LE DOSSIER
Génétique en rhumatologie

Génétique des spondylarthrites

RÉSUMÉ : La spondylarthrite (SpA) est une maladie multifactorielle complexe possédant une forte composante héréditaire, reflet d'un terrain génétique prédisposant. Le facteur majeur de susceptibilité à la maladie est l'antigène HLA-B27 qui explique, à lui seul, environ un tiers de la prédisposition génétique totale. Plus de 20 autres locus de susceptibilité ont été identifiés ces dernières années comme les gènes *IL23R* ou *ERAP1*. Ces découvertes ont permis d'identifier ou de confirmer de nouvelles voies physiopathologiques en cause dans la maladie. Elles ont également souligné la proximité entre la SpA et d'autres maladies comme la maladie de Crohn. Toutefois, l'ensemble de ces nouveaux gènes n'explique qu'une faible proportion de la prédisposition à la maladie et de nombreux autres gènes restent encore à identifier.

→ F. COSTANTINO, M. BREBAN
Institut Cochin, Inserm U1016,
CNRS UMR 8104,
Université Paris-Descartes, PARIS.
Service de Rhumatologie,
Hôpital Ambroise-Paré,
BOULOGNE-BILLANCOURT.

Le terme de spondylarthrite (SpA) s'applique à un spectre de rhumatismes inflammatoires chroniques parmi les plus fréquents avec la polyarthrite rhumatoïde. Ils se caractérisent par une forte agrégation familiale, reflet d'un terrain génétique prédisposant. Le rôle des facteurs environnementaux n'est toutefois pas négligeable comme le démontre le lien entre arthrites réactionnelles et infections bactériennes.

Le facteur majeur de susceptibilité à la maladie reste l'antigène HLA-B27, codé par un gène du complexe majeur d'histo-compatibilité (CMH). Il expliquerait, en effet, à lui seul environ un tiers de la prédisposition génétique totale. D'autres facteurs génétiques ont été identifiés ces dernières années, grâce notamment aux avancées technologiques permettant des études sur l'ensemble du génome. Mais la majorité de la prédisposition à la maladie demeure encore inexpliquée à ce jour.

Epidémiologie génétique des SpA

1. Spondylarthrite ankylosante (SA) ou SpA au sens large ? Définition phénotypique

Initialement, les différentes variétés de SpA (SA, SpA psoriasique, arthrite réactionnelle, rhumatisme associé aux entérocolopathies inflammatoires, SpA indifférenciée) étaient considérées comme des entités cliniques distinctes. Ce n'est qu'à partir du milieu des années 1970 que, sur la base d'arguments d'abord épidémiologiques et cliniques, puis immunogénétiques avec la découverte du HLA-B27, a été développé le concept unifié de SpA regroupant l'ensemble de ces sous-types.

La plupart des études génétiques dans le domaine des SpA se sont cependant restreintes à sa forme emblématique, la SA. L'avantage de se focaliser sur ce sous-type a été de réunir un groupe de

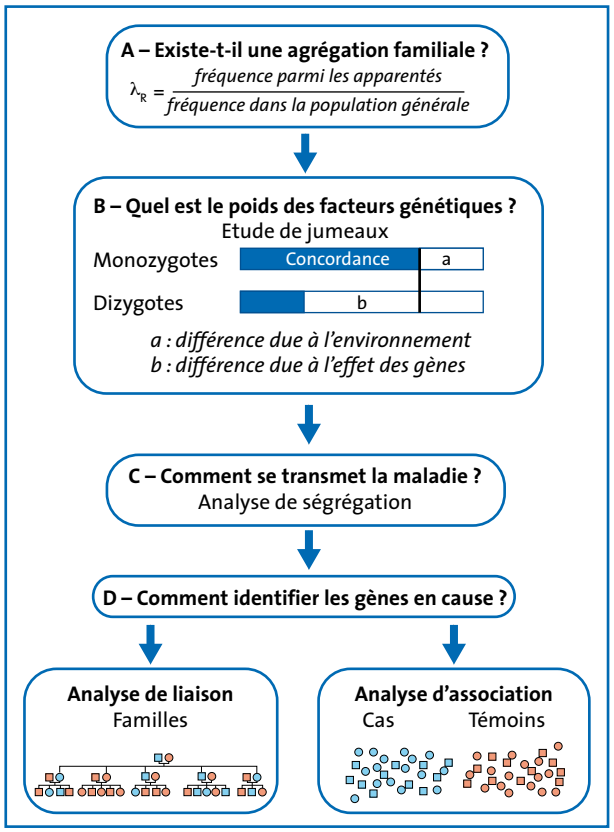

Fig. 1: Les différentes étapes de l'épidémiologie génétique des maladies complexes.

malades, considéré comme homogène, car ayant tous une atteinte radiologique suffisamment évoluée pour rendre le diagnostic indiscutable. Cependant, certains apparentés de patients atteints de SA développent d'autres sous-types de la maladie [1]. L'étude combinée de l'ensemble des sous-types pourrait donc permettre d'avoir une vision plus complète du terrain génétique en rapport avec la maladie.

2. La SpA, une maladie ayant une forte composante héréditaire

La première étape de l'étude génétique d'une maladie complexe repose sur la mise en évidence d'une agrégation familiale de la maladie. Il s'agit ensuite de montrer que cette agrégation est liée à une composante génétique, puis de la caractériser (analyse de ségrégation) avant de tenter d'identifier les gènes en cause (***fig. 1***).

Concernant la SpA, la survenue de plusieurs cas au sein d'une même famille est plus fréquente que ne le voudrait le hasard. Cette agrégation familiale est évaluée par l'indice de récurrence qui correspond au risque relatif d'être malade si l'on est apparenté à un malade par rapport au risque de la population générale (***fig. 1A***). Cet indice de récurrence, chez les apparentés, au premier degré, a été estimé à 40 pour la SpA prise au sens large, c'est-à-dire que le risque de développer la maladie est multiplié par 40 par rapport à la population générale [2].

L'agrégation familiale peut être le reflet du partage de facteurs environnementaux ou génétiques. L'étude du taux de concordance pour la maladie entre jumeaux permet d'évaluer le poids respectif de ces deux types de facteurs. De façon schématique, un taux de concordance de la maladie plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes – ce qui est le cas dans la SA – est en faveur d'un poids élevé des facteurs génétiques (***fig. 1B***). L'héritabilité (c'est-à-dire la part du déterminisme attribuable aux facteurs génétiques) a ainsi été estimée à plus de 90 % par Brown *et al.* [3].

La même équipe a cherché à modéliser la transmission de la maladie. À partir d'une méta-analyse des données de récurrence familiale de la SA, un modèle impliquant 3 à 9 gènes (incluant HLA-B27) exerçant entre eux des effets multiplicatifs a été proposé (***fig. 1C***) [4]. Au regard des découvertes récentes, le nombre total de gènes en cause semble toutefois beaucoup plus important qu'initialement supposé, et le modèle exact de transmission reste à préciser.

Facteurs génétiques de susceptibilité à la SpA : HLA-B27

1. HLA-B27, un facteur prépondérant dans la SpA

L'association de l'antigène HLA-B27 avec la SA a été identifiée au début des années 1970, puis confirmée pour la plupart des autres sous-types de SpA. Il s'agit d'une des plus fortes associations entre une molécule HLA et une maladie. En effet, 80 à 90 % des patients atteints de SpA sont porteurs de cet allèle alors qu'il n'est présent que chez 7 à 8 % des individus de la population générale caucasienne. L'allèle HLA-B27 est extrêmement polymorphe avec plus de 86 sous-types décrits. Parmi tous ces sous-types, seuls deux ont été rapportés comme non ou moins associés à la maladie : HLA-B*2706 fréquent en Asie du Sud-Est et HLA-B*2709, un allèle rare présent presque uniquement en Italie du Sud et en Sardaigne [5].

L'implication du HLA-B27 dans la survenue de la SpA a été renforcée par le modèle de rat transgénique pour cette molécule qui développe une symptomatologie très proche de celle décrite chez les patients (atteintes inflammatoires articulaires, digestives et cutanées) [6]. Toutefois, le mécanisme de cette association continue d'être largement incompris.

2. HLA-B27 n'est pas seul en cause dans la susceptibilité génétique à la maladie

HLA-B27 est donc un acteur majeur dans la pathogénie de la SpA. Toutefois, il n'est ni nécessaire ni suffisant à sa sur-

venue. En effet, 10 à 20 % des malades ne sont pas porteurs de cet allèle. De plus, parmi les porteurs du HLA-B27, seulement 3 à 5 % développent une SpA. Ce pourcentage passe à 20 % chez les patients HLA-B27+ apparentés à un malade suggérant la présence d'autres facteurs génétiques partagés. L'étude de paires de jumeaux B27+ conforte cette hypothèse puisque la différence du taux de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes persiste si l'on ne considère que les individus B27+ [3].

De nombreux arguments plaident donc en faveur de la présence d'autres facteurs génétiques de susceptibilité à la SpA. Ces dernières années, des efforts importants ont été déployés pour chercher à identifier les nouveaux gènes en cause avec un succès grandissant, notamment grâce aux avancées techno-logiques et à la constitution de larges cohortes de patients.

Facteurs génétiques de susceptibilité à la SpA en dehors du CMH

1. Comment identifier des facteurs génétiques de susceptibilité dans une maladie complexe ?

Contrairement au grand nombre de gènes identifiés dans les maladies héréditaires monogéniques, peu de gènes impliqués dans les maladies multifactorielles ont été clairement mis en évidence. L'étude génétique des maladies complexes est, en effet, rendue difficile par le grand nombre de gènes en cause, le faible effet de la plupart de ces gènes et la forte hétérogénéité génétique (les gènes en cause peuvent varier d'un individu à l'autre).

Deux grands types d'études peuvent être menés pour identifier des gènes de susceptibilité, cas/témoins (études d'association) ou familiales (études de liaison). À ces deux types d'études peuvent être appliqués deux types d'approche, gène-candidat ou génome entier (***fig. 1D***).

2. Études d'association (cas-témoins)

>>> Études gène-candidat

Ce type d'étude consiste à comparer, entre des patients indépendants (sans lien de parenté entre eux) et des témoins, la fréquence de variants génétiques situés dans des gènes dont la fonction pourrait jouer un rôle dans la SpA. Malgré leur grand nombre, les études gène-candidat dans la SpA ont été peu fructueuses, se heurtant le plus souvent à la difficulté de confirmer les résultats dans une deuxième population. On peut toutefois citer parmi les gènes de susceptibilité identifiés par cette approche, le cluster des gènes de la famille de l'IL-1 [7].

>>> Études d'association pangénomiques

Les études gène-candidat partent d'une hypothèse physiopathologique a priori et se limitent généralement à ce qui est déjà connu de la pathologie. Le développement des méthodes de génotypage à haut débit a permis de s'affranchir de cette nécessité et de réaliser des études portant sur l'ensemble du génome. La majorité des gènes de susceptibilité à la SpA en dehors du HLA-B27 ont été identifiés grâce à ces "GWAS" (pour *genome-wide association study*). Au total, 13 locus de susceptibilité à la SA ont été identifiés en dehors du CMH chez les Européens (***fig. 2***) [8].

Plus récemment ont été présentés les résultats d'une étude gènes-candidats de haut débit portant sur l'analyse simultanée d'un grand nombre de gènes potentiellement impliqués dans les maladies dysimmunitaires (projet Immunochip). Le génotypage de plus de 150 000 SNP chez près de 10 000 patients atteints de SA et 15 000 témoins a conduit à l'identification de 13 nouveaux locus de susceptibilité [9].

Plusieurs points sont à souligner concernant ces résultats. Tout d'abord, certaines voies physiopathologiques se dégagent de la liste des locus de susceptibilité. Ainsi, on retrouve de nombreux gènes impliqués dans la voie de différenciation lymphocytaire Th17 (IL23R, IL12B, STAT3, TYK2, IL6R, IL27, IL1R2/IL1R1). De façon intéressante, il existe un recoupement important entre la SpA et d'autres maladies inflammatoires et/ou dysimmunitaires. Par exemple, 12 locus de susceptibilité à la SpA sont partagés avec la maladie de Crohn, 6 avec la maladie cœliaque et 4 avec le diabète de type 1 [9].

Le dernier point à souligner est que l'ensemble de ces nouveaux locus n'explique qu'une très faible fraction de la prédisposition à la maladie (moins de 3 % pour l'ensemble des 13 locus identifiés dans les "GWAS") (***fig. 3***) [10].

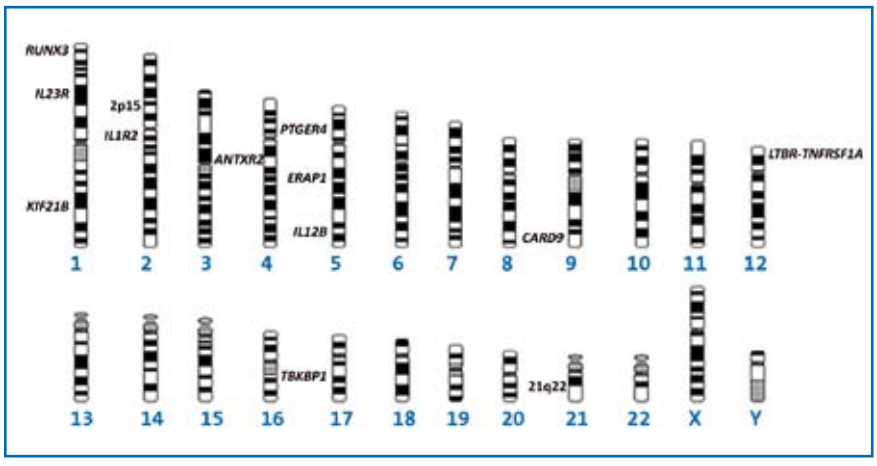

FIG. 2 : Localisation des locus de susceptibilité à la SA, identifiés lors des "GWAS".

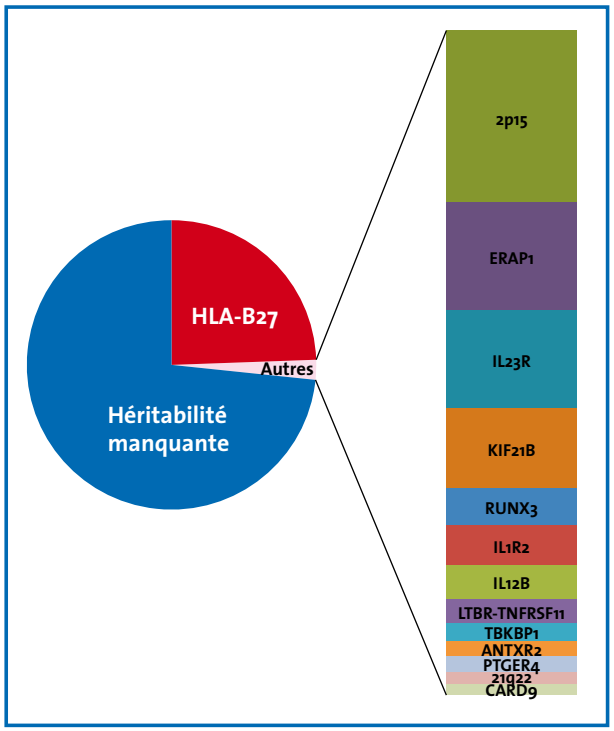

Fig. 3 : Fraction de l'héritabilité à la SA attribuable à chaque locus de susceptibilité [11].

>>> Études de liaison

Une autre approche pangénomique sans hypothèse a priori est l'analyse de liaison qui consiste à étudier non plus la fréquence des polymorphismes, mais leur transmission au sein de familles. Une liaison existe si la distance entre le gène de susceptibilité (et donc indirectement la maladie) et le polymorphisme étudié est suffisamment faible pour qu'ils soient transmis ensemble d'une génération à l'autre, sans recombinaison.

Trois analyses de liaison pangénomiques ont été publiées au début des années 2000, deux dans la SA et une dans la SpA. Elles n'ont révélé que deux locus significativement liés à la maladie en dehors du CMH : 16q et 9q31-34 [11-12]. Cette dernière région ayant été identifiée dans deux des études, elle a été dénommée SPA2 (le locus SPA1 correspondant à la région du CMH). Une étude approfondie de cette région a permis la découverte d'un haplotype de six SNP à proximité de TNFSF15 et d'un SNP intronique dans TNFSF8 significativement associés à la maladie [13-14].

Conclusion

La SpA est donc une pathologie multi-factorielle complexe, résultant de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. La prédisposition génétique à la maladie est forte et dominée par HLA-B27. Toutefois, de nombreux autres gènes de susceptibilité ont été récemment identifiés soulignant l'implication de certains mécanismes dans la survenue de la maladie, comme la polarisation Th17 des lymphocytes. Ces découvertes récentes devraient permettre une meilleure compréhension de la maladie et, à terme, des progrès sur le plan diagnostique et thérapeutique.

Toutefois, malgré les avancées importantes, l'ensemble des variants identifiés à ce jour n'explique qu'une très faible partie de la prédisposition génétique totale et le défi actuel consiste à identifier ce qui constitue encore la part "d'héritabilité manquante". Le développement rapide du séquençage haut débit pourrait aider à la découverte de variants rares, difficiles à identifier par les approches de "GWAS" classiques. D'autres approches pourraient également permettre d'expliquer l'héritabilité manquante : étude de variants de "grande taille" (délétions, duplications, inversions, CNV [*copy number variants* – polymorphisme de nombre de copies]), analyse des interactions gène/gène ou gène/environnement, ou encore mise en évidence de variations épigénétiques (méthylation, micro-ARN…).

Bibliographie

1. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, d'Agostino MA *et al.* Phenotypic diversity is not determined by independent genetic factors in familial spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 2001 ; 45 : 478-484.
2. Dernis E, Said-Nahal R, d'Agostino MA *et al.* Recurrence of spondylarthropathy among first-degree relatives of patients : a systematic cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*, 2009 ; 68 : 502-507.
3. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ *et al.* Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins : the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*, 1997 ; 40 : 1823-1828.
4. Brown MA, Laval SH, Brophy S *et al.* Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2000 ; 59 : 883-886.
5. Diaz-Pena R, Lopez-Vazquez A, Lopez-Larrea C. Old and new HLA associations with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 2012 ; 80 : 205-213.
6. Breban M, Hacquard-Bouder C, Falgarone G. Animal models of HLA-B27-associated diseases. *Curr Mol Med*, 2004 ; 4 : 31-40.
7. Monnet D, Kadi A, Izac B *et al.* Association between the IL-1 family gene cluster and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012 ; 71 : 885-890.
8. Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ *et al.* Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet*, 2011 ; 43 : 761-767.
9. Cortes A, Robinson P. International spondyloarthritis genetics consortium. Dense genotyping of candidate genes identifies 16 new susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2012 ; 64 : S1053.
10. Reveille JD. Genetics of spondylo-arthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol*, 2012 ; 8 : 296-304.
11. Miceli-Richard C, Zouali H, Said-Nahal R *et al.* Significant linkage to spondyloarthropathy on 9q31-34. *Hum Mol Genet*, 2004 ; 13 : 1641-1648.
12. Laval SH, Timms A, Edwards S *et al.* Whole-genome screening in ankylosing spondylitis : evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet*, 2001 ; 68 : 918-926.
13. Zinovieva E, Bourgain C, Kadi A, *et al.* Comprehensive linkage and association analyses identify haplotype, near to the TNFSF15 gene, significantly associated with spondyloarthritis. *PLoS Genet*, 2009 ; 5 : e1000528.
14. Zinovieva E, Kadi A, Letourneur F, Cagnard N *et al.* Systematic candidate gene investigations in the SPA2 locus (9q32) show an association between TNFSF8 and susceptibility to spondylarthritis. *Arthritis Rheum*, 2011 ; 63 : 1853-1859.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.