

ASSOCIATION ENTRE LE POLYMORPHISME FONCTIONNEL RS2004640 D'*IRF5* ET LA SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE : NOUVELLE PERSPECTIVE DANS L'ALVÉOLITE FIBROSANTE

Dieudé P¹, Guedj M², Wipff J^{3,4}, Avouac J^{3,4}, Fajardy I⁵, Diot E⁶, Granel B⁷, Sibilia J⁸, Cabane J⁹, Mouthon L¹⁰, Cracowski JL¹¹,
Carpentier PH¹², Hachulla E⁵, Meyer O¹, Kahan A⁴, Boileau C^{3,13}, Allanore Y^{3,4}.

¹ Université Paris 7, Service de Rhumatologie, Hôpital Bichat Claude Bernard, APHP, Paris, France.

² Laboratoire Statistique et Génome, UMR CNRS-8071 / INRA-1152 / Université d'Evry Val d'Essonne, France

³ INSERM U781, Université Paris Descartes, Hôpital Necker, Paris, France.

⁴ Université Paris Descartes, Rhumatologie A, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France.

⁵ Université Lille II, Médecine Interne, Lille, France.

⁶ INSERM EMI-U 00-10, CHU Bretonneau, Tours, France.

⁷ INSERM U399, faculté de médecine de La Timone, Marseille, France.

⁸ Université Louis Pasteur, Service de Rhumatologie, Hôpital Hautepierre, Strasbourg, France.

⁹ Université Pierre et Marie Curie, Service de Médecine Interne, Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris, France.

¹⁰ Paris Descartes Université, Médecine Interne, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France.

¹¹ Laboratoire de Pharmacologie, Inserm ESPRI, HP2 EA 3745, Faculté de Médecine de Grenoble, France

¹² Clinique universitaire de médecine vasculaire, pôle pluridisciplinaire de médecine, centre hospitalier universitaire, 38043 Grenoble cedex 09, France.

¹³ Université Versailles Saint Quentin Yvelines, Laboratoire de Biochimie Hormonale et Génétique, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne, France.

Introduction

De récentes études transcriptomiques ont observé une « signature interféron de type I (INF I) » dans les monocytes circulants, les glandes salivaires accessoires ou le tissu cutané au cours du lupus érythémateux disséminé (LED), du syndrome de Sjögren (SS), ou encore de la sclérodémie systémique (ScS), soulignant l'importance de la voie INF I dans la physiopathologie des connectivites. L'implication du locus *HLA*, du gène *PTPN22*, dans la susceptibilité génétique du LED et de la ScS illustre l'existence d'un fond génétique commun à différentes maladies auto-immunes. Récemment, le gène *interferon regulatory factor 5 (IRF5)*, impliqué dans la régulation de la voie INF I, a été identifié comme facteur de susceptibilité génétique pour le LED et le SS. L'allèle T du polymorphisme rs2004640 d'*IRF5* crée un site d'épissage dans l'intron 1 résultant en la transcription d'un exon 1B alternatif a ainsi été trouvé associé au LED et au SS dans la population Caucasienne.

Objectif.

Étudier l'association entre le single nucleotide polymorphism (SNP) rs2004640 d'*IRF5* et la ScS dans une large cohorte.

Patients et Méthodes

Nous avons réalisé une étude d'association en 2 étapes. La 1^{ère} étape consistait en une étude de détection (« Discovery study ») incluant 427 patients atteints de ScS et 380 témoins. En cas d'association mise en évidence, la seconde étape consistait en une étude de réplication indépendante (« Replication study ») incluant 454 nouveaux patients et 380 nouveaux témoins. Tous les individus inclus dans l'étude étaient d'origine Caucasienne Européenne. Le génotypage a été réalisé par méthode Taqman et les tests statistiques ont été corrigés selon la méthode de Bonferroni.

Résultats

Le SNP rs2004640 s'est révélé fortement associé à la ScS dans les échantillons « Discovery » et « Replication ». L'analyse combinée a montré une fréquence de l'allèle T de 57.0% chez les patients ScS et de 51.5% chez les témoins ($P = 0.002$, OR 1.25 IC95% [1.08-1.44]). Le génotype TT était observé chez 31.9% des malades et 25.9% des témoins ($P = 0.002$, OR 1.58 IC95% [1.18-2.11]). L'association entre l'allèle T et la ScS était restreinte aux patients positifs pour les anticorps anti-noyaux ($P = 0.003$, OR 1.26 IC95% [1.08-1.47]). Une forte association entre *IRF5* rs2004640 et la présence d'une alvéolite fibrosante au scanner haute résolution était observé. L'allèle T était présent chez 60.5% des patients atteints de fibrose pulmonaire ($P < 0.0001$, OR 1.44 IC95% [1.19-1.76]) et la fréquence du génotype TT était de 36.8% ($P < 0.0001$, OR 2.07 IC95% [1.38-3.11]). L'analyse multivariée incluant le sous-type cutané diffus, la positivité des anti-topoisomérase I l'allèle T et le génotype TT, identifiait *IRF5* rs2004640 comme facteur de risque indépendant de l'alvéolite fibrosante (allèle T OR 1.44, IC95% [1.19-1.76], génotype TT OR 2.07, IC95% [1.38-3.11]).

Conclusion

Cette étude d'association qui inclut une réplication indépendante, est la première à démontrer une association entre *IRF5* et la ScS dans la population Caucasienne Européenne. Ces résultats orientent vers une implication de la voie INF I dans la physiopathologie de la maladie et en particulier de l'atteinte interstitielle pulmonaire, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques dans une pathologie dépourvue, à ce jour, de traitement efficace.

Travail soutenu par l'Association des sclérodémies de France, la Société Française de Rhumatologie, l'Agence Nationale pour la recherche (R07094KS).