

Cinétique de la perméabilité digestive, de l'inflammation intestinale et de la translocation bactérienne
dans le modèle murin d'arthrite induite à l'adjuvant

*Sophie Hecquet, Perle Totoson, Hélène Martin, Célian Peyronnel, Maude Tournier, Philippe Saas,
Jean-Paul Pais-de-Barros, Daniel Wendling, Céline Demougeot et Frank Verhoeven*

Introduction : Une translocation bactérienne (TB), une inflammation digestive et une perméabilité intestinale (PI) accrue ont été mises en évidence chez les patients atteints de spondyloarthrite (SpA). Cependant, le rôle physiopathologique et la temporalité de ces différents événements ne sont pas connus. L'objectif de notre travail a été d'étudier la cinétique de la PI et de la TB dans un modèle de rat d'arthrite réactionnelle, sous-groupe de SpA, le modèle d'arthrite induite à l'adjuvant (AIA).

Méthodes : L'arthrite a été induite chez des rats Lewis mâles âgés de 6 semaines par une injection à la base de la queue de *Mycobacterium butyricum* (J0). Les rats contrôles ont reçu une injection de sérum physiologique selon la même procédure. Trois temps différents de l'arthrite ont été étudiés : J4, phase pré-arthritique (AIA-preclinical), J11, phase d'apparition de l'arthrite (AIA-onset) et J28, phase aiguë de l'arthrite (AIA-acute). Dans chaque groupe (AIA et contrôle (n=15 par groupe)), la PI a été évaluée par la mesure des taux plasmatiques de zonuline et par l'expression iléale de zonuline et d'occludine (RT-qPCR et ELISA), l'inflammation intestinale a été évaluée par la mesure de l'expression iléale d'IL-8, d'IL-33, d'IL-17, d'IL-23p19 et du TNF- α (RT-qPCR) et par comptage lymphocytaire au niveau iléal (immunohistochimie). L'intégrité de la barrière intestinale a été évaluée en mesurant les taux plasmatiques de l'intestinal fatty acid binding protein (iFABP) par ELISA. L'atteinte articulaire a été évaluée par un score clinique arthritique (Sa) et un score radiographique (Sr). Les différences entre les 2 groupes et les corrélations ont été évaluées au moyen des tests de Mann-Whitney et de Spearman, respectivement.

Résultats : Le poids des rats AIA est significativement diminué de J4 à J28 par rapport aux rats contrôles, cette diminution s'associe à une atteinte arthritique clinique et radiographique sévère entre J11 et J28 (AIA-acute : Sa=3,9 \pm 1,0 ; Sr=23,8 \pm 8,1). Comparativement aux rats contrôles, l'AIA a induit une augmentation des taux plasmatiques de zonuline à J4, à J11 mais pas à J28 et de l'expression iléale de zonuline à J11. Il n'y avait pas de différence concernant l'expression iléale d'occludine. Les niveaux plasmatiques d'iFABP étaient augmentés chez les rats AIA à tous les stades de l'arthrite.

En ce qui concerne l'inflammation iléale, la phase préclinique a été caractérisée par une augmentation de l'expression iléale de l'ARNm de IL-8, de l'IL-33 et de l'IL-17. Lors de la phase onset, l'expression iléale des ARNm du TNF- α , de l'IL-23p19 et de l'IL-8 était augmentée. Aucun changement dans l'expression de l'ARNm des cytokines n'a été observé lors de la phase aiguë. Conformément à ces résultats, une augmentation du nombre de TCD4⁺ et de TCD8⁺ a été observée dans l'iléon des rats AIA par rapport aux rats contrôles au jour 4 et au jour J11. Aucune corrélation n'a été trouvée entre les scores cliniques et radiographiques de l'arthrite et les taux de zonuline. Une corrélation négative a été observée entre l'expression de l'ARNm de l'IL-8 intestinal et Sa. Une corrélation positive a été observée entre Sa et le nombre de lymphocytes CD4.

Conclusion : Nos données suggèrent qu'une inflammation intestinale et une augmentation de la perméabilité intestinale surviennent avant le développement de l'arthrite dans le modèle AIA.