dans les pathologies auto-immunes médiées par les lymphocytes T, comme dans la PR, la fonction des phosphatases est perturbée et, par conséquent, cette régulation de signalisation intracellulaire n'a pas lieu (Stanford, Rapini, et Bottini 2012).

De plus, les cellules T CD4 régulent les macrophages dans la synoviale. Les macrophages infiltrent ainsi l'articulation, interagissent avec les cellules synoviales et produisent la cytokine pro-inflammatoire TNF- α secondairement à une activation par l'IL-15 sécrétée par les lymphocytes T (**Fig.13**) (Kennedy et al. 2011).

Par ailleurs, en situation physiologique, la résorption osseuse par les ostéoclastes et la génération osseuse par les ostéoblastes sont étroitement régulées pour maintenir l'intégrité du squelette et l'homéostasie. Dans la PR, l'activité des ostéoclastes dans l'articulation est augmentée, entraînant une érosion osseuse. Les cellules T CD4 au niveau des synoviales de patients atteints de PR expriment le ligand « receptor activator of nuclear factor kB ligand » (RANKL) qui intervient dans le métabolisme osseux et qui engage le récepteur RANK exprimé sur les monocytes. Cela induit la différenciation des monocytes en ostéoclastes responsables d'une érosion osseuse (**Fig.13**) (Kim et al. 2014).

3.4. Les variations génétiques de PTPN2 et PTPN22

Deux polymorphismes nucléotidiques, l'un se situant au niveau du gène PTPN2 (rs478582-C) et l'autre au niveau du gène PTPN22 (rs2476601-A) ont été associés à un risque potentiel accru de développer la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde (Shaw, Qasem, et Naser 2021).

Dans l'étude de Sharp et al., décrite plus en détails dans le point 4, le SNP rs478582-C (PTPN2) a été trouvé dans 83% des échantillons de patients atteints de la maladie de Crohn et 79% de ceux souffrant de polyarthrite contre environ 60% des témoins sains. Tandis que le SNP rs2476601-A (PTPN22) était présent chez 16% des patients atteints de maladie de Crohn et 29 % des cas de polyarthrite rhumatoïde contre seulement 6% des témoins sains (Sharp, Beg, et Naser 2018).

La mutation rs478582-C au niveau de PTPN2 se caractérise par le remplacement d'une thymine par une cytosine entraînant potentiellement des problèmes lors de l'épissage de l'ARN et provoquant une perte de l'activité de la protéine après la traduction. Le SNP rs2476601-A dans

le gène PTPN22 correspond au changement d'une arginine par un tryptophane. Cette mutation impacte la partie catalytique de la protéine codée par PTPN22 et contribue probablement à la diminution l'activité de celle-ci (Shaw, Qasem, et Naser 2021).

Dans les échantillons cliniques prélevés chez les patients souffrant de la MC ou de PR, ces mutations de type SNP se caractérisent par une diminution de l'expression des gènes correspondants, une surexpression de la cytokine pro-inflammatoire IFN- γ et une prolifération accrue des lymphocytes T, éléments centraux de la pathogenèse des troubles auto-immuns (Sharp, Beg, et Naser 2018).

4. Résultats: Étude de Sharp et al. au centre de santé de Floride centrale (2018)

4.1. Matériels et méthodes

Cette étude (Sharp, Beg, et Naser 2018) a été réalisée dans le but d'explorer l'implication des polymorphismes nucléotidiques (SNPs) au niveau des gènes PTPN2/22 dans la physiopathologie de la MC et la PR. Pour cela, les chercheurs ont émis l'hypothèse que les SNPs dans PTPN2/22, des régulateurs négatifs des lymphocyte T et B, peuvent conduire à une perte de fonction de ces gènes et à une réponse immunitaire dérégulée.

Cette étude a été approuvée par le comité d'examen institutionnel de l'Université de Floride centrale.

Des échantillons sanguins de 4,0 ml ont été prélevés, au centre de santé de l'Université de Floride centrale, chez 132 patients dont 70 étaient atteints de PR et 62 représentaient des témoins sains.

L'âge moyen des témoins sains était de $30,7 \pm 13,4$ ans avec un sex-ratio de 41,9 % d'hommes et 58,1 % de femmes.

L'âge moyen des patients atteints de PR était de $49,9 \pm 13,7$ ans avec un sexe ratio de 11,4 % de sujets masculins et 88,6 % de femmes. De nombreux facteurs, incluant la prévalence plus élevée de PR chez les femmes plus âgées que chez les hommes (ratio 3: 1) ainsi que la

préférence des patientes pour une femme rhumatologues ont été notés et pris en compte dans cette étude

En parallèle, des échantillons sanguins de 4,0 ml ont été prélevés chez 133 patients, dont certains étaient atteints de maladie de Crohn et les autres représentaient des témoins sains. L'âge moyen des sujets atteints de maladie de Crohn était de $39,6 \pm 14,3$ ans avec un sex-ratio de 48,6 % d'hommes et de 51,4 % de femmes.

Aucun sujet témoin en bonne santé ne souffrait de comorbidités.

De plus la sévérité des symptômes allant de modérés à sévères a été prise en compte chez les patients souffrant de la maladie de Crohn.

Génotypage de PTPN2/22

Les échantillons sanguins ont été envoyés au département de pharmacothérapie et de recherche de l'Université de Floride (Gainesville, FL) pour effectuer des tests de génotypage.

Un génotypage des gènes PTPN2 et PTPN22 pour 9 SNPs d'intérêt a été effectué sur de l'ADN isolé des échantillons sanguins. L'ADN a été extrait d'échantillons de sang total à l'aide du kit QIAamp® DNA Blood Mini (Qiagen™) en suivant le protocole fourni par le fabricant.

Les chercheurs ont ensuite utilisé la sonde « TaqMan™ » (Applied Biosystems™) pour effectuer le génotypage. Il s'agit d'une technique de « réaction en chaîne par polymérase » PCR quantitative. La PCR a permis d'amplifier les régions correspondant aux polymorphismes PTPN2/22.

Un RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR) a ensuite été réalisé sur la plaque afin de mesurer l'expression des SNP PTPN2/22.

Sur les neuf SNPs analysés, quatre d'entre eux étaient spécifiques à PTPN2. Ces SNPs dits de référence (rs : référence SNP) comprennent rs1893217, rs2542151, rs7234029 et rs478582. Cinq SNPs étaient quant à eux spécifiques à PTPN22 et parmi ceux-ci se trouvent rs2476601, rs2488457, rs33996649, rs34209542 et rs2476599.

Suite aux étapes de développement et de validation des techniques de génotypage, ces méthodes ont été appliquées afin d'obtenir le génotype des patients de l'étude pour tous les polymorphismes d'intérêt.

4.2. Résultats:

Fréquence allélique des SNP dans PTPN2/22 dans la polyarthrite rhumatoïde

Pour le gène PTPN2, un individu homozygote pour l'allèle majeur T (TT) est considéré comme normal ou n'ayant pas de SNP, tandis qu'un individu hétérozygote (TC) ou homozygote pour l'allèle mineur C (CC) est désigné comme présentant une mutation et est dit « SNP positif ».

Sur les 4 SNPs spécifiques à PTPN2, rs478582 était significativement associé à la polyarthrite rhumatoïde puisque les individus hétérozygotes (TC) ou homozygotes mineurs (CC) représentaient 78,6 % (55/70) des patients malades (OR 2,28 IC à 95 % : 1,05–4,93 ; p-valeur $\leq 0,05$) contre 60,0 % (36/60) chez les témoins sains.

En ce qui concerne le gène PTPN22, un individu homozygote pour l'allèle majeur (GG) est considéré comme normal ou n'ayant pas de SNP, tandis qu'un individu hétérozygote (GA) ou homozygote pour l'allèle mineur (AA) est désigné comme étant SNP positif.

Sur 5 SNPs propres à PTPN22, rs2476601 était significativement associé à la PR car les individus hétérozygote (GA) ou homozygotes pour l'allèle mineure (AA) représentaient 28,6 % des échantillons de malades (OR 5,90 IC à 95%: 1,89–18,4; p-valeur $\leq 0,05$) contre seulement 6,45 % pour les témoins sains.

Les haplotypes associés à PTPN2:rs478582 et PTPN22:rs2476601 étaient présents simultanément chez 21,4% des patients atteints de PR qui avaient donc les deux SNP (CA) contre 2,4 % des témoins (p-valeurs $\leq 0,05$) (**Fig.14**).

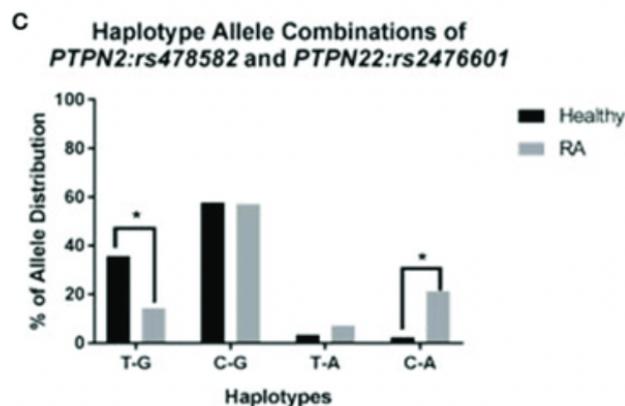


Figure 14: Combinaison allélique de l'haplotype rs478582PTPN2 /rs2476601PTPN22 (Sharp, Beg, et Naser 2018)

Fréquence allélique des SNP dans PTPN2/22 dans la maladie de Crohn

La même approche expérimentale a été suivie sur les échantillons de sang de patients atteints de MC.

Pour le gène PTPN2, le SNP rs478582 était significativement associé à 82 % des cas de maladie de Crohn contre 61 % des témoins (OR = 3,03, IC à 95 % : 1,35-6,84, P-valeurs < 0,05).

Sur les cinq SNPs spécifiques à PTPN22 (rs2476601, rs2488457, rs33996649, rs34209542 et rs2476599), aucun des SNPs n'a été considéré comme significatif chez les patients souffrant de la maladie de Crohn par rapport aux témoins sains.

Cependant, étant donné que le SNP rs2476601 de PTPN22 est retrouvé de manière significative dans diverses maladies auto-immunes inflammatoires, les chercheurs se sont focalisés sur celui-ci pour continuer leur étude.

Pour le SNP rs2476601 au niveau du gène PTPN22, les individus hétérozygote (GA) ou homozygotes pour l'allèle mineure (AA) représentaient 15,7 % des malades contre 6,45% pour les témoins sains (OR = 2,7, 95 % IC : 0,81-8,98, valeurs $P > 0,05$).

Les haplotypes associés à PTPN2:rs478582 et PTPN22rs2476601 étaient présents simultanément chez 13% des patients atteints de MC qui avaient donc les deux SNP (CA) contre 4 % des témoins (p-valeurs $\leq 0,05$) (Fig.15).

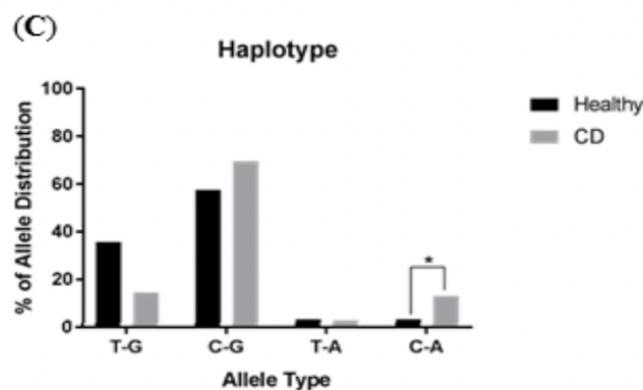


Figure 15: Combinaison allélique de l'haplotype rs478582PTPN2 /rs2476601PTPN2 (Sharp, Beg, et Naser 2018)

4.3. Discussion

Des efforts considérables sont aujourd'hui mis en œuvre pour l'étude de la pathogenèse et le développement de traitements efficaces dans la prise en charge de la MC et la PR.

L'étiologie de la PR et la MC reste inconnue, mais il existe des protocoles établis pour le diagnostic et la gestion des symptômes.

De même, les médicaments actuels sont coûteux et provoquent l'apparition de nombreux effets secondaires dans le cadre d'un usage sur le long terme.

Par conséquent, il est impératif de comprendre la pathogenèse de la PR et de la MC afin de développer des protocoles permettant une détection précoce et pour trouver de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Cette étude s'est concentrée sur la présence des SNPs, dans la PR et la MC, sur deux des principaux gènes régulateurs négatifs PTPN2/PTPN22 de la réponse immunitaire.

Comme mentionné plus haut, les mutations dans les gènes PTPN2/22 entraînent une production augmentée de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IFN- γ . Ces cytokines favorisent l'inflammation chronique et l'augmentation de l'apoptose au niveau des tissus intestinaux dans la MC et au niveau des articulations synoviales dans la PR.

La plupart des médicaments utilisés dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde agissent en bloquant les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IFN- γ . Or d'autres types de cibles peuvent être envisagées.

En raison du grand nombre de SNPs présents dans les gènes PTPN2/22, les chercheurs ont sélectionné, dans cette étude, les 9 polymorphismes les plus fréquents.

En ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, le SNP rs478582 au niveau de PTPN2 était le plus significatif (p-valeurs $\leq 0,05$, OR = 2,28) par rapport aux témoins sains.

De la même manière, le SNP rs2476601 au niveau du gène PTPN22 a été significatif dans la polyarthrite rhumatoïde (p-valeurs $\leq 0,05$, OR = 5,90) par rapport aux témoins sains.

Une analyse approfondie du génotypage a montré que les échantillons de patients malades présentant les deux mutations rs478582 (PTPN2) et rs2476601(PTPN22) se sont révélés plus significatifs (p-valeurs $\leq 0,05$) par rapport aux témoins sains, montrant un risque plus élevé de développer une polyarthrite rhumatoïde.

D'autres études avec un échantillon plus large devraient être réalisées afin de corroborer les résultats obtenus par les chercheurs.

En ce qui concerne la maladie de Crohn, sur les neuf SNPs examinés dans cette étude, rs478582 (PTPN2) s'est avéré être significatif chez les malades (P-valeurs < 0,05, OR = 3,03) par rapport aux témoins sains.

Bien que le SNP rs2476601 (PTPN22) s'est avéré non significatif chez les malades (P > 0,05, OR = 2,7) par rapport aux témoins sains, les chercheurs ont continué à l'analyser étant donné qu'un certain nombre de maladies auto-immunes se caractérisent par la présence des polymorphismes rs2476601 (PTPN22) et rs478582 (PTPN2).

Cependant il existe quelques limites dans cette étude. Le génotypage de PTPN2/22 a été effectué sur un petit échantillon d'une population très diversifiée (aucune restriction sur l'ethnie, le lieu d'origine, l'âge ou le sexe). Il est difficile de déterminer la fréquence allélique des SNPs dans différents groupes de population. Il est donc important d'effectuer d'autres études sur les SNPs PTPN2/22 dans des sous-groupes de population, en prenant compte l'ethnie, le pays d'origine et l'âge/le sexe chez les patients atteints de PR et de MC.

Les SNPs rs478582 et rs2476601 semblent causer une perte de fonction dans PTPN2/22, conduisant ainsi à moins de cellules T régulées négativement et donc à une production élevée de cytokines pro-inflammatoires, une augmentation de l'inflammation mais également de l'apoptose. Or, d'autres SNPs devraient être étudiés pour voir si ils sont également impliqués dans l'expression des gènes de PTPN2/22.

Enfin, s'intéresser à des polymorphismes au niveau d'autres gènes potentiellement impliqués dans le développement les maladies auto-immunes est nécessaire afin de bien comprendre le profil génétique des patients.

4.4. Conclusion

Cette étude a été réalisée dans le but de mieux comprendre l'implication de la génétique dans la pathogenèse de la MC et la PR. Les chercheurs ont pu démontrer que les SNPs au niveau des gènes PTPN22 sont présents de manière significative chez les malades.

La présence de ces mutations a pour effet d'exacerber l'activation et la prolifération des lymphocytes T en raison de la perte de la régulation négative. Une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ et une sensibilité accrue aux infections (mycobactériennes par exemple) sont également observées.

Cette étude a permis aux chercheurs de découvrir de nouvelles cibles qui pourraient potentiellement être utilisées dans les méthodes de diagnostic et la prise en charge thérapeutique. Selon les données obtenues dans cette étude, la possibilité d'un traitement personnalisé pourrait aussi être envisagée dans la prise en charge de la PR et de la MC en effectuant des tests génétiques permettant détecter la présence des SNPs.

5. La polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn: un objectif thérapeutique commun?

Les agents thérapeutiques les plus couramment utilisés pour le traitement des maladies auto-immunes inflammatoires telles que la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde sont les glucocorticoïdes, les antirhumatismaux modificateurs de la maladie DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cependant, certains patients peuvent ne pas répondre à ces traitements et l'utilisation à long terme de ces médicaments peut entraîner un certain nombre d'effets secondaires (Li, Zheng, et Chen 2017).

Par exemple, l'utilisation continue d'AINS et de glucocorticoïdes peut entraîner l'apparition d'ulcères, d'ostéoporose, d'hypertension et d'une prise de poids (Yasir et al. 2022).

Les DMARDs provoquent comme effets secondaires une intolérance gastro-intestinale (GI), une hypersensibilité et la production d'anticorps dirigés contre le médicament ainsi qu'un risque accru de développer des infections opportunistes, en particulier des infections mycobactériennes (Bornstein, Craig, et Tin 2014).

Il est par conséquent intéressant et nécessaire d'envisager le développement de thérapies plus sûres mais aussi plus efficaces pour la prise en charge des patients atteints de troubles auto-immuns inflammatoires.

Un nouveau type de traitement agissant sur l'expression des gènes PTPN2/22 présentant des SNPs et sur l'activité des protéines codées par ceux-ci peut être intéressant.

5.1. La spermidine

La spermidine est une polyamine naturelle qui serait capable de restaurer l'activité de PTPN2 et PTPN22 qui ont, pour rappel, un effet régulateur négatif des réponses induites par l'interféron-gamma (IFN- γ) (Niechcial et al. 2020).



Figure 16: Structure chimique de la spermidine

Nous savons que la stimulation des cellules immunitaires par l'IFN- γ est un processus critique dans l'immunopathologie des maladies inflammatoires.

La spermidine se trouve à la fois dans le corps ou elle est formée dans l'intestin par nos bactéries intestinales mais également dans les aliments tels que le germe de blé, les champignons, le brocoli et le chou-fleur (Madeo et al. 2018).

Elle est synthétisée à partir de la putrescine et sert de précurseur à la spermine (Madeo et al. 2018).

La spermidine et d'autres polyamines interagissent spécifiquement avec l'ADN, l'ARN, les histones et diverses protéines, affectant ainsi l'expression des gènes et l'activité des protéines (Igarashi et Kashiwagi 2010).

Elle est donc essentielle à beaucoup de mécanismes cellulaires centraux, tels que la croissance, la prolifération cellulaire, le maintien de la stabilité génétique et l'autophagie (Ni et Liu 2021).

5.2. Effet de la spermidine sur l'expression des gènes PTPN22

Des études ont montré que l'utilisation de polyamines exogènes ou les dérivés de polyamines permet d'atténuer les effets des SNP dans les gènes PTPN22/22. La spermidine était la plus efficace pour augmenter notamment l'expression de PTPN2 et induire son activité phosphatase (Shaw, Qasem, et Naser 2021).

Cette activation permet de limiter la phosphorylation de STAT1 et STAT3 induite suite à la fixation de l'IFN- γ à son récepteur et réduit ainsi le déclenchement de cascades de signalisation pro-inflammatoires (Penrose et al. 2013).

Le traitement à la spermidine a également diminué l'expression de la cytokine pro-inflammatoire IFN- γ et de ses gènes cibles pro-inflammatoires comme ICAM-1 et NOD2. Ces effets se sont également avérés plus importants dans les cellules avec le SNP PTPN2 par rapport aux cellules sans mutations dites « sauvages » (Penrose et al. 2013).

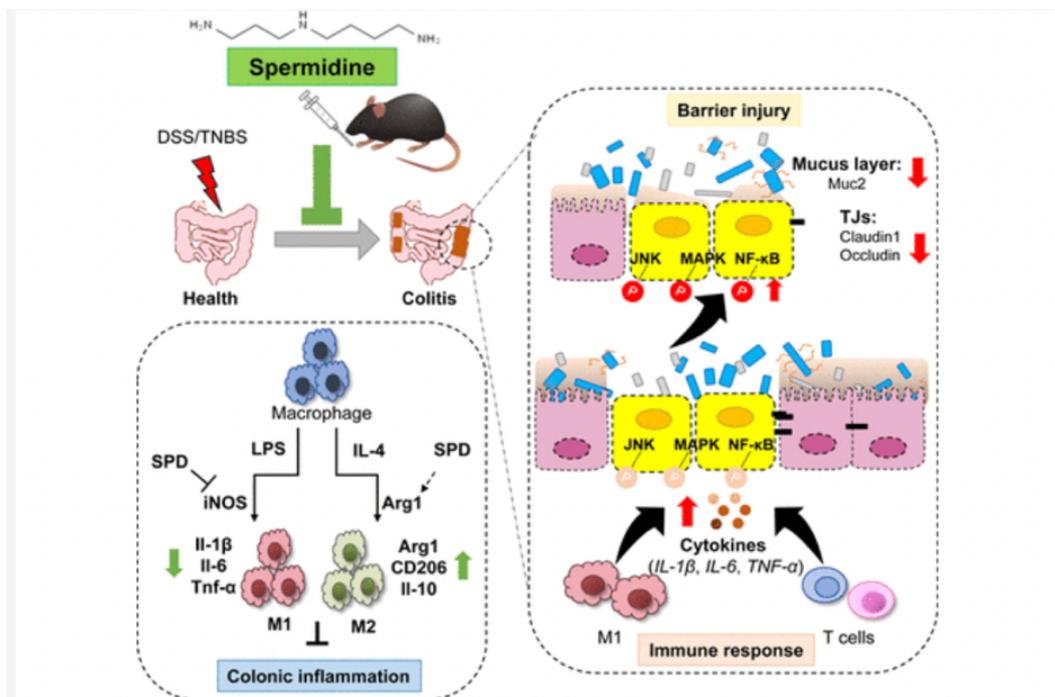


Figure 17: Effet d'un traitement à base de spermidine chez des souris souffrant de colite (Ma et al. 2021)

Une autre étude a mis en évidence l'efficacité de la spermidine dans le traitement de la colite aiguë chez la souris. Dans les modèles de colite, il a été constaté que la spermidine réduisait l'indice d'activité de la maladie (DAI disease activity index) mais également l'inflammation colique et préservait la longueur du côlon (**Fig.17**) (Ma et al. 2021).

Les chercheurs ont pu observer une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires. De même la phosphorylation de NF- κ B (facteur nucléaire- κ B), un facteur de transcription impliqué dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire, était moins importante (Ma et al. 2021).

La spermidine a également permis de limiter l'activation des lymphocytes T dans le côlon. De même, un traitement par de la spermidine chez des souris a entraîné une régulation positive des marqueurs de macrophages anti-inflammatoires M2 et une régulation négative des marqueurs pro-inflammatoires M1 dans des colons enflammés (**Fig.17**) (Ma et al. 2021).

Ces résultats fournissent des preuves supplémentaires permettant d'envisager l'utilisation potentielle de la spermidine dans la prise en charge thérapeutique des maladies inflammatoires intestinales en raison de sa capacité à limiter l'inflammation du côlon chez les souris atteintes de colite aiguë (Shaw, Qasem, et Naser 2021).

Étude in vitro : Effets de spermidine sur l'activité de PTPN2/22 (Shaw, Qasem, et Naser 2021)

Le but de cette étude est de démontrer l'implication des SNPs PTPN2 rs478582-C et PTPN22 : rs2476601-A dans la pathogenèse inflammatoire associée à la maladie de Crohn et à la polyarthrite rhumatoïde. Les chercheurs se sont intéressés aux effets anti-inflammatoires de la spermidine afin d'envisager son utilisation thérapeutique potentielle chez les patients souffrant de maladies auto-immunes et présentant une prédisposition génétique.

Cette étude a été réalisée sur une lignée cellulaire de cellules T Jurkat (lignée cellulaire immortalisée de lymphocytes T CD4 humains) afin de déterminer l'effet des SNPs et de la spermidine sur l'expression des gènes PTPN2/22.

Les chercheurs ont utilisé de la Phytohémagglutinine (PHA), un mitogène sélectif des cellules T, pour stimuler l'activation et la prolifération des lymphocytes T Jurkat.

Par la suite, les cellules dites sauvages « Wild Type WT », les cellules présentant un SNP au PTPN2 et celles avec un SNP au PTPN22 ont été traitées consécutivement par 0, 10 et 20 μ M de spermidine.

Les auteurs ont ensuite analysé la prolifération cellulaire et ont mesuré les niveaux de production de cytokines en effectuant un test immunologique ELISA « Enzyme-Linked Immuno Assay ». L'ELISA est une technique hautement sensible et spécifique qui est fréquemment utilisée pour détecter et doser les cytokines.

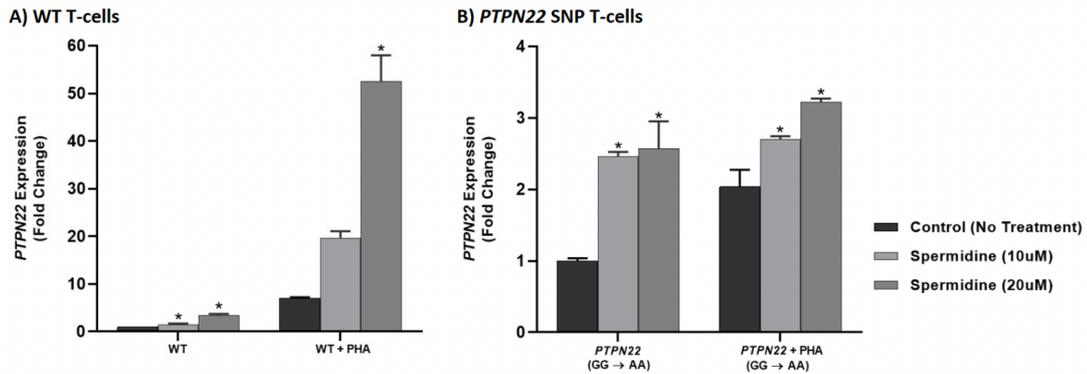


Figure 18: Effet de la spermidine sur l'expression de PTPN22 dans les cellules sauvages et dans les cellules T présentant un SNP PTPN22 stimulées avec du PHA (Shaw, Qasem, et Naser 2021)

Comme le montre les **figures 18** et **19**, la spermidine a augmenté l'expression des gènes PTPN2/22 dans les cellules présentant des SNPs.

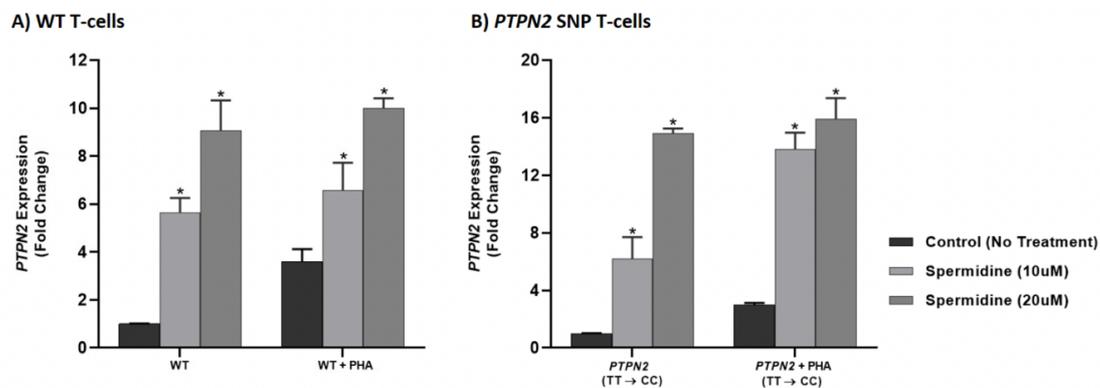


Figure 19: Effet de la spermidine sur l'expression de PTPN2 dans les cellules sauvages et dans les cellules T présentant un SNP PTPN2 stimulées avec du PHA (Shaw, Qasem, et Naser 2021).

Le traitement des cellules présentant une mutation au niveau de PTPN2 et celles ayant un SNP dans PTPN22 avec un maximum de 20 μ M de spermidine a permis de restaurer l'expression et l'activité des phosphatases ce qui réduit de manière significative la prolifération des lymphocytes T Jukart (**Fig.20**).

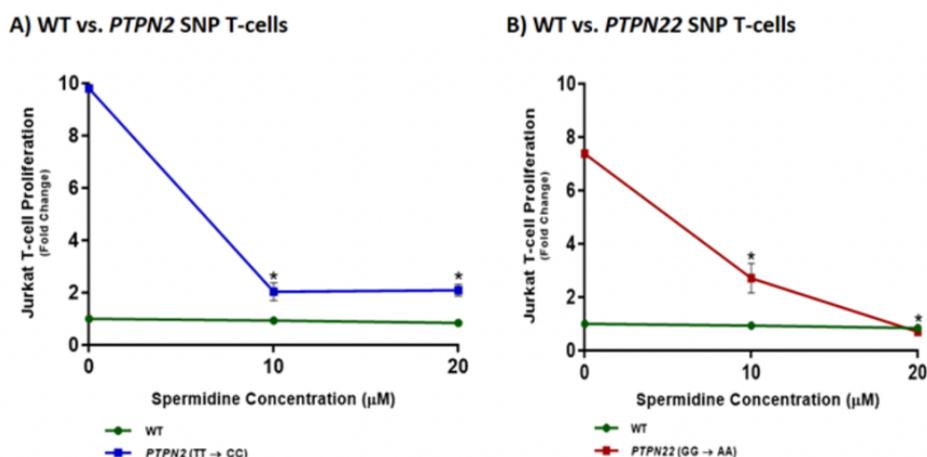


Figure 20: Effet de la spermidine sur la prolifération des cellules T Jurkat stimulées par du PHA (Shaw, Qasem, et Naser 2021)

De fait, les données ont clairement démontré que la présence de SNP dans PTPN2 ou PTPN22 était associée à une augmentation de la prolifération et de l'activation cellulaires mais également une réponse immunitaire exacerbée. Toutefois, l'utilisation de spermidine a eu pour effet de réguler l'expression des PTPN2/22 et rétablir une sécrétion normale d'IFN- γ et de TNF- α par les cellules porteuses d'une mutation.

En résumé, la spermidine a montré un effet bénéfique sur la réponse cellulaire et l'inflammation. L'étude soutient l'utilisation de compléments alimentaires à base de polyamines pour la gestion de la MC et la PR.

6. Discussion:

Les troubles inflammatoires tels que la MC et la PR résultent de la combinaison d'une prédisposition génétique et d'un élément déclencheur environnemental. Des SNPs provoquent une augmentation de la réponse immunitaire, aggravée par des facteurs environnementaux (Sharp, Beg, et Naser 2018).

La limitation du diagnostic précoce et précis de la PR et de la MC affecte de nombreux patients qui vivent avec une douleur chronique et invalidante entraînant des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles (Guo et al. 2018).

Comprendre l'étiologie et les facteurs contribuant à la pathogenèse de ces troubles est donc crucial afin d'identifier et développer des outils diagnostics et des thérapies plus performants.

La GWAS (Genome Wide Association Study ou étude d'association pangénomique) consiste en des études d'association entre des variations nucléotidiques ou SNP et un trait phénotypique d'intérêt. Cette analyse a permis de mettre en évidence deux gènes potentiellement impliqués dans la pathogenèse de la MC et la PR, à savoir le PTPN2 et PTPN22 (Verstockt, Smith, et Lee 2018; McAllister, Eyre, et Orozco 2011).

Pour rappel, PTPN22 code pour une protéine qui joue notamment un rôle dans l'équilibre de la sécrétion de cytokines intervenant dans l'activation et régulation du système immunitaire. Une mutation de PTPN22 provoque un déséquilibre au niveau de la production de cytokines. De même, les lymphocytes T et les lymphocytes B perdent leur capacité à discriminer les cellules du soi des «antigènes étrangers» (Cerosaletti et Buckner 2012).

Cela conduit à une destruction des tissus, caractéristique des maladies auto-immunes comme la MC et la PR (Sharp, Beg, et Naser 2018).

L'expression de PTPN2 est très importante dans la régulation immunitaire. Un équilibre entre les cellules de l'inflammation et les cellules T régulatrices doit être maintenu afin d'assurer une certaine tolérance ainsi qu'une protection optimale contre les agents pathogènes.

Par conséquent, avec un système immunitaire non régulé en raison d'une perte de fonction de PTPN2, la quantité de cytokines pro-inflammatoires est considérablement augmentée et les lymphocytes T/B deviennent sensibles aux auto-antigènes. Ces changements affecteront les tissus intestinaux dans la MC et les articulations dans la PR, chez les patients génétiquement prédisposés (Spalinger et al. 2015).

Des études sur l'effet des polyamines, particulièrement la spermidine, ont mis en évidence la capacité de ces molécule à restaurer l'activité de PTPN2/22 se traduisant par une augmentation de l'activité antiinflammatoire dans les cellules testées. L'intégration de polyamines, notamment la spermidine, dans la prise en charge thérapeutique pourraient être envisagée chez les patients souffrant de MC ou de PR et présentant des SNP au niveau de PTPN2 et PTPN22 (Niechcial et al. 2020).

Cependant, des études *in vivo*, sur un échantillon important de patients ayant des SNPs PTPN2/22, sont nécessaires afin d'obtenir une meilleure estimation de l'incidence de ces polymorphismes et de confirmer les résultats observés *in vitro* concernant les effets bénéfiques de la spermidine.

7. Conclusion

La connaissance de l'étiologie ainsi que la physiopathologie de la PR et de la MC est essentielle dans le développement de nouvelles techniques diagnostiques et de thérapeutiques pour ces maladies.

La progression très hétérogène de la PR et la MC associée à la survenue d'effets secondaires graves, suite à la prise de certains traitements, mettent en exergue l'importance de l'identification de marqueurs pronostiques fiables permettant de prédire la progression de la maladie chez les patients de manière individualisée.

Les SNP rs478582 (PTPN2) et rs2476601 (PTPN22) se sont avérés être les plus significatifs et les plus répandus chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Ces polymorphismes pourraient potentiellement être utilisés comme biomarqueurs pour le diagnostic de ces maladies.

Par ailleurs, le génotypage de ces marqueurs pourrait être intéressant dans le but fournir des informations supplémentaires afin de permettre aux cliniciens de proposer un traitement spécifique à chaque patients.

Pour atténuer les effets provoqués par la présence de polymorphismes dans les gènes PTPN2/22, l'utilisation de polyamines exogènes, notamment la spermidine ou les dérivés de polyamine, pourrait être envisagée et intégrée dans le traitement des patients génétiquement prédisposés. La spermidine permettrait de restaurer et de renforcer l'activité phosphatase de PTPN2 et 22 dans le but de contrôler l'inflammation.

Néanmoins, des études à plus grande échelle sont nécessaires pour avoir une meilleure estimation de l'incidence des SNPs dans PTPN2/22 en cas de PR ou de MC. De même, des études cliniques doivent être réalisées pour conforter l'hypothèse des chercheurs sur les effets de la spermidine. Le but étant de savoir si cette polyamine permet d'atténuer les effets des SNPs PTPN2/22 chez les patients prédisposés. De plus, des travaux de recherche supplémentaires sont nécessaires afin de comprendre par quels mécanismes les polyamines induisent les réponses observées et d'investiguer leur efficacité et leur tolérance dans le cadre d'une prise chronique.

8.Méthodologie

L'idée de réaliser ce mémoire est née d'une information reçue au cours de médicaments biosynthétiques, donné par le Professeur Bernard Masereel, suggérant qu'au sein d'une même famille, la survenue polyarthrite rhumatoïde est associée à un risque accru d'autres maladies auto-immunes comme par exemple la maladie de Crohn et inversement. Monsieur Masereel m'a également aidée à identifier le sujet de mon mémoire.

La base de donnée de que j'ai ensuite utilisée est principalement *Pubmed* et spécifiquement les MeSH (Medical Subject Headings) à la recherche d'article suggérant une éventuelle association entre la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Pour effectuer mes recherches, j'ai introduit les mots clés suivants : « Crohn's disease » « rheumatoid arthritis » « Crohn's disease and rheumatoid arthritis » « common therapeutic goals » « chronic inflammatory diseases » « therapeutic target ». Un article (“Modulation of PTPN22 Function by Spermidine in CRISPR-Cas9-Edited T-Cells Associated with Crohn’s Disease and Rheumatoid Arthritis”) a retenu mon intérêt. J'ai pu en extraire des informations pertinentes me permettant d'établir un plan et d'aiguiller mes recherches.

L'identification d'une probable association entre la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde étant assez récente, le nombre d'articles proposés à ce sujet était assez limité. Par conséquent j'ai légèrement élargi mon champ de recherche notamment en me renseignant sur les autres pathologies auto-immunes associées. J'ai focalisé mon attention sur les articles les plus appropriés pour en extraire le maximum de données pertinentes.

9. Références

- Ananthakrishnan, Ashwin N. 2013. « Environmental Triggers for Inflammatory Bowel Disease ». *Current gastroenterology reports* 15 (1): 302. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0302-4>.
- Antoni, Lena, Sabine Nuding, Jan Wehkamp, et Eduard F Stange. 2014. « Intestinal barrier in inflammatory bowel disease ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 20 (5): 1165-79. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1165>.
- Belkaid, Yasmine, et Timothy Hand. 2014. « Role of the Microbiota in Immunity and inflammation ». *Cell* 157 (1): 121-41. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.
- Bornstein, Carolyn, Marie Craig, et Diane Tin. 2014. « Practice guidelines for pharmacists ». *Canadian Pharmacists Journal : CPJ* 147 (2): 97-109. <https://doi.org/10.1177/1715163514521377>.
- Brennan, Fionula M., et Iain B. McInnes. 2008. « Evidence That Cytokines Play a Role in Rheumatoid Arthritis ». *The Journal of Clinical Investigation* 118 (11): 3537-45. <https://doi.org/10.1172/JCI36389>.
- Bullock, Jacqueline, Syed A.A. Rizvi, Ayman M. Saleh, Sultan S. Ahmed, Duc P. Do, Rais A. Ansari, et Jasmin Ahmed. 2019. « Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment ». *Medical Principles and Practice* 27 (6): 501-7. <https://doi.org/10.1159/000493390>.
- Castro-Sánchez, P., et P. Roda-Navarro. 2017. « Physiology and Pathology of Autoimmune Diseases: Role of CD4+ T cells in Rheumatoid Arthritis ». In . <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.70239>.
- Cerosaletti, Karen, et Jane H. Buckner. 2012. « Protein Tyrosine Phosphatases and Type 1 Diabetes: Genetic and Functional Implications of PTPN2 and PTPN22 ». *The Review of Diabetic Studies : RDS* 9 (4): 188-200. <https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.188>.
- Chichlowski, Maciej, et Laura P. Hale. 2008. « Bacterial-mucosal interactions in inflammatory bowel disease—an alliance gone bad ». *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 295 (6): G1139-49. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90516.2008>.
- Dam, Aamir N., Adam M. Berg, et Francis A. Farraye. 2013. « Environmental Influences on the Onset and Clinical Course of Crohn's Disease—Part 1: An Overview of External Risk Factors ». *Gastroenterology & Hepatology* 9 (11): 711-17.
- David, T., S. F. Ling, et A. Barton. 2018. « Genetics of immune-mediated inflammatory diseases ». *Clinical and Experimental Immunology* 193 (1): 3-12. <https://doi.org/10.1111/cei.13101>.
- Fehérvári, Zoltán, et Shimon Sakaguchi. 2004. « CD4+ Tregs and immune control ». *Journal of Clinical Investigation* 114 (9): 1209-17. <https://doi.org/10.1172/JCI200423395>.

- Firestein, Gary, et Iain B McInnes. 2017. « Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis ». *Immunity* 46 (2): 183-96. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>.
- Francisco, Loise M., Peter T. Sage, et Arlene H. Sharpe. 2010. « The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity ». *Immunological reviews* 236 (juillet): 219-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>.
- Guo, Qiang, Yuxiang Wang, Dan Xu, Johannes Nossent, Nathan J. Pavlos, et Jiake Xu. 2018. « Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies ». *Bone Research* 6 (avril): 15. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>.
- Horvath, Curt M. 2004. « The Jak-STAT Pathway Stimulated by Interferon Gamma ». *Science's STKE: Signal Transduction Knowledge Environment* 2004 (260): tr8. <https://doi.org/10.1126/stke.2602004tr8>.
- Igarashi, Kazuei, et Keiko Kashiwagi. 2010. « Modulation of Cellular Function by Polyamines ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 42 (1): 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.07.009>.
- « Inflammatory Bowel Disease | NEJM ». s.d. Consulté le 31 janvier 2022. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra020831>.
- Jung, Seung Min, Kyoung Woon Kim, Chul-Woo Yang, Sung-Hwan Park, et Ji Hyeon Ju. 2014. « Cytokine-Mediated Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis ». *Journal of Immunology Research* 2014: 263625. <https://doi.org/10.1155/2014/263625>.
- Kennedy, Aisling, Ursula Fearon, Douglas J. Veale, et Catherine Godson. 2011. « Macrophages in Synovial Inflammation ». *Frontiers in Immunology* 2 (octobre): 52. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00052>.
- Kim, Hae-Rim, Kyoung-Woon Kim, Bo-Mi Kim, Hong-Geun Jung, Mi-La Cho, et Sang-Heon Lee. 2014. « Reciprocal Activation of CD4+ T Cells and Synovial Fibroblasts by Stromal Cell-Derived Factor 1 Promotes RANKL Expression and Osteoclastogenesis in Rheumatoid Arthritis ». *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 66 (3): 538-48. <https://doi.org/10.1002/art.38286>.
- Kökten, Tunay, Franck Hansmannel, Hasan Melhem, et Laurent Peyrin-Biroulet. 2016. « Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ». *Hegel* 2 (2): 119-29.
- Kondělková, Katerina, Doris Vokurková, Jan Krejsek, Lenka Borská, Zdeněk Fiala, et Andrýs Ctírad. 2010. « Regulatory T Cells (TREG) and Their Roles in Immune System with Respect to Immunopathological Disorders ». *Acta Medica (Hradec Kralove)* 53 (2): 73-77. <https://doi.org/10.14712/18059694.2016.63>.
- Li, Ping, Ying Zheng, et Xin Chen. 2017. « Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics ». *Frontiers in Pharmacology* 8 (juillet): 460. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00460>.

- Liao, Katherine P., Lars Alfredsson, et Elizabeth W. Karlson. 2009. « Environmental Influences on Risk for Rheumatoid Arthritis ». *Current Opinion in Rheumatology* 21 (3): 279-83. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32832a2e16>.
- Luissint, Anny-Claude, Charles A. Parkos, et Asma Nusrat. 2016. « Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte–Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair ». *Gastroenterology* 151 (4): 616-32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.008>.
- Ma, Lingyan, Liyang Ni, Tianqi Yang, Pei Mao, Xin Huang, Yeqin Luo, Zhiyuan Jiang, et al. 2021. « Preventive and Therapeutic Spermidine Treatment Attenuates Acute Colitis in Mice ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 69 (6): 1864-76. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07095>.
- Madeo, Frank, Maria A. Bauer, Didac Carmona-Gutierrez, et Guido Kroemer. 2018. « Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans? » *Autophagy* 15 (1): 165-68. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1530929>.
- « Maladie de Crohn - symptômes, causes, traitements et prévention ». s. d. VIDAL. Consulté le 30 janvier 2022. <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn.html>.
- McAllister, Kate, Stephen Eyre, et Gisela Orozco. 2011. « Genetics of rheumatoid arthritis: GWAS and beyond ». *Open Access Rheumatology : Research and Reviews* 3 (juin): 31-46. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S14725>.
- McDowell, Christopher, Umer Farooq, et Muhammad Haseeb. 2022. « Inflammatory Bowel Disease ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470312/>.
- Menard, Laurence, David Saadoun, Isabelle Isnardi, Yen-Shing Ng, Greta Meyers, Christopher Massad, Christina Price, et al. 2011. « The PTPN22 Allele Encoding an R620W Variant Interferes with the Removal of Developing Autoreactive B Cells in Humans ». *The Journal of Clinical Investigation* 121 (9): 3635-44. <https://doi.org/10.1172/JCI45790>.
- Morris, Rhiannon, Nadia J. Kershaw, et Jeffrey J. Babon. 2018. « The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway ». *Protein Science : A Publication of the Protein Society* 27 (12): 1984-2009. <https://doi.org/10.1002/pro.3519>.
- Naser, Saleh A, Sudesh R Sagrarsingh, Abed S Naser, et Saisathya Thanigachalam. 2014. « Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis causes Crohn’s disease in some inflammatory bowel disease patients ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 20 (23): 7403-15. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7403>.
- Ni, Yu-Qing, et You-Shuo Liu. 2021. « New Insights into the Roles and Mechanisms of Spermidine in Aging and Age-Related Diseases ». *Aging and Disease* 12 (8): 1948-63. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0603>.
- Niechcial, Anna, Matthias Butter, Salomon Manz, Nicole Obialo, Katharina Bäbler, Lisa van der Lely, Silvia Lang, et al. 2020. « Presence of PTPN2 SNP Rs1893217 Enhances the

- Anti-Inflammatory Effect of Spermidine ». *Inflammatory Bowel Diseases* 26 (7): 1038-49. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa013>.
- Ostaff, Maureen J., Eduard Friedrich Stange, et Jan Wehkamp. 2013. « Antimicrobial Peptides and Gut Microbiota in Homeostasis and Pathology ». *EMBO Molecular Medicine* 5 (10): 1465-83. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201773>.
- Penrose, Harrison M., Ronald R. Marchelletta, Moorthy Krishnan, et Declan F. McCole. 2013. « Spermidine Stimulates T Cell Protein-tyrosine Phosphatase-mediated Protection of Intestinal Epithelial Barrier Function ». *The Journal of Biological Chemistry* 288 (45): 32651-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.475962>.
- Pillon, François, et Yves Michiels. 2013. « Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde ». *Actualités Pharmaceutiques* 52 (531, Supplement): 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.018>.
- « Polyarthrite & maladie de Crohn : pourquoi un salon commun ? » 2017. *France Assos Santé* (blog). 12 octobre 2017. <https://www.france-assos-sante.org/2017/10/12/polyarthrite-maladie-de-crohn-pourquoi-un-salon-commun/>.
- « Polyarthrite rhumatoïde · Inserm, La science pour la santé ». s. d. Inserm. Consulté le 30 janvier 2022. <https://www.inserm.fr/dossier/polyarthrite-rhumatoide/>.
- Ramos, Guilherme Piovezani, et Konstantinos A. Papadakis. 2019. « Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases ». *Mayo Clinic proceedings* 94 (1): 155-65. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>.
- Roda, Giulia, Siew Chien Ng, Paulo Gustavo Kotze, Marjorie Argollo, Remo Panaccione, Antonino Spinelli, Arthur Kaser, Laurent Peyrin-Biroulet, et Silvio Danese. 2020. « Crohn's Disease ». *Nature Reviews. Disease Primers* 6 (1): 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>.
- Romão, Vasco C., et João Eurico Fonseca. 2021. « Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review ». *Frontiers in Medicine* 8: 689698. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.689698>.
- Rutella, Sergio, et Franco Locatelli. 2011. « Intestinal dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease ». *World Journal of Gastroenterology: WJG* 17 (33): 3761-75. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i33.3761>.
- Santin, Izortze, Fabrice Moore, Maikel L. Colli, Esteban N. Gurzov, Lorella Marselli, Piero Marchetti, et Decio L. Eizirik. 2011. « PTPN2, a Candidate Gene for Type 1 Diabetes, Modulates Pancreatic β -Cell Apoptosis via Regulation of the BH3-Only Protein Bim ». *Diabetes* 60 (12): 3279-88. <https://doi.org/10.2337/db11-0758>.
- Sharp, Robert C., Muna Abdulrahim, Ebraheem S. Naser, et Saleh A. Naser. 2015. « Genetic Variations of PTPN2 and PTPN22: Role in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes and Crohn's Disease ». *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 5 (décembre): 95. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00095>.

- Sharp, Robert C., Shazia A. Beg, et Saleh A. Naser. 2018. « Role of PTPN22 Polymorphisms in Pathophysiology of Crohn's Disease ». *World Journal of Gastroenterology* 24 (6): 657-70. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i6.657>.
- Shaw, Ameera M., Ahmad Qasem, et Saleh A. Naser. 2021. « Modulation of PTPN22 Function by Spermidine in CRISPR-Cas9-Edited T-Cells Associated with Crohn's Disease and Rheumatoid Arthritis ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (16): 8883. <https://doi.org/10.3390/ijms22168883>.
- Silva-Sanchez, Aaron, et Troy D. Randall. 2020. « Anatomical Uniqueness of the Mucosal Immune System (GALT, NALT, iBALT) for the Induction and Regulation of Mucosal Immunity and Tolerance ». *Mucosal Vaccines*, 21-54. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811924-2.00002-X>.
- Slack, Emma, Maria L. Balmer, et Andrew J. Macpherson. 2014. « B Cells as a Critical Node in the Microbiota-Host Immune System Network ». *Immunological Reviews* 260 (1): 50-66. <https://doi.org/10.1111/imr.12179>.
- Smolen, Josef S., Daniel Aletaha, Anne Barton, Gerd R. Burmester, Paul Emery, Gary S. Firestein, Arthur Kavanaugh, et al. 2018. « Rheumatoid Arthritis ». *Nature Reviews. Disease Primers* 4 (février): 18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>.
- Song, Y.W., et E.H. Kang. 2010. « Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies ». *QJM: An International Journal of Medicine* 103 (3): 139-46. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp165>.
- Spalinger, Marianne R., Declan F. McCole, Gerhard Rogler, et Michael Scharl. 2015. « The role for protein tyrosine phosphatases in regulating the immune system: implications for chronic intestinal inflammation ». *Inflammatory bowel diseases* 21 (3): 645-55. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000297>.
- Stanford, Stephanie M, Novella Rapini, et Nunzio Bottini. 2012. « Regulation of TCR signalling by tyrosine phosphatases: from immune homeostasis to autoimmunity ». *Immunology* 137 (1): 1-19. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2012.03591.x>.
- Takeuchi, Yusuke, Keiji Hirota, et Shimon Sakaguchi. 2019. « Synovial Tissue Inflammation Mediated by Autoimmune T Cells ». *Frontiers in Immunology* 10 (août): 1989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01989>.
- Takiishi, Tatiana, Camila Ideli Morales Fenero, et Niels Olsen Saraiva Câmara. 2017. « Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life ». *Tissue Barriers* 5 (4): e1373208. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>.
- Vang, Torkel, Mauro Congia, Maria Doloretta Macis, Lucia Musumeci, Valeria Orrù, Patrizia Zavattari, Konstantina Nika, et al. 2005. « Autoimmune-Associated Lymphoid Tyrosine Phosphatase Is a Gain-of-Function Variant ». *Nature Genetics* 37 (12): 1317-19. <https://doi.org/10.1038/ng1673>.

- Verstockt, Bram, Kenneth GC Smith, et James C Lee. 2018. « Genome-wide association studies in Crohn's disease: Past, present and future ». *Clinical & Translational Immunology* 7 (1): e1001. <https://doi.org/10.1002/cti2.1001>.
- Wu, Hsin-Jung, et Eric Wu. 2012. « The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity ». *Gut Microbes* 3 (1): 4-14. <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>.
- Yap, Hooi-Yeen, Sabrina Zi-Yi Tee, Magdelyn Mei-Theng Wong, Sook-Khuan Chow, Suat-Cheng Peh, et Sin-Yeang Teow. 2018. « Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development ». *Cells* 7 (10): 161. <https://doi.org/10.3390/cells7100161>.
- Yasir, Muhammad, Amandeep Goyal, Pankaj Bansal, et Sidharth Sonthalia. 2022. « Corticosteroid Adverse Effects ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) et la maladie de Crohn (MC) sont des maladies chroniques, évolutives et invalidantes pouvant entraîner une destruction de tissus parfois irréversible et une diminution de la qualité de vie des patients. La MC et la PR partagent certains polymorphismes nucléotidiques (SNP) au niveau des gènes « Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor Type 2 and 22 » (PTPN2/22).

Comprendre l'effet de ces SNPs dans les gènes clés chez les patients souffrant de PR et de la MC est crucial pour comprendre l'étiologie et la pathogenèse de ces deux maladies mais également pour tenter de trouver un traitement efficace.

Ce mémoire rappellera, tout d'abord, les aspects généraux de la MC et la PR.

Il s'agira ensuite de développer l'impact des SNPs au niveau des gènes PTPN2 et PTPN22 sur le développement de ces maladies.

Pour terminer, une partie sur le rôle potentiel de la spermidine, une polyamine naturelle, dans le rétablissement de l'activité de PTPN2 et 22, sera présentée dans le but d'envisager son utilisation potentielle chez les patients ayant des gènes de prédisposition.

Crohn's disease (CD) and Rheumatoid Arthritis (RA) are chronic, progressive, and disabling conditions that have a profound impact on the lives of patients and can lead to structural tissue damage. CD and RA share some single nucleotide polymorphisms (SNPs) in protein tyrosine phosphatase non-receptor types 2 and 22 (*PTPN2/22*). Understanding the effect SNPs in key genes in patients suffering from CD and RA is crucial to finding an effective treatment and generating novel therapeutic goals.

This master thesis will first recall the general aspects of CD and PR.

Then, the impact of SNPs in PTPN2 and PTPN22 on the development of CD and PR will be discussed.

Finally, the anti-inflammatory effects of spermidine a natural polyamine will be investigated for its potential therapeutic use in autoinflammatory immune disease patients with genetic anomalies.