



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Article original

Associations entre les polymorphismes du gène codant pour l'interleukine-1 et la prédisposition à la spondylarthrite ankylosante : méta-analyse[☆]

Wu-in Lea^a, Young Ho Lee^{b,*}

^a Collège universitaire de médecine de Corée, Séoul, Corée

^b Division de rhumatologie, département de médecine interne, hôpital universitaire Anam de Corée, Collège universitaire de médecine de Corée, 126-1, Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Séoul 136-705, Corée

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 22 juillet 2011

Disponible sur Internet le 26 novembre 2011

Mots clés :

Interleukine-1

Polymorphisme

Spondylarthrite ankylosante

Méta-analyse

RÉSUMÉ

Objectif. – Le but de cette étude était de déterminer si les polymorphismes du gène codant pour l'interleukine-1 (IL-1) prédisposaient au développement d'une spondylarthrite ankylosante (SpA).

Méthodes. – Les auteurs ont réalisé des méta-analyses sur les associations entre les polymorphismes du gène pour IL-1 (*IL-1*) et la prédisposition à la SpA, en utilisant les modèles à effets fixes ou aléatoires. Afin d'éviter les redondances et les données précédemment sujettes à la méta-analyse, nous avons uniquement réalisé une méta-analyse sur des études qui présentent de nouvelles données sur les polymorphismes de l'*IL-1* dans la SpA.

Résultats. – Un total de neuf études consistant en 20 comparaisons séparées d'associations entre les polymorphismes de l'*IL-1* et la prédisposition à la SpA a été inclus dans cette méta-analyse. Elles ont été conduites sur des échantillons de populations issues d'Europe, Asie et Américains d'origine latine. La méta-analyse a révélé une association significative entre l'allèle 2 du polymorphisme *IL-1F10.3* (rs3811581) et le risque de développer une SpA chez les Européens (*odds ratio* [OR]=0,775 ; intervalle de confiance à 95 % (95 % CI)=0,605–0,992 ; probabilité [P]=0,043). De plus, l'OR de l'allèle 2 de *IL-1A+889* (rs1800587) a été trouvé augmenté de manière significative chez les Européens atteints de SpA (OR = 1,357 ; 95 % CI = 1,085–1,697 ; P = 0,007). Néanmoins, des méta-analyses des polymorphismes *IL-1B-511*, *IL-1B+3953* et *ILF7.1* et des nombres variables des répétitions en tandem du gène codant pour l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (*IL-1RN VNTR*) n'ont révélé aucune association entre la SpA et ces polymorphismes.

Conclusions. – En plus des trois polymorphismes connus de l'*IL-1*, rs2856836, rs17561 et rs1894399, trouvés lors d'une méta-analyse précédente, cette méta-analyse montre que les polymorphismes *IL-1F10.3* et *IL-1A+889* sont associés au développement de la SpA chez les Européens mais pas les Asiatiques.

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La spondylarthrite ankylosante (SpA) est un désordre inflammatoire chronique caractérisé par une inflammation des articulations spinales et sacro-iliaques, ce qui cause initialement une érosion osseuse et articulaire, et mène éventuellement à l'ankylose [1]. De forts facteurs génétiques ont été impliqués dans l'étiologie de cette maladie. L'antigène des leucocytes humains (HLA) B27 est le premier facteur génétique identifié dans la SpA et il a été démontré qu'il conférerait la plus forte prédisposition à la SpA [2]. Cependant, il apparaît de plus en plus que des gènes autres que HLA-B27 contribuent également à la prédisposition à la SpA [1].

La région chromosomique 2q13 est associée à la SpA. Le groupe des gènes de la famille de l'interleukine-1 (*IL-1*) se trouve à 132 cM du télomère-p du chromosome 2 dans une région liée à la prédisposition à la SpA [3]. L'IL-1 est sécrétée par les macrophages activés dans la synoviale enflammée et initie le recrutement des cellules inflammatoires ainsi que l'inflammation. La famille des gènes de l'IL-1 contient neuf gènes, les gènes *IL-1A*, *IL-1B*, *IL-1F7*, *IL-1F9*, *IL-1F6*, *IL-1F8*, *IL-1F5*, *IL-1F10* et l'antagoniste du récepteur à IL-1 (*IL-1RN*) regroupés au sein d'une région d'environ 360 kb [4]. Six de ces gènes, *IL-1F7*, *IL-1F9*, *IL-1F6*, *IL-1F8*, *IL-1F5* et *IL-1F10* partagent une homologie structurale avec les gènes *IL-1A/B* (les agonistes pro-inflammatoires de l'IL-1) et *IL-1RN* (l'antagoniste anti-inflammatoire de l'IL-1) et se trouvent entre *IL-1A* et *IL-1RN* [5]. Des études précédentes ont révélé que les polymorphismes de l'*IL-1*, y compris deux polymorphismes nucléotidiques (SNP), aux positions –511 et +3954 du gène *IL-1B*, et un nombre variable de répétitions en tandem du gène de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (*IL-1RN VNTR*) sont associés à un risque accru de développer

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2011.06.010).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lyhcg@korea.ac.kr (Y.H. Lee).

une maladie auto-immune [6]. Les polymorphismes de l'*IL-1* ont été rapportés comme étant associés à la prédisposition à la SpA dans quelques, mais pas toutes les études [7–15]. Ces résultats contradictoires peuvent être dus à des petites tailles d'échantillons, à une faible puissance statistique ou une hétérogénéité clinique. Dans cette étude, nous avons adopté une approche de méta-analyse permettant d'éviter les limitations des études individuelles et de résoudre ces disparités [16–18]. Le but de cette étude était de déterminer si les polymorphismes de l'*IL-1* conféraient une prédisposition à la SpA.

2. Méthodes

2.1. Identification des études éligibles et extraction des données

Nous avons recherché les études qui ont examiné les associations entre les polymorphismes de l'*IL-1* et la SpA. Une recherche dans la littérature a été menée en utilisant Medline afin d'identifier les articles disponibles (publiés jusqu'en juillet 2010) dans lesquels les polymorphismes de l'*IL-1* ont été déterminés chez les patients atteints de SpA et des sujets témoins. Des combinaisons de mots clés, comme « interleukine-1 », « IL-1 », « polymorphisme », « spondylarthrite ankylosante » et « SpA » ont été entrées comme « medical subject heading » (MeSH) et mots de texte. Les références parmi les études identifiées ont également été étudiées afin d'identifier des études additionnelles non indexées par Medline. Les études d'associations génétiques qui ont déterminé les distributions des génotypes de l'*IL-1* chez les patients atteints de SpA et les témoins étaient éligibles pour l'inclusion. Les études étaient incluses dans l'analyse si :

- il s'agissait d'études cas-témoins ;
- elles contenaient des données originales ;
- elles fournissaient suffisamment de données pour calculer les odds ratios (OR).

L'information suivante a été extraite de chaque étude : premier auteur, année de publication, caractéristique ethnique de la population étudiée, nombre de cas et de témoins, le génotype et l'information sur la fréquence des allèles pour les polymorphismes de l'*IL-1*.

2.2. Évaluation du biais de publication

Des représentations de type funnel sont utilisées pour détecter les biais de publication mais elles nécessitent une gamme d'études de tailles diverses et des jugements subjectifs et ainsi, nous avons évalué le biais de publication en utilisant le test de régression linéaire de Egger et al. [19], qui mesure l'asymétrie de la représentation funnel sur une échelle logarithmique naturelle des OR.

2.3. Évaluation des associations statistiques

Les fréquences alléliques des polymorphismes de l'*IL-1* des études respectives ont été déterminées par la méthode de comptage des allèles. Nous avons examiné le contraste de l'effet allélique des polymorphismes 2 (allèle mineur) versus 1 (allèle commun) de l'*IL-1*. Et pour l'*IL-1RN VNTR*, l'allèle 1 (*IL-1RN*1*), contenant quatre répétitions, était le plus commun. Les autres allèles, représentant trois (*IL-1RN*4*), cinq (*IL-1RN*3*) et six répétitions (*IL-1RN*5*) d'un tandem de 86 pb de long apparaissent rarement dans la plupart des populations générales. Les allèles *IL-1RN*1*/**3*/**4*/**5* sont tous référencés sous l'*IL-1RN* long (les allèles *L*) [20]. Deux répétitions (*IL-1RN*2*) ont été rapportées comme étant associées à des maladies auto-immunes [21]. Nous avons réalisé une méta-analyse de

l'allèle 2 versus l'allèle *L*. Les points d'estimation du risque, les OR et les intervalles de confiance à 95% (CI) ont été estimés pour chaque étude. Nous avons évalué les variations à l'intérieur et entre les études ou l'hétérogénéité en utilisant la statistique *Q* de Cochran [22]. Ce test d'hétérogénéité évalue l'hypothèse nulle que toutes les études analysent le même effet. Nous avons également quantifié l'effet de l'hétérogénéité en utilisant $I^2 = 100\% \times (Q-df)/Q$ [23]. I^2 varie de 0 à 100% et représente la proportion de variabilité entre études qui peut être attribuée à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard. Les valeurs de I^2 de 25, 50 et 75% ont été définies comme des estimations faibles, modérées et élevées, respectivement. Les effets fixes assument que les facteurs génétiques ont des effets similaires sur la prédisposition à la SpA à travers toutes les études analysées et que les variations observées entre les études sont causées par le hasard uniquement [24]. Le modèle à effets aléatoires assume que des études différentes présentent une diversité substantielle et évalue à la fois les erreurs d'échantillonnage parmi les études et les variances entre les études [25]. Si les groupes étudiés ne présentent pas d'hétérogénéité, les modèles à effets fixes et aléatoires produisent des résultats similaires et sinon le modèle à effets aléatoires produit généralement des intervalles de confiance plus larges que le modèle à effets fixes. Le modèle à effets aléatoires est utilisé quand l'hétérogénéité entre les études est évidente [24]. Les manipulations statistiques ont été entreprises en utilisant un programme informatique de type « comprehensive meta-analysis » (Biosta, Englewood, NJ, États-Unis). Une méta-analyse précédente a été réalisée sur les relations entre les polymorphismes de l'*IL-1* et la SpA [8]. Afin d'éviter la duplication et la mise à jour des données utilisées dans la méta-analyse précédente, nous avons réalisé une méta-analyse sur les études si de nouvelles données sur les polymorphismes de l'*IL-1* dans la SpA étaient rapportées. Nous avons réalisé une méta-analyse des associations entre les polymorphismes et la SpA s'il y avait au moins deux comparaisons.

3. Résultats

3.1. Les études incluses dans la méta-analyse

Les recherches électroniques et manuelles ont conduit à l'identification de 18 études et 13 ont été sélectionnées pour une analyse complète du texte en se basant sur leurs titres et leurs résumés [7–15,26–29]. Quatre études ont été exclues parce qu'elles ne contenaient pas de données extractibles [26,27] ou de données de liaisons familiales [28,29]. Un total de neuf études pertinentes ont rempli les critères d'inclusion dans l'étude [7–15]. Une des études éligibles contenait des données sur dix groupes différents [8] et une autre étude contenait des données sur trois groupes différents [10]. Ces groupes ont été traités indépendamment et ainsi un total de 20 comparaisons séparées ont été disponibles pour l'analyse. Les données sur le génotype des cohortes canadiennes et taiwanaises dans l'étude de Sim et al. [8] avaient été précédemment rapportées par Chou et al. [11] et par Maksymowych et al. [10] et les données concernant rs419598, rs315952 et l'*IL-1RN VNTR* utilisées dans la cohorte britannique de l'étude par Sim et al. [8] avaient été précédemment publiées par Timms et al. [12]. Ainsi, nous avons inclus seulement une donnée afin d'éviter la duplicité des données. À cause du nombre limité d'études sur les polymorphismes, nous avons réalisé six types de méta-analyses sur les polymorphismes *IL-1B-511* (rs16944), *IL-1B+3953* (rs1143634), *IL-1A+889* (rs1800587), *IL-1F10.3* (rs3811581), *IL-1F7.1* (rs2723187) et *IL-1RN VNTR*. Les caractéristiques sélectionnées à partir des neuf études et déterminant la relation entre les polymorphismes de l'*IL-1* et les risques de développer une SpA sont résumées dans le Tableau 1.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387615>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387615>

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