

Le gène de ACE n'est pas impliqué dans la susceptibilité génétique de la sclérodermie systémique : résultats d'une large cohorte de malades Caucasiens Européens et méta-analyse.

WIPFF J^{1,2}, DIEUDE P³, AVOUAC J^{1,2}, TIEV K⁴, HACHULLA E⁵, GRANEL B⁶, DIOT E⁷, SIBILIA J⁸, MOUTHON L⁹, MEYER O³, KAHAN A¹, BOILEAU C^{2,10}, ALLANORE Y^{1,2}.

¹ Paris Descartes Université, Rhumatologie A, Hôpital Cochin, ² INSERM U781, Paris Descartes Université, Hôpital Necker, ³ Paris 7 Université, Rhumatologie, Hôpital Bichat, ⁴ Pierre et Marie Curie Université, Hôpital Saint-Antoine, ⁵ Lille II Université, Médecine Interne, Lille, ⁶ Inserm U399, faculté de médecine de La Timone, Marseille, ⁷ INSERM U618, IFR 135, CHU Bretonneau, Tours, ⁸ Louis Pasteur Université, Rhumatologie, Hôpital Hautepierre, Strasbourg, ⁹ Paris Descartes Université, Médecine Interne, Hôpital Cochin, Paris, ¹⁰ Service de Biochimie, UVSQ, A. Paré, Boulogne-Billancourt, France

Introduction: La sclérodermie systémique (ScS) est caractérisée par une atteinte microcirculatoire diffuse et précoce responsable de phénomènes vasospastiques. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) est une enzyme clé dans le système Rénine-Angiotensine en favorisant la vasoconstriction. Plusieurs études ont démontré une association entre un polymorphisme fonctionnel d'insertion du gène ACE, appelé insertion/délétion (I/D), et des maladies vasculaires, mais des résultats contradictoires ont été publiés dans la ScS.

Objectif: Déterminer l'implication de polymorphismes du gène ACE, dont l'insertion/délétion I/D, dans la ScS dans une large cohorte française caucasienne.

Méthodes: Dans un premier temps, nous avons génotypé le polymorphisme I/D chez 774 sujets non apparentés comprenant 494 patients atteints de ScS et 280 témoins appariés, tous d'origine française caucasienne. L'âge moyen des ScS était de 57±14 ans et la durée de maladie moyenne de 12±9 ans. 84% des patients ScS (n=416) étaient des femmes et 67% avaient des formes diffuses. Puis, 1170 sujets (659 ScS et 511 témoins) ont été testés pour 2 SNPs (rs4309 et rs4362) du gène ACE. Les fréquences alléliques et génotypiques de chaque SNP ont été comparées entre les deux populations par un test exact de Fisher. Les Odds Ratio (OR) correspondants ont été calculés en prenant, pour chaque SNP, comme valeur de référence soit le génotype le plus fréquent, soit le génotype homozygote pour l'allèle non suspecté. Enfin, une analyse poolée pour le polymorphisme I/D à partir des données de 3 études disponibles chez les Caucasiens a été réalisée.

Résultats: Les 3 polymorphismes étaient à l'équilibre d'Hardy-Weinberg dans les populations de témoins et de patients. Aucune différence allélique, génotypique ou haplotypique n'a pu être mise en évidence pour les trois polymorphismes entre les témoins et la ScS ou un de ses sous-groupes (Tableau). L'absence d'association a été confirmée par la méta-analyse.

Conclusion: Ces résultats dans une large cohorte de patients ScS français caucasiens, confirmés par une méta-analyse des données publiées, suggèrent l'absence d'implication du gène ACE dans la pathogénie de la ScS et de ses complications vasculaires.

Ce travail a été soutenu par l'Association des Sclérodermiques de France, la Société Française de Rhumatologie, l'INSERM, l'Agence Nationale pour la Recherche (grant R07094KS) et le Groupe Français de Recherche sur la Sclérodermie.

Tableau: Fréquences génotypiques pour les 3 polymorphismes du gène ACE chez les patients ScS comparés aux témoins.

		1/1	1/2	2/2		1/1	1/2	2/2	P-value pour génotypes
	ScS	n (%)	n (%)	n (%)	T	n (%)	n (%)	n (%)	
ACE I/D (2) = I	494	148 (30)	242 (49)	104 (21)	280	88 (31)	137 (49)	55 (20)	0.87
ACE I/D (2) = I (Poolée)	684	209 (31)	342 (50)	133 (19)	563	174 (31)	265 (47)	124 (22)	0.63
rs4309 (2) = T	640	229 (36)	296 (46)	115 (18)	452	169 (37)	213 (47)	70 (16)	0.57
rs4362 (2) = C	646	199 (31)	307 (47)	140 (22)	442	135 (31)	217 (49)	90 (20)	0.64