



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Association entre les gènes *IL-2RA* et *IL-2RB* et l'état érosif chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce (cohorte ESPOIR et RMP)[☆]



Adeline Ruysen-Witrand^{a,b,c,*}, Cedric Lukas^d, Delphine Nigon^c, Karen Dawidowicz^e, Jacques Morel^d, Jean Sibilia^f, Bénédicte Jamard^c, Anne Cambon-Thomsen^{a,b}, Alain Cantagrel^{b,c,g}, Philippe Dieudé^{e,h}, Arnaud Constantin^{a,b,c}

^a Inserm, UMR1027, 31073 Toulouse, France^b UMR1027, université de Toulouse-III, 31073 Toulouse, France^c Centre de rhumatologie, hôpital universitaire Purpan, 1, place du Dr-Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France^d Département de rhumatologie, hôpital universitaire Lapeyronie, 34295 Montpellier, France^e Département de rhumatologie, hôpital universitaire Claude-Bernard-Bichat, université Paris-VII, Paris, France^f Département de rhumatologie, hôpital universitaire de Hautepierre, Strasbourg, France^g JE2510, Toulouse, France^h Inserm U699, université Paris-VII, 75018 Paris, France

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Accepté le 2 octobre 2013

Disponible sur Internet le 3 mai 2014

Mots clés :

Polyarthrite rhumatoïde

*IL-2RA**IL-2RB*

Polymorphisme nucléotidique simple

Auto-anticorps

Progression de la maladie

R É S U M É

Objectifs. – Déterminer l'impact des polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) dans les gènes *IL-2RA* (rs2104286) et *IL-2RB* (rs743777 et rs3218253) sur les risques d'érosion chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR).

Méthodes. – Ce travail dérive de deux cohortes prospectives de PR précoce : les cohortes ESPOIR ($n = 439$) et RMP ($n = 180$). Les proportions de patients avec érosion au départ et à un an en fonction des génotypes de l'*IL-2RA* (rs2104286) ou des haplotypes générés par les deux SNP de l'*IL-2RB* ont été comparées dans la population totale et chez les patients positifs pour les ACPA. Une méta-analyse déterminant le risque érosif en fonction des haplotypes des deux SNP de l'*IL-2RB* a été réalisée en utilisant la méthode de Mantel-Haenszel. Un modèle multivarié a été utilisé afin de déterminer l'effet indépendant des haplotypes d'*IL-2RB* sur le risque érosif.

Résultats. – L'haplotype AC d'*IL-2RB* était associé de manière significative avec les taux d'érosion chez les patients positifs pour les ACPA dans la cohorte ESPOIR (taux d'érosion : AC/AC : 78 % contre GC ou GT/GC ou GT : 44 %, $p = 0,001$). Une méta-analyse des cohortes ESPOIR et RMP a confirmé que le fait de porter l'haplotype AC était significativement associé au taux d'érosion à un an dans la population totale (OR [IC95 %] = 1,92 [1,14–3,22], $p = 0,01$) et chez les patients ACPA-positifs (OR [IC95 %] = 3,34 [1,68–6,67], $p = 0,0006$). Un modèle multivarié dans la cohorte ESPOIR a démontré l'effet indépendant de l'haplotype AC (6,03 [1,94–18,69], $p = 0,002$) sur le risque érosif chez les patients ACPA-positifs.

Conclusion. – Un haplotype formé par deux SNP localisés dans le gène *IL-2RB* était associé à l'état érosif dans la PR précoce.

© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un des désordres auto-immuns et systémiques les plus fréquents, caractérisé par une

inflammation périphérique articulaire de la synoviale qui aboutit au final à la destruction de l'articulation et augmente la mortalité [1]. L'étiologie de la PR est complexe et multifactorielle mais les études d'agrégation familiale et de concordance entre jumeaux indiquent que les facteurs génétiques jouent un rôle significatif dans son induction, avec une héritabilité estimée à 60 % [2,3]. L'association entre la région des antigènes des leucocytes humains (HLA) et la susceptibilité à la PR et sa sévérité a été établie depuis de nombreuses années et plus récemment des interactions spécifiques entre des allèles de l'épitope partagé *HLA-DRB1* (*HLA-DRB1*SE*) avec les facteurs environnementaux, comme le fait de fumer, ont été

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.10.002>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : adruiysen@hotmail.com (A. Ruysen-Witrand).

décrites [4]. Au cours de ces dernières années, plusieurs facteurs de susceptibilité nouveaux ont été identifiés et leurs associations avec la PR ont été confirmées de manière indépendante : *PTPN22*, *TRAF1/C5*, *OLIG3/TNFAIP3* et *STAT4* [5,6]. Dans presque tous les cas, il a été montré que de tels gènes de susceptibilité étaient associés à la PR avec présence d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) mais pas à la PR ACPA-négative. La présence d'ACPA est devenue un critère diagnostique et pronostique de la PR important et il a été suggéré que la présence ou l'absence d'ACPA pouvait définir différentes entités de la maladie. En effet, des études cliniques montrent que les patients atteints de PR avec présence d'ACPA étaient différents des patients négatifs pour les auto-anticorps en termes d'activité de la maladie, de sévérité structurale et de réponse aux traitements de fond [7,8]. Ainsi, l'association entre des polymorphismes génétiques et la sévérité de la maladie dépend souvent de la présence d'ACPA [9,10].

De nombreuses voies de signalisation et de molécules sont impliquées dans le développement, l'homéostasie et la fonction des sous-populations de lymphocytes T. L'interleukine-2 (IL-2), une cytokine considérée auparavant comme étant principalement impliquée dans l'activation et la prolifération des lymphocytes T, est une de ces molécules.

Le récepteur de haute affinité de l'IL-2 (IL-2R) est un hétérodimère constitué de la chaîne α (IL-2RA, CD25), la chaîne β (IL-2RB, CD122) et la chaîne γ (γ c, CD132) commune aux récepteurs de cytokines [11,12]. En conséquence, l'inactivation ciblée des gènes *IL2*, *IL-2RA* ou *IL-2RB* chez la souris cause une inflammation systémique multi-organes [13–15], tout comme une mutation spontanée du récepteur de l'IL-2 chez l'homme [16]. Ce phénotype n'est pas dû à une altération de la mort cellulaire induite par l'activation des lymphocytes T activés, un processus dans lequel l'IL-2 joue aussi un rôle important, mais plutôt à une déplétion sévère du pool de Treg CD4⁺ CD25⁺ périphériques [17]. De nombreux travaux ont montré l'importance des lymphocytes T CD4⁺ CD25⁺ (exprimant l'IL-2R α) dans la rupture de la tolérance impliquée dans la pathogénie de la PR [18].

En 2007, la première étude d'association pangénomique (GWAS) réalisée dans la PR par le Wellcome Trust Case-Control Consortium (WTCCC) a identifié un nombre de loci atteignant une signification pangénomique, incluant un polymorphisme nucléotidique simple (SNP) dans le gène *IL-2RA* (rs2104286) et un SNP dans le gène *IL-2RB* (rs743777) [19]. Ces résultats ont été répétés dans deux populations indépendantes [20,21]. Une étude de validation de l'étude WTCCC initiale a identifié un autre SNP dans le gène *IL-2RB* (rs3218253) associé à une prédisposition pour la PR [22] et une étude récente réalisée sur une population asiatique a identifié une association entre les polymorphismes rs2104286 et rs3218253 et une prédisposition pour la PR [23].

Dans cette étude, nous avons analysé l'association entre ces trois SNP dans *IL-2RA* et *IL-2RB* et le statut érosif dans deux cohortes de patients atteints de PR précoce (les cohortes ESPOIR et RMP), en prenant en compte la présence d'ACPA.

2. Méthodes

2.1. Population étudiée

2.1.1. La cohorte ESPOIR

Ce travail est dérivé d'une large cohorte nationale, multicentrique, longitudinale et prospective de 813 patients atteints d'arthrite précoce, la cohorte ESPOIR, dont le but est d'analyser le diagnostic, les marqueurs pronostiques, l'épidémiologie, la pathogénie et les facteurs médico-économiques de la PR. Les caractéristiques de la cohorte ont été décrites précédemment dans un autre travail [24]. Brièvement, 813 patients atteints d'arthrite

précoce avec une durée d'arthrite < 6 mois et absence de traitement de fond (DMARD) ou par glucocorticoïdes ont été inclus entre 2002 et 2005 et suivis de manière prospective tous les 6 mois pendant les 2 premières années, puis annuellement. Les patients ont subi des examens cliniques, biologiques et radiologiques à la première visite ainsi qu'à chaque nouvelle visite.

Pour la présente étude, nous avons sélectionné les patients qui répondaient à la première visite aux critères de 1987 de la PR du Collège américain de rhumatologie (ACR), pour lesquels on disposait de radiographies des mains et des pieds à la première visite ainsi qu'à un an de suivi ainsi que des données génotypiques pour les 3 SNP d'intérêt dans *IL-2RA* et *IL-2RB*.

Des comités d'évaluation institutionnels locaux ont approuvé l'étude et un consentement informé écrit a été obtenu de tous les sujets de l'étude [24].

2.1.2. La cohorte RMP

Un échantillon indépendant de 250 patients atteints d'arthrite précoce, remplissant les critères de 1987 de l'ACR pour la PR, inclus dans une cohorte régionale, longitudinale, prospective de patients Français atteints d'arthrite précoce, recrutés de 1992 à 2001, la cohorte RMP (Rangueil Midi-Pyrénées), a été utilisé pour valider les résultats de l'étude d'association conduite sur la cohorte ESPOIR [25–28]. Tous les patients présentaient une durée de la maladie < 1 an.

2.2. Données cliniques

2.2.1. La cohorte ESPOIR

Tous les patients ont subi un examen clinique lors de la première visite et à un an. Les caractéristiques démographiques, incluant l'âge, le genre, la durée des symptômes, la thérapie actuelle par DMARD et la dose moyenne de glucocorticoïdes ont été collectées, ainsi que l'activité de la maladie établie selon le score d'activité de la maladie sur 28 articulations (DAS 28) [29]. Les patients ont été classifiés comme « fumeur » ou « n'ayant jamais fumé » d'après leur déclaration sur leurs habitudes à la première visite.

2.2.2. La cohorte RMP

Tous les patients inclus dans l'étude ont subi un examen clinique annuel. Les caractéristiques démographiques, la durée de la maladie et le DAS 28 ont été collectés.

2.3. Variables immunologiques

2.3.1. Cohorte ESPOIR

Les anticorps anti-CCP2 (ACPA, Elisa, DiaSorin, France, Positif > 50U/mL) ont été analysés lors de la première visite par un laboratoire centralisé en utilisant la même technique.

2.3.2. Cohorte RMP

Les anticorps anti-CCP2 ont été détectés par Elisa d'après les instructions du producteur (IMMUNOSCAN RA ; Euro-Diagnostica, Arnhem, Pays-Bas).

2.4. Génotypage SNP

Les 3 SNP d'intérêt localisés dans les gènes *IL-2RA* (rs2104286) et *IL-2RB* (rs743777 et rs3218253) [19–22] ont été génotypés en utilisant l'analyse par réaction en chaîne par polymérase, en cinétique et allèle-spécifique, par KBiosciences (Herts, Royaume-Uni) et en utilisant la méthode KASPar pour les deux cohortes ESPOIR et RMP.

Le taux de succès était de 97,9% pour rs2104286, 98,03% pour rs743777 et 96,9% pour rs3218253 dans la cohorte ESPOIR et 99,2% pour rs2104286, 98,4% pour rs743777 et 98,8% pour rs3218253 dans la cohorte RMP.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387459>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387459>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)