



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

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



Article original

Effets des polymorphismes des gènes *TRAILR1* et *TNFR1A* sur la réponse au traitement anti-TNF chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de rhumatisme psoriasique[☆]

María José Morales-Lara^{a,1}, Juan D. Cañete^{b,1}, Daniel Torres-Moreno^c, María Victoria Hernández^b, Francisco Pedrero^d, Raquel Celis^b, María Sergia García-Simón^a, Pablo Conesa-Zamora^{c,*}

^a Service de pharmacie, hôpital universitaire Santa-María-del-Rosell (HUSMR), Paseo Alfonso XIII, 61, 30203 Cartagène, Espagne

^b Unité pour l'arthrite, service de rhumatologie, hôpital universitaire de Barcelone et Institut de recherches biomédicales August-Pi-et-Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelone, Espagne

^c Groupe FFI011 de pathologie moléculaire et de pharmacogénétique, service de pathologie, HUSMR, 30203 Carthagène, Espagne

^d Hôpital de jour, HUSMR, 30203 Carthagène, Espagne

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 7 février 2012

Disponible sur Internet le 7 mai 2012

Mots clés :

Polyarthrite rhumatoïde
 Rhumatisme psoriasique
 Pharmacogénétique
 Polymorphisme de *TRAILR1* et de *TNFR1A*
 Anti-TNF-alpha

RÉSUMÉ

Objectifs. – Puisque le rôle des polymorphismes des récepteurs de mort (TNFR) tels que le récepteur *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 1* (*TRAILR1*) et le récepteur *tumor necrosis factor receptor 1A* (*TNFR1A*) joués dans la réponse au traitement anti-TNF reste inconnu, nous avons évalué l'association entre les polymorphismes des gènes *TRAILR1* et *TNFR1A* (rs20575/G626G et rs767455/G36A) et la pharmacogénétique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de rhumatisme psoriasique (RP) traités par anti-TNFα.

Méthodes. – Cent quarante-cinq patients (90 PR et 55 RP) traités par anti-TNFα (PR : 75 infliximab, huit étanercept, sept adalimumab ; RP : 27 infliximab, 19 étanercept, neuf adalimumab) ont été génotypés pour les polymorphismes de *TRAILR1* et de *TNFR1A* par discrimination allélique. La réponse aux anti-TNFα était évaluée selon les critères de l'European League Against Rheumatism (EULAR).

Résultats. – Dans la PR, le génotype CC de *TRAILR1* était associé à une meilleure réponse après trois à six mois de traitement par anti-TNFα (CC : 91,7 % versus CG/GG : 62,2 % ; $p = 0,019$, et CC : 82,6 % versus CG/GG : 56,1 % ; $p = 0,019$, respectivement). Des résultats similaires ont été observés uniquement chez les patients traités par infliximab. En ce qui concerne le polymorphisme de *TNFR1A*, une association entre le génotype AA et une plus mauvaise réponse à trois mois a été observée chez les patients atteints de PR (AA : 39,3 % versus AG/GG : 19,0 % ; $p = 0,04$).

Dans le RP, le génotype CC de *TRAILR1* était associé uniquement à une réponse EULAR à l'infliximab après six mois (CC : 71,4 % versus CG/GG : 50 % $p = 0,048$). Comparé à la PR, le polymorphisme de *TNFR1* dans le RP était associé à une meilleure réponse à trois mois (AA 88 % versus AG/GG 58,9 % ; $p = 0,04$).

Conclusions. – Cette étude apporte les premières preuves qu'un polymorphisme de *TRAILR1* influe sur la réponse au traitement par anti-TNFα chez les patients atteints de PR et suggère aussi que le polymorphisme *TNFR1A* peut avoir des effets opposés sur la réponse aux anti-TNFα chez les patients atteints de PR ou de RP.

© 2012 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Le facteur alpha de nécrose tumorale (TNFα) est une cytokine pro-inflammatoire qui agit comme le ligand des récepteurs

TNF-R1 et TNF-R2 et joue un rôle majeur dans la pathogénèse de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et du rhumatisme psoriasique (RP) [1,2]. Même si l'apparition du traitement par anti-TNFα a conduit à des améliorations spectaculaires en termes de prise en charge de la maladie, une bonne partie des patients ne bénéficie pas correctement de ces traitements ou souffre d'effets indésirables [2].

Des biomarqueurs pharmacogénomiques pourraient améliorer l'efficacité des traitements biologiques en sélectionnant correctement les patients. Divers polymorphismes de gènes ont fait l'objet d'études en lien avec la réponse aux traitements par anti-TNFα pour la PR, dont les plus étudiés sont ceux liés au TNFα (TNFA, promoteur du TNF, haplotypes du TNFA et récepteurs de TNF) [3–5],

DOI de l'article original : 10.1016/j.jbspin.2012.02.003.

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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pablo.conesa@carm.es (P. Conesa-Zamora).

¹ Les deux premiers auteurs ont contribué à l'étude à part égale (premiers coauteurs).

et les polymorphismes des gènes des récepteurs cellulaires pour le fragment Fc des IgG, FCGR3A et FCGR2A [6,7]. Les résultats de ces études sont contradictoires et aucun marqueur génétique adéquat n'a été identifié pour le moment.

Vu l'importance des récepteurs de mort associés aux récepteurs de TNF α dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire, du fait de leur rôle dans les affections inflammatoires chroniques et leur prédisposition au cancer [8–12], nous avons émis l'hypothèse que certains des polymorphismes étudiés impliqués dans le codage des gènes pour les TNF-R, tels que les gènes *rs20575* (C626G) pour le récepteur *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 1* (TRAILR1) et *rs767455* (G36A) pour le récepteur *tumor necrosis factor receptor 1A* (TNFR1A), pourraient influencer la réponse aux traitements par anti-TNF α . C'est pourquoi nous avons analysé les effets des polymorphismes de *TRAILR1* et de *TNFR1A* sur la réponse aux traitements par anti-TNF α chez les patients atteints de PR et de RP.

2. Méthodes

2.1. Patients

Les patients de l'étude ont été recrutés à partir de consultations externes des services de rhumatologie de deux hôpitaux (HU et HUSMR), situés dans différentes régions géographiques de l'Espagne (Tableau 1). Tous les patients sont de type caucasien et remplissent les critères de classification correspondant pour la PR et le RP [13,14] et aucun n'a ou n'avait eu de maladie néoplasique. L'étude a été approuvée par les comités d'éthique des hôpitaux respectifs et tous les participants ont donné leur consentement éclairé.

La protéine C-réactive (CRP, mg/dL) et le facteur rhumatoïde (FR) (positif > 25 IU) effectués par néphélogéométrie, la vitesse de sédimentation des hématies (VS, mm/1 h), le Questionnaire sur l'évaluation de l'état de santé (QEES) et le traitement prescrit ont tous été enregistrés au début de l'étude. L'activité de la maladie a été évaluée grâce au DAS-28 basé sur quatre éléments, dont la VS.

Nous avons évalué l'efficacité selon les critères de réponse European League Against Rheumatism (EULAR) [15] à trois et six mois après début des traitements par anti-TNF α .

2.2. Le génotypage des polymorphismes de *TRAILR1* et *TNFR1A*

Des prélèvements de sang périphérique non coagulé avec éthylènediaminetetraacétate (EDTA) ont été recueillis et l'ADN a été extrait en utilisant le système automatisé d'extraction d'ADN Maxwell 16 et un kit d'extraction d'ADN pour prélèvements sanguins (cat: AS1010) (Promega, Madison, États-Unis) d'après les instructions du fabricant. Les génotypes *rs767455* et *rs20575* ont été déterminés grâce à un kit de chimie Kbioscience (Hertfordshire, Royaume-Uni), qui a conçu et utilisé les essais basés sur la propriété d'un allèle spécifique compétitif révélé par la technique PCR (KASPar), un système de génotypage polymorphisme

Tableau 1

Traitement, affection et nombre de patients pour chaque hôpital participant.

	HU		HUSMR		Total
	PR n (%)	RP n (%)	PR n (%)	RP	
<i>Traitement</i>					
Infliximab	33 (68,7)	15 (34,9)	42 (100)	12 (100)	102
Adalimumab	7 (14,6)	9 (20,9)	–	–	16
Étanercept	8 (16,7)	19 (44,2)	–	–	27
Total	48	43	42	12	145

HU : hôpital universitaire ; HUSMR : hôpital universitaire Santa María de Rosell ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RP : rhumatisme psoriasique.

d'un seul nucléotide (SNP) qui utilise le transfert d'énergie de fluorescence par résonance (FRET) pour absorber les oligonucléotides cassettes [16,17]. La PCR était effectuée à 94 °C pendant cinq minutes, puis en 35 cycles à 57 °C pendant 25 secondes et à 72 °C pendant 40 secondes. Les détails de la méthode utilisée sont disponibles à l'adresse <http://www.kbioscience.co.uk>. Un thermocycleur en temps réel 7500F a été utilisé pour la lecture des plaques (Applied Biosystems, Foster City, CA, États-Unis).

2.3. Analyse statistique

L'analyse statistique de la distribution des génotypes *TNFR1A* et *TRAILR1* chez les patients et leur association à la réponse aux anti-TNF α a été réalisée grâce à la méthode exacte de Fisher sauf indication contraire. La réponse au traitement selon les critères de réponse EULAR était évaluée en comparant ceux sans réponse à ceux avec une moyenne ou bonne réponse globale. La moyenne et l'écart-type (ET) étaient comparés grâce au test *t* de Student. L'analyse statistique a été réalisée grâce au programme informatique Epidat V.3.1. (Xunta de Galicia, Espagne ; Pan American Health Organization, Washington DC, États-Unis ; 2005). Les analyses du déséquilibre des liaisons et de l'haplotype ont été réalisées avec l'application en ligne Shesis à <http://analysis2.bio-x.cn/myAnalysis.php>.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques démographiques et cliniques

Nous avons inclus 145 patients (90 PR et 55 RP) commençant le traitement par anti-TNF α pour la première fois. Les patients atteints de PR avaient 61,3 ans (13,7) (moyenne \pm ET), 83,3% étaient des femmes, la durée de la maladie était de 16,1 ans (9,9), 86,7% étaient positifs au FR et 95,6% avaient pris des *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD) (77,8% méthotrexate, 17,8% léflunomide). En tout, 75 des 90 patients atteints de PR ont été traités par infliximab, huit par étanercept et sept par adalimumab (Tableau 2). Des infusions de 3 mg/kg d'infliximab ont été administrées aux semaines 0, 2 et 6, et ensuite toutes les huit semaines. L'étanercept a été administré à raison de 50 mg/semaine en sous-cutané et l'adalimumab à raison de 40 mg en sous-cutané toutes les deux semaines. Un patient atteint de PR traité par infliximab n'a pas été évalué à six mois car le traitement a été suspendu dû aux effets indésirables.

Les patients atteints de RP avaient 51,4 ans (10,8), 43,6% étaient des femmes, la durée de la maladie était de 16,2 ans (9,6), 9,1% étaient positifs au FR faiblement concentré (< 100 IU/mL) et 92,7% avaient pris des DMARD (74,2% méthotrexate, 17,8% léflunomide). En tout, 27 des 55 patients ont été traités par infusions de 5 mg/kg d'infliximab, 19 par étanercept et neuf par adalimumab, aux mêmes fréquences et/ou doses que les patients atteints de PR (Tableau 3).

3.2. Fréquences des génotypes et des allèles de la population entière

Les fréquences de génotypes des polymorphismes de *TNFR1A* et de *TRAILR1* pour toute la population de l'étude étaient AA 32,6, AG 47,2, GG 20,2 et GG 26,9, GC 49,7, CC 23,4, respectivement. Ces distributions de génotypes étaient cohérentes avec l'équilibre de Hardy-Weinberg ($p > 0,5$) et similaires aux autres populations caucasiennes [8,18]. Les fréquences alléliques étaient A 56,2, G 43,8 et G 51,7, C 48,3, respectivement. Les distributions génotypique et allélique étaient similaires aux fréquences HapMap-CEU (européennes) (AA 28,3, AG 41,7, GG 30,0 [A 49,2, G 50,8] et GG 20,0, GC 41,7, CC 38,3 [G 59,2, C

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387800>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387800>

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