

Translocation bactérienne dans le modèle d'arthrite induite à l'adjuvant :

Étude préliminaire et impact des AINS

Sophie Hecquet, Romain Bordy, Clément Prati, Daniel Wendling, Perle Totoson,

Céline Demougeot et Frank Verhoeven

Introduction : L'inflammation intestinale est un facteur important en cas de spondyloarthrite. Cette inflammation entérale est responsable d'une augmentation de la perméabilité digestive qui va donner lieu à une translocation bactérienne. Aucune donnée n'existe quant à l'effet des AINS sur cette translocation bactérienne en cas de spondyloarthrite. La zonuline et le lipopolysaccharide (LPS) ont été décrits comme de bons marqueurs de la perméabilité digestive et de la translocation bactérienne. L'arthrite induite à l'adjuvant est un modèle d'arthrite récente caractérisé par une ossification et une ankylose dans les suites de l'arthrite. Ce modèle peut être considéré comme un modèle d'arthrite réactionnelle dans lequel nos travaux antérieurs ont rapporté une nette efficacité des AINS avec des différences inter-molécules au niveau radiographique et vasculaire.

Méthodes : L'arthrite induite à adjuvant (AIA) a été induite chez des rats Lewis male de 6 semaines par une injection à la base de la queue de *Mycobacterium butyricum* dans de l'adjuvant incomplet de Freund. Un groupe de rats non AIA (contrôles) a reçu du sérum physiologique. Aux premiers signes d'arthrites (J11 après induction), les rats ont été évalués (score arthritique de 0 à 6) et traités quotidiennement par voie intrapéritonéale par naproxène (10 mg/kg/j), diclofenac (5mg/kg deux fois par jour), celecoxib (3 mg/kg/j) ou par l'excipient (groupe AIA-véhicule). Au bout de 21 jours de traitement, les rats ont été sacrifiés et nous avons évalué les taux sériques de zonuline et de LPS par ELISA et chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, respectivement. Les taux circulants de TNF- α et d'IL1- β ont été mesurés tout comme le score radiographique des pattes arrière (BMA High Resolution Digital X Ray (40mV, 10mA)).

Résultats : Comparativement aux rats contrôles, l'AIA a induit une augmentation significative des taux de zonuline ($p < 0.001$) mais pas de LPS. Les traitements par AINS ont permis une diminution significative et équivalente du score arthritique. Comparativement au groupe AIA-véhicule, le traitement par naproxène a diminué de manière significative le score radiographique ($p < 0.001$), les taux d'IL-1 de TNF ($p < 0.01$), de zonuline ($p < 0.001$) et de LPS ($p < 0.05$). Le celecoxib a diminué le score radiographique ($p < 0.001$), l'IL1 ($p < 0,01$), le TNF ($p < 0,01$) mais a augmenté les taux de zonuline ($p < 0.001$) sans effet sur le LPS. Le diclofenac a également diminué le score radiographique ($p < 0.001$), les taux de TNF ($p < 0,01$) et d'IL 1 ($p < 0,01$) mais a augmenté à la fois les taux de zonuline ($p < 0.01$) et de LPS ($p < 0.001$).

Discussion : Notre étude est la première à mettre en évidence une augmentation des taux de zonuline sérique dans le modèle AIA. De plus, nous avons mis en évidence pour la première fois un effet bénéfique du naproxène sur les taux de zonuline et de LPS contrairement au célécoxib et au diclofenac. Cette différence pourrait s'expliquer par le profil différent d'inhibition de la COX-2 entre ces trois molécules.

Conclusion : Nos résultats suggèrent qu'en cas d'arthrite induite à l'adjuvant, il existe une augmentation de la perméabilité digestive, améliorée par naproxène et aggravée par diclofenac et célécoxib.