EPOC

Risque génétique dans le développement de la PR et de la SPA

Synthèse (niveau 3)

Table des matières

Table des matières	2
A. Déterminisme de la polyarthrite rhumatoïde.....	3
I. Quelle est la part des facteurs génétiques dans le développement de la PR ?	3
1. Composante héréditaire de la PR.....	3
2. Gènes impliqués dans le risque de développement de la PR.....	4
3. La prédisposition génétique à la PR suffit-elle pour développer la maladie ?	6
II. Facteurs environnementaux associés au risque de PR	6
B. Déterminisme de la spondylarthrite axiale.....	7
I. Quelle est la part des facteurs génétiques dans le développement de la SPA?	7
1. Composante héréditaire de la SPA.....	7
2. Gènes impliqués dans le risque de développement de la SPA.....	8
3. La prédisposition génétique à la SPA suffit-elle pour développer la maladie ?	9
II. Facteurs environnementaux associés au risque de SPA	9
C. Conclusions.....	10
Références.....	11

A. Déterminisme de la polyarthrite rhumatoïde

I. Quelle est la part des facteurs génétiques dans le développement de la PR ?

Le risque génétique est évalué, principalement, par les études d'agrégation familiale, basées sur des jumeaux ou des cohortes de parents de premier degré, et par les études d'association génétique (cas-témoins), basées sur l'approche du gène candidat ou bien l'approche pangénomique (*genome-wide association study*, GWAS).

1. Composante héréditaire de la PR

L'antécédent familial de PR est reconnu comme un facteur de risque important dans le développement de la maladie (Lawrence, 1970). Il a été estimé que la prévalence de la PR est de 2 à 6 fois plus élevée chez les parents de premier degré de patients atteints de PR par rapport à la population générale (Frisell et al., 2016a).

Les études plus récentes sur des données issues de registres nationaux ont confirmé ces estimations (Frisell *et al.*, 2013; Grant *et al.*, 2001; Hemminki *et al.*, 2009; Somers et al., 2013). Notamment, une étude islandaise (Grant *et al.*, 2001) portant sur 270 000 personnes, dont 1000 atteintes d'une PR (correspondant à 60% du nombre total de cas de PR recensés dans le pays), a mis en évidence un Indice d'Agrégation Familiale (IAF, correspondant au risque chez les proches de patients PR divisé par le risque de PR dans la population générale) de 4 pour les proches de premier degré et de 2 pour les proches de second degré. Une autre étude danoise (Somers *et al.*, 2013) estime le rapport des risques de développer une PR à 2,6 - 2,9 parmi les parents de 9000 cas de PR en comparaison aux parents de 3000000 individus sains. Des études de suivi suédoises (Frisell *et al.*, 2013; Hemminki *et al.*, 2009) ont confirmé des estimations d'un Risque Familial (RF, correspondant au risque de PR chez les proches de patients PR divisé par le risque de PR chez les proches d'individus sains) égal à 3 chez les parents de patients PR, à 4,6 chez leurs frères et sœurs et à 1,9 chez leurs proches de second degré (Frisell *et al.*, 2013). Des études sur d'autres ethnies permettraient de valider et généraliser ces estimations.

L'augmentation du risque familial de PR varie en fonction de différents facteurs, notamment la sérologie, le sexe ou l'âge. Plusieurs études ont rapporté une plus grande agrégation familiale pour les patients séropositifs que pour les patients séronégatifs (de BLECOURT *et al.*, 1962; Lawrence, 1970; Frisell *et al.*, 2013, 2016a, 2016b). L'implication du sexe dans la transmission génétique reste à explorer sur de larges cohortes. Malgré la prédominance de la PR chez les femmes, certaines études

ont écarté toute augmentation du risque familial en fonction du sexe (Frisell et al., 2013, 2016b; Hemminki et al., 2009; Somers et al., 2013). D'autres études en revanche indiquent une augmentation du risque selon que l'on soit fille ou fils d'un parent PR, ou encore selon que la PR soit portée par le père ou par la mère (Saghafi et al., 2014). Il a également été montré que l'âge précoce de survenue de la maladie augmente le risque familial (Frisell et al., 2013).

L'agrégation familiale peut être le reflet du partage de facteurs environnementaux ou génétiques au sein d'une même famille. Les études menées sur les jumeaux atteints de PR permettent d'évaluer le poids respectif de ces deux types de facteurs. Pour confirmer l'existence d'une prédisposition génétique, le taux de concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes (vrais jumeaux qui partagent 100% de leurs gènes) doit être supérieur au taux de concordance de la maladie chez les jumeaux dizygotes (jumeaux partageant 50% de leurs gènes). Le taux de concordance se définit comme le rapport entre le nombre de paires de jumeaux où les deux jumeaux sont atteints et le nombre total de paires (Demenais et al., 1996). Les études sur la PR confirment l'existence d'un facteur génétique impliqué dans la survenue de la maladie, avec un taux de concordance d'environ 15% chez les monozygotes et d'environ 4% chez les dizygotes (MacGregor et al., 2000; Aho et al., 1986; Bellamy et al., 1992; Silman et al., 1993). Ces taux soulignent également l'importance des facteurs environnementaux, puisque ce taux est loin de 100 %. Ainsi, il a été estimé que 50 à 60% du risque de développer une PR provient de facteurs génétiques, c'est ce qu'on appelle l'héritabilité (MacGregor et al., 2000).

2. Gènes impliqués dans le risque de développement de la PR

L'existence d'une prédisposition familiale a motivé la recherche de gènes associés à la PR. Le développement des méthodes appelées GWAS a permis d'identifier plusieurs gènes dont la présence est liée au développement de la maladie – sans pour autant en être directement la cause (Frisell et al., 2013; Yang et al., 2011).

a. Les gènes HLA

Dans 60% des cas, l'héritabilité génétique de la PR provient de gènes situés dans la région du HLA (*Human Leucocyte Antigen*). Cette région, située sur le chromosome 6p21.3 humain, est caractérisée par des variations de séquence extrêmement denses et diversifiées et contient près de 252 gènes fonctionnels codant des molécules impliquées dans la réponse immunitaire (Kim et al., 2017).

Dans cette région, le gène HLA-DRB1 constitue le facteur de risque génétique de PR le plus important. Il a été montré que des variants (allèles) du gène HLA-DRB1 (y compris *04:01, *04:04, *04:05, *04:08, *10:01, *01:01 et *01:02) sont associés à une augmentation du risque de développer une PR dans de multiples ascendances, en particulier la PR séropositive (Gregersen et al., 1987)..

Chez les patients PR séronégatifs – qui représentent environ 30% des patients PR – HLA-DRB*03:01 constitue un allèle de risque dans la population Européenne, ce qui suggère que la contribution des allèles HLA-DRB1 est différente chez les patients PR séronégatifs (Yamamoto *et al.*, 2015) et confirme que les formes de PR séropositive et séronégative sont génétiquement distinctes (Han *et al.*, 2014). D'autre part, l'allèle HLA-DRB1 *09:01 a été identifié comme un allèle de risque de PR dans les populations Asiatique et Africaine (Kim *et al.*, 2017).

Il a été montré que le risque de développer la maladie n'est pas lié seulement à la présence d'un allèle du gène mais au génotype complet HLA-DRB1. En plus des allèles de susceptibilité cités plus haut, il existe des allèles neutres (HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*09), et des allèles de protection (HLA-DRB1*0402, DRB1*07, DRB1*08). Ainsi, les gènes HLA-DRB1 peuvent conférer la susceptibilité mais aussi la protection vis-à-vis du développement de la PR. Les génotypes susceptible/susceptible («double dose») transmettent le plus grand risque, suivis par les génotypes susceptible/neutre. Les génotypes susceptible/protecteur ou neutre/neutre n'ont pas d'effet. Les génotypes neutre/protecteur et protecteur/protecteur protègent vis-à-vis du développement de la PR (Reviron *et al.*, 2001; Roudier *et al.*, 2005).

b. Les gènes en dehors du HLA

Les études menées sur les jumeaux ont permis de confirmer que seulement 50% de la contribution génétique à la PR est expliquée par les gènes HLA, ce qui a motivé la recherche d'autres gènes en dehors de cette région (MacGregor *et al.*, 2000). Les études de liaison génétique (criblage du génome) et d'association (gènes candidats ou associations pangénomiques [GWAS]) ont ainsi permis d'identifier ces dernières années plus de 100 gènes de susceptibilité à la PR que l'on retrouve à une fréquence élevée ($\geq 5\%$) ou basse ($\geq 0,5\%$), notamment les gènes PTPN22, PADI4, STAT4, TNFAIP3, ANKRD55, CTLA4 et CD4. La plupart de ces gènes sont également associés à d'autres maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique, les maladies intestinales inflammatoires ou la maladie cœliaque (Fisher *et al.*, 2003; Weyand and Goronzy, 2000; Yamamoto *et al.*, 2015) ainsi qu'à plusieurs populations ancestrales (Kim *et al.*, 2017). Malgré leur nombre important, ces 100 gènes identifiés expliquent seulement 5,5% et 4,7% de la contribution génétique de la PR chez les Européens et les Asiatiques, respectivement et chaque gène identifié contribue à une faible part du risque global de développer la PR (Plenge *et al.*, 2007; Yarwood *et al.*, 2016).

Ainsi, les facteurs génétiques identifiés jusqu'à présent, que ce soit les gènes HLA ou en dehors de cette région, n'expliquent que 60% de l'héritabilité de la maladie et approximativement un tiers des causes génétiques de la PR restent inconnues à ce jour, c'est ce qu'on appelle l'héritabilité manquante (MacGregor *et al.*, 2000).

3. La prédisposition génétique à la PR suffit-elle pour développer la maladie ?

Même si le rôle des gènes dans le risque de développement de PR est prouvé, ceux-ci n'expliquent pas toute la susceptibilité à la maladie. En effet, tous les gènes identifiés expliquent moins de 20 % de la susceptibilité à la PR séropositive et moins de 5% à la PR séronégative. De plus, certains gènes identifiés, comme le HLA-DRB1, se retrouvent chez de nombreuses personnes qui ne seront jamais touchées par la PR (Finckh, 2014). Inversement, plusieurs patients n'ont pas d'antécédent familial de PR et dans des familles où plus d'un individu est atteint, la PR n'est pas automatiquement transmise d'une génération à l'autre (Finckh, 2014).

A ce jour, il est encore difficile d'estimer très précisément la part et les caractéristiques de l'hérédité génétique dans le risque familial de PR. L'augmentation du risque familial de PR est donc encore considérée comme étant due aux facteurs génétiques (sans précision sur l'hérédité génétique) et environnementaux qui sont partagés au sein d'une famille.

Il existe actuellement un consensus qui suggère que la PR possède un spectre de stades qui peuvent commencer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques. Les données montrant la présence d'auto-anticorps et d'indicateurs d'activation du système immunitaire plusieurs années avant l'apparition de la maladie indiquent la présence d'une longue phase préclinique de la maladie potentiellement influencée par des facteurs environnementaux (Nielen *et al.*, 2004; Rantapää-Dahlqvist *et al.*, 2003). Cette phase préclinique se traduit par un continuum qui mène à la manifestation des symptômes cliniques et finalement à des dommages articulaires. On émet l'hypothèse que les marqueurs génétiques associés à la maladie, en combinaison à des facteurs de risque environnementaux stochastiques, influencent la transition d'une étape de la maladie à une autre (Yarwood *et al.*, 2016).

II. Facteurs environnementaux associés au risque de PR

La compréhension de l'interaction complexe entre la génétique et l'environnement et leur rôle dans la pathogenèse, est essentielle afin de mieux comprendre les mécanismes qui conduisent au développement et à la progression de la maladie (Yarwood *et al.*, 2016). Le mot « environnement » est fréquemment utilisé afin de décrire tous les facteurs de risque de la maladie qui ne sont pas expliqués par un marqueur génétique identifié. Dans un sens strict, l'environnement désigne tous les facteurs externes à l'individu ; cependant, plusieurs facteurs impliqués dans le développement de la maladie sont internes à l'individu sans qu'il y ait de base génétique. D'une manière générale, on parle donc de facteurs environnementaux pour désigner tous les facteurs non génétiques. L'implication de

différents facteurs environnementaux dans le développement de la PR a été confirmée et plusieurs ont été identifiés, notamment la consommation de tabac (Sparks and Costenbader, 2014) ou l'exposition au Silica et aux hormones (Sparks and Costenbader, 2014). De même, certaines personnes développent une PR après une infection bactérienne ou virale (Silman and Pearson, 2002).

Les auto-antigènes primaires pourraient potentiellement différer parmi les individus. Les différences de profil des anticorps entre les patients pourraient dépendre de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux. Il a été montré, par exemple, que la consommation de tabac est susceptible d'augmenter les anticorps anti-CCP. De même, une interaction environnementale et génétique entre les allèles de l'épitope partagé HLA-DRB1 et le tabac a été rapportée : la combinaison du tabac et des facteurs génétiques, incluant HLA-DRB1, serait un déterminant de la spécificité des anticorps anti-CCP chez les patients PR (Kim *et al.*, 2015; Sparks and Costenbader, 2014; Yamamoto *et al.*, 2015).

Le rôle de l'alcool reste controversé, certaines études suggérant un rôle protecteur d'une consommation modérée d'alcool contre le risque de développement de PR (Källberg *et al.*, 2009 ; Di Giuseppe *et al.*, 2012 ; Sparks and Costenbader, 2014).

B. Déterminisme de la spondylarthrite axiale

I. Quelle est la part des facteurs génétiques dans le développement de la SPA?

1. Composante héréditaire de la SPA

La prévalence de la SPA en Europe est de 23,8 pour 10 000 personnes, avec une grande variabilité entre pays et ethnies (7,4 à 23,8/10 000 personnes) (Dean *et al.*, 2014). Cette variabilité, ainsi que la prédominance de la maladie dans certaines familles, laisse supposer une origine génétique de la pathologie.

Des études d'agrégation familiale atteints de SPA ont retrouvé des taux de récurrence (c'est-à-dire une probabilité de développer une SPA si l'on est apparenté à un patient SPA par rapport à la population générale) entre parents de premier degré entre 52 et 94 (Brown *et al.*, 2016; Brown *et al.*, 2000), ce qui revient à dire que le risque de développer la maladie est multiplié par 52 à 94 par rapport à la population générale. Cette probabilité diminue à mesure que le lien de parenté est éloigné.

Les études menées sur les jumeaux ont permis de confirmer la contribution génétique au déterminisme de la maladie mais surtout d'évaluer le poids respectif des facteurs génétiques et

environnementaux. Un taux de concordance de 63% chez les jumeaux monozygotes et de 12,5% chez les jumeaux dizygotes a été rapporté (Brown *et al.*, 2016). Ainsi, à partir de ces études, l'héritabilité de la SPA a été estimée à plus de 90%, c'est-à-dire que 90% du risque de développer la maladie est dû à des facteurs génétiques (Brown *et al.*, 1997).

2. Gènes impliqués dans le risque de développement de la SPA

a. Les gènes HLA

L'implication génétique a été confirmée dans les années 1970 suite à la découverte du rôle du gène HLA-B27 dans la transmission de la maladie (Schlosstein *et al.*, 1973). Ce gène constitue le facteur de risque génétique de SPA le plus important et une des plus fortes associations entre une molécule HLA et une maladie. En effet, 90% des patients ayant une SPA sont porteurs du HLA-B27 alors qu'il n'est présent que chez 7 à 8% des individus de la population générale caucasienne (IGAS *et al.*, 2013; van der Linden *et al.*, 1983). Le gène HLA-B27 est extrêmement polymorphe avec plus de 86 sous-types décrits, mais seuls deux de ces sous-types sont peu ou pas 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 (Diaz-Pena *et al.*, 2012).

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, avec notamment des atteintes inflammatoires articulaires, digestives et cutanées (Brebant *et al.*, 2004). Cependant, le mécanisme de cette association continue d'être largement incompris.

La SPA est associée à plusieurs allèles du gène HLA-B. D'autres gènes de la région HLA, notamment HLA-B60, ont été identifiés comme facteurs de risque pour le développement de la SPA (Sparks and Costenbader, 2014). De manière intéressante, comme pour la PR, il a été montré que la présence du gène HLA-B pouvait conférer aussi bien une susceptibilité qu'une protection contre la SPA. Ainsi, les allèles HLA-B*27, HLA-B*13:02, HLA-B*40:01, HLA-B*40:02, HLA-B*47:01 et HLA-B*51:01 ont été associés à un risque accru de développement de la SPA, tandis que les allèles HLA-B*07:02 et HLA-B*57:01 réduiraient ce risque (Brown *et al.*, 2016).

b. Les gènes en dehors du HLA

La majorité des gènes de susceptibilité à la SPA en dehors du HLA-B27 ont été identifiés grâce aux méthodes GWAS. En tout, plus de 36 gènes ont été identifiés à ce jour comme facteurs de risque de développement de la SPA (Brown *et al.*, 2016).

Le gène ERAP1, en rapport avec le processus de formation des antigènes intracellulaires (Evans *et al.*,

2011) est le plus important facteur de risque génétique de SPA en dehors du HLA identifié à ce jour ; on lui attribue 26% du risque de développer la SPA (Chandron *et al.*, 2010). Parmi les autres gènes identifiés, plusieurs sont impliqués dans la voie de différenciation lymphocytaire Th17 (IL23R, IL12B, STAT3, TYK2, IL6R, IL27, IL1R2/IL1R1) (Brown *et al.*, 2016; Reveille, 2012).

De façon intéressante, il a été montré que plusieurs des gènes de susceptibilité à la SPA étaient également impliqués dans le déterminisme génétique 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 ont été identifiés (Cortes *et al.*, 2012).

D'autre part, des interactions gène-gène ont été démontrées entre le gène ERAP1 et HLA-B*27 et HLA-B*40 dans le risque de SPA (Brown *et al.*, 2016).

3. La prédisposition génétique à la SPA suffit-elle pour développer la maladie ?

Bien que le gène HLA-B27 soit un acteur majeur dans la pathogénie de la SPA, il n'est ni nécessaire ni suffisant au développement de la maladie. 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 (HAS 2008 ; Reveille, 2014, 2012; Brown, 2011).

De plus, malgré les avancées importantes, l'ensemble des variants identifiés à ce jour n'explique qu'une très faible partie de la prédisposition génétique totale à la SPA. Il a été estimé que l'ensemble des gènes actuellement associés à la SPA ne représente que 24,4% de l'héritabilité de la maladie, dont 20,1% seraient attribués au HLA-B27 uniquement et 4,3% aux gènes en dehors du HLA (Brown *et al.*, 2016 ; Robinson *et al.*, 1989). Ainsi, une grande part de l'héritabilité de la SPA – appelée héritabilité manquante – reste à déterminer.

Par ailleurs, les facteurs génétiques n'expliquent pas tout le déterminisme de la maladie. Comme cité plus haut, l'héritabilité de la SPA a été estimée à 90%, les 10% restant étant dus à des facteurs environnementaux.

II. Facteurs environnementaux associés au risque de SPA

Outre le déterminisme génétique, plusieurs études ont montré l'implication de facteurs environnementaux dans le développement de la SPA.

Le fait que 5 à 10% des patients atteints de SPA développent également une maladie intestinale inflammatoire et que 70% d'entre eux présentent des signes sous-cliniques d'inflammation intestinale laisse suggérer un rôle du microbiote intestinal dans le déterminisme de la maladie. Même si la SPA ne semble pas avoir de déclencheur infectieux évident, de légères modifications de la flore intestinale semblent être impliquées dans le développement de la maladie. Il a ainsi été montré que les patients atteints de PSA avaient un nombre plus élevé de certaines populations de bactéries telles que Lachnospiraceae, Prevotellaceae, Veillonellaceae, Porphyromonadaceae et Bacteroidaceae et moins d'espèces de Ruminococcaceae et Rikenellaceae. Il a été suggéré que le profil immunogénétique d'un individu, y compris l'association à HLA-B27, causerait la maladie en interagissant directement avec le microbiote intestinal (Brown *et al.*, 2016).

Par ailleurs, le rôle de certaines infections, telles que celles dues à *Klebsiella*, ou à certains streptocoques a été confirmé dans quelques études (Mathieu *et al.*, 2009).

Le rôle du stress et des traumatismes dans l'étiologie de la SPA a également été suggéré (Mathieu *et al.*, 2009), notamment suite au développement d'un événement stochastique, tel que l'émergence de cellules immunitaires spécifiques.

C. Conclusions

En conclusion, même si le risque relatif de développer une PR ou une SPA est de 2 à 6 fois plus important chez les membres d'une famille dont une personne est malade (Frisell *et al.*, 2016), les facteurs génétiques sont loin d'être responsables à 100 % de cette augmentation de risque et l'ensemble des gènes identifiés à ce jour n'explique qu'une très faible partie de la prédisposition génétique totale (MacGregor *et al.*, 2002; Silman and Pearson, 2002). La cause de ces maladies est multifactorielle, avec une origine génétique et environnementale (Sparks and Costenbader, 2014).

Le défi actuel consiste donc à identifier non seulement les facteurs environnementaux responsables de la maladie mais également ce qui constitue encore la part "d'héritabilité manquante", avec pour objectifs d'identifier les gènes associés à la survenue de la maladie, ceux associés à une progression plus importante de l'activité de la maladie lorsqu'elle existe, mais aussi ceux pouvant influencer la réponse aux traitements anti-TNF (Cui *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017).

Références

1. Aho, K., Koskenvuo, M., Tuominen, J., Kaprio, J., 1986. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J. Rheumatol.* 13, 899–902.
2. Bellamy, N., Duffy, D., Martin, N., Mathews, J., 1992. Rheumatoid arthritis in twins: a study of aetiopathogenesis based on the Australian Twin Registry. *Ann. Rheum. Dis.* 51, 588–593.
3. Breban M, Hacquard-Bouder C , Falgarone G. Animal models of HLA-B27-associated diseases. *Curr Mol Med*, 2004 ; 4 : 31-40.
4. Brown, M.A., 2011. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. *Brief. Funct. Genomics* 10, 249–257.
5. Brown, M.A., Kenna, T., Wordsworth, B.P., 2016. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 12, 81–91. doi:10.1038/nrrheum.2015.133
6. Brown, M.A., Laval, S.H., Brophy, S., Calin, A., 2000. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 59, 883–886.
7. Brown, M.A., Kennedy, G., MacGregor, A.J. et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 1823-1828.
8. Chandran V., Rahman P., 2010. Update on the genetics of spondyloarthritis-ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 24(5):579-88. doi: 10.1016/j.berh.2010.05.006.
9. Chen, W.-C., Wei, J.C.-C., Lu, H.-F., Wong, H.S.-C., Woon, P.Y., Hsu, Y.-W., Huang, J.-D., Chang, W.-C., 2017. rs657075 (CSF2) Is Associated with the Disease Phenotype (BAS-G) of Ankylosing Spondylitis. *Int. J. Mol. Sci.* 18. doi:10.3390/ijms18010083
10. Cortes A, Robins on P. International spondyloarthritis genetics consortium. Dense genotyping of candidate genes identifies 16 new susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2012 ; 64 : S1053.
11. Cui, J., Diogo, D., Stahl, E.A., Canhao, H., Mariette, X., Greenberg, J.D., Okada, Y., Pappas, D.A., Fulton, R.S., Tak, P.P., Nurmohamed, M.T., Lee, A., Larson, D.E., Kurreeman, F., Deluca, T.L., O’Laughlin, M., Fronick, C.C., Fulton, L.L., Mardis, E.R., van der Horst-Bruinsma, I.E., Wolbink, G.-J., Gregersen, P.K., Kremer, J.M., Crusius, J.B.A., de Vries, N., Huizinga, T.W.J., Fonseca, J.E., Miceli-Richard, C., Karlson, E.W., Coenen, M.J.H., Barton, A., Plenge, R.M., Raychaudhuri, S., 2017. Brief Report: The Role of Rare Protein-Coding Variants in Anti-Tumor

Necrosis Factor Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 69, 735–741. doi:10.1002/art.39966

12. de BLECOURT, J., Boerma, F.W., Vorenkamp, E.O., 1962. Rheumatoid arthritis (R.A.) factor in near relatives of sero-positive and sero-negative patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 21, 339–341.
13. Dean, L.E., Jones, G.T., MacDonald, A.G., Downham, C., Sturrock, R.D., Macfarlane, G.J., 2014. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 53, 650–657. doi:10.1093/rheumatology/ket387
14. Deighton, C.M., Walker, D.J., Griffiths, I.D., Roberts, D.F., 1989. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis. *Clin. Genet.* 36, 178–182.
15. Demenais, F., Martinez, M., Lathrop, M., 1996. Méthodes statistiques pour identifier les gènes dans les maladies multifactorielles. doi:10.1016/0924-4204(96)82110-X
16. Diaz-Pena R, Lopez-Vazquez A , Lopez-Larrea C. Old and new HLA associations with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 2012 ; 80 : 205-213.
17. Di Giuseppe, D., Alfredsson, L., Bottai, M., Askling, J., Wolk, A., 2012. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ* 345, e4230.
18. Ding J, Eyre S, Worthington J. Genetics of RA susceptibility, what comes next? *RMD Open* 1 (2015):e000028. doi:10.1136/rmdopen-2014-000028.
19. Evans, D.M., Spencer, C.C.A., Pointon, J.J., Su, Z., Harvey, D., Kochan, G., Oppermann, U., Opperman, U., Dilthey, A., Pirinen, M., Stone, M.A., Appleton, L., Moutsianas, L., Moutsianis, L., Leslie, S., Wordsworth, T., Kenna, T.J., Karaderi, T., Thomas, G.P., Ward, M.M., Weisman, M.H., Farrar, C., Bradbury, L.A., Danoy, P., Inman, R.D., Maksymowych, W., Gladman, D., Rahman, P., Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Morgan, A., Marzo-Ortega, H., Bowness, P., Gaffney, K., Gaston, J.S.H., Smith, M., Bruges-Armas, J., Couto, A.-R., Sorrentino, R., Paladini, F., Ferreira, M.A., Xu, H., Liu, Y., Jiang, L., Lopez-Larrea, C., Díaz-Peña, R., López-Vázquez, A., Zayats, T., Band, G., Bellenguez, C., Blackburn, H., Blackwell, J.M., Bramon, E., Bumpstead, S.J., Casas, J.P., Corvin, A., Craddock, N., Deloukas, P., Dronov, S., Duncanson, A., Edkins, S., Freeman, C., Gillman, M., Gray, E., Gwilliam, R., Hammond, N., Hunt, S.E., Jankowski, J., Jayakumar, A., Langford, C., Liddle, J., Markus, H.S., Mathew, C.G., McCann, O.T., McCarthy, M.I., Palmer, C.N.A., Peltonen, L., Plomin, R., Potter, S.C., Rautanen, A., Ravindrarajah, R., Ricketts, M., Samani, N., Sawcer, S.J., Strange, A., Trembath, R.C.,

- Viswanathan, A.C., Waller, M., Weston, P., Whittaker, P., Widaa, S., Wood, N.W., McVean, G., Reveille, J.D., Wordsworth, B.P., Brown, M.A., Donnelly, P., Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), 2011. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat. Genet.* 43, 761–767. doi:10.1038/ng.873
20. Finckh, A., 2014. [Risk factors for the development of rheumatoid arthritis]. *Rev. Med. Suisse* 10, 581–584.
21. Fisher, S.A., Lanchbury, J.S., Lewis, C.M., 2003. Meta-analysis of four rheumatoid arthritis genome-wide linkage studies: confirmation of a susceptibility locus on chromosome 16. *Arthritis Rheum.* 48, 1200–1206. doi:10.1002/art.10945
22. Frisell, T., Holmqvist, M., Källberg, H., Klareskog, L., Alfredsson, L., Askling, J., 2013. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum.* 65, 2773–2782. doi:10.1002/art.38097
23. Frisell, T., Saevarsdottir, S., Askling, J., 2016a. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 12, 335–343. doi:10.1038/nrrheum.2016.52
24. Frisell, T., Saevarsdottir, S., Askling, J., 2016b. Does a family history of RA influence the clinical presentation and treatment response in RA? *Ann. Rheum. Dis.* 75, 1120–1125. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207670
25. Grant, S.F., Thorleifsson, G., Frigge, M.L., Thorsteinsson, J., Gunnlaugsdóttir, B., Geirsson, A.J., Gudmundsson, M., Vikingsson, A., Erlendsson, K., Valsson, J., Jónsson, H., Gudbjartsson, D.F., Stefánsson, K., Gulcher, J.R., Steinsson, K., 2001. The inheritance of rheumatoid arthritis in Iceland. *Arthritis Rheum.* 44, 2247–2254.
26. Gregersen, P.K., Silver, J., Winchester, R.J., 1987. The shared epitope hypothesis. an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30, 1205–1213. doi:10.1002/art.1780301102
27. HAS. Recommandations professionnelles : «Diagnostic des spondylarthrites » - Décembre 2008. HAS. www.has-sante.fr.
28. Han, B., Diogo, D., Eyre, S., Kallberg, H., Zhernakova, A., Bowes, J., Padyukov, L., Okada, Y., González-Gay, M.A., Rantapää-Dahlqvist, S., Martin, J., Huizinga, T.W.J., Plenge, R.M.,

- Worthington, J., Gregersen, P.K., Klareskog, L., de Bakker, P.I.W., Raychaudhuri, S., 2014. Fine mapping seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to shared and distinct HLA alleles by adjusting for the effects of heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.* 94, 522–532. doi:10.1016/j.ajhg.2014.02.013
29. Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J., Sundquist, K., 2009. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum.* 60, 661–668. doi:10.1002/art.24328
30. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes, A., Hadler, J., Pointon, J.P., Robinson, P.C., Karaderi, T., Leo, P., Cremin, K., Pryce, K., Harris, J., Lee, S., Joo, K.B., Shim, S.-C., Weisman, M., Ward, M., Zhou, X., Garchon, H.-J., Chiocchia, G., Nossent, J., Lie, B.A., Førre, Ø., Tuomilehto, J., Laiho, K., Jiang, L., Liu, Y., Wu, X., Bradbury, L.A., Elewaut, D., Burgos-Vargas, R., Stebbings, S., Appleton, L., Farrah, C., Lau, J., Kenna, T.J., Haroon, N., Ferreira, M.A., Yang, J., Mulero, J., Fernandez-Sueiro, J.L., Gonzalez-Gay, M.A., Lopez-Larrea, C., Deloukas, P., Donnelly, P., Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC), Groupe Française d'Etude Génétique des Spondylarthrites (GFEGS), Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Bowness, P., Gafney, K., Gaston, H., Gladman, D.D., Rahman, P., Maksymowych, W.P., Xu, H., Crusius, J.B.A., van der Horst-Bruinsma, I.E., Chou, C.-T., Valle-Oñate, R., Romero-Sánchez, C., Hansen, I.M., Pimentel-Santos, F.M., Inman, R.D., Videm, V., Martin, J., Breban, M., Reveille, J.D., Evans, D.M., Kim, T.-H., Wordsworth, B.P., Brown, M.A., 2013. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat. Genet.* 45, 730–738. doi:10.1038/ng.2667
31. Jiang, X., Frisell, T., Askling, J., Karlson, E.W., Klareskog, L., Alfredsson, L., Källberg, H., 2015. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 67, 352–362. doi:10.1002/art.38927
32. Källberg, H., Jacobsen, S., Bengtsson, C., Pedersen, M., Padyukov, L., Garred, P., Frisch, M., Karlson, E.W., Klareskog, L., Alfredsson, L., 2009. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 222–227. doi:10.1136/ard.2007.086314
33. Kim, K., Bang, S.-Y., Lee, H.-S., Bae, S.-C., 2017. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 13–24. doi:10.1038/nrrheum.2016.176

34. Kim, K., Jiang, X., Cui, J., Lu, B., Costenbader, K.H., Sparks, J.A., Bang, S.-Y., Lee, H.-S., Okada, Y., Raychaudhuri, S., Alfredsson, L., Bae, S.-C., Klareskog, L., Karlson, E.W., 2015. Interactions between amino acid-defined major histocompatibility complex class II variants and smoking in seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 67, 2611–2623. doi:10.1002/art.39228
35. Lawrence, J.S., 1970. Heberden Oration, 1969. Rheumatoid arthritis--nature or nurture? *Ann. Rheum. Dis.* 29, 357–379.
36. Lee, S.H., Byrne, E.M., Hultman, C.M., Kähler, A., Vinkhuyzen, A.A.E., Ripke, S., Andreassen, O.A., Frisell, T., Gusev, A., Hu, X., Karlsson, R., Mantzioris, V.X., McGrath, J.J., Mehta, D., Stahl, E.A., Zhao, Q., Kendler, K.S., Sullivan, P.F., Price, A.L., O'Donovan, M., Okada, Y., Mowry, B.J., Raychaudhuri, S., Wray, N.R., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium and Rheumatoid Arthritis Consortium International, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium Authors, Byerley, W., Cahn, W., Cantor, R.M., Cichon, S., Cormican, P., Curtis, D., Djurovic, S., Escott-Price, V., Gejman, P.V., Georgieva, L., Giegling, I., Hansen, T.F., Ingason, A., Kim, Y., Konte, B., Lee, P.H., McIntosh, A., McQuillin, A., Morris, D.W., Nöthen, M.M., O'Dushlaine, C., Olincy, A., Olsen, L., Pato, C.N., Pato, M.T., Pickard, B.S., Posthuma, D., Rasmussen, H.B., Rietschel, M., Rujescu, D., Schulze, T.G., Silverman, J.M., Thirumalai, S., Werge, T., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium Collaborators, Agartz, I., Amin, F., Azevedo, M.H., Bass, N., Black, D.W., Blackwood, D.H.R., Bruggeman, R., Buccola, N.G., Choudhury, K., Cloninger, R.C., Corvin, A., Craddock, N., Daly, M.J., Datta, S., Donohoe, G.J., Duan, J., Dudbridge, F., Fanous, A., Freedman, R., Freimer, N.B., Friedl, M., Gill, M., Gurling, H., De Haan, L., Hamshere, M.L., Hartmann, A.M., Holmans, P.A., Kahn, R.S., Keller, M.C., Kenny, E., Kirov, G.K., Krabbendam, L., Krasucki, R., Lawrence, J., Lencz, T., Levinson, D.F., Lieberman, J.A., Lin, D.-Y., Linszen, D.H., Magnusson, P.K.E., Maier, W., Malhotra, A.K., Mattheisen, M., Mattingsdal, M., McCarroll, S.A., Medeiros, H., Melle, I., Milanova, V., Myin-Germeys, I., Neale, B.M., Ophoff, R.A., Owen, M.J., Pimm, J., Purcell, S.M., Puri, V., Quested, D.J., Rossin, L., Ruderfer, D., Sanders, A.R., Shi, J., Sklar, P., St Clair, D., Stroup, T.S., Van Os, J., Visscher, P.M., Wiersma, D., Zammit, S., Rheumatoid Arthritis Consortium International Authors, Bridges, S.L., Choi, H.K., Coenen, M.J.H., de Vries, N., Dieud, P., Greenberg, J.D., Huizinga, T.W.J., Padyukov, L., Siminovitch, K.A., Tak, P.P., Worthington, J., Rheumatoid Arthritis Consortium International Collaborators, De Jager, P.L., Denny, J.C., Gregersen, P.K., Klareskog, L., Mariette, X., Plenge, R.M., van Laar, M., van Riel, P., 2015. New data and an old puzzle: the negative association between

schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Int. J. Epidemiol.* 44, 1706–1721.
doi:10.1093/ije/dyv136

37. MacGregor, A.J., Lanchbury, J., Rigby, A.S., Kaprio, J., Snieder, H., 2002. Using twin studies to label disease as genetic or environmental is inappropriate. *BMJ* 324, 1100–1101.
38. MacGregor, A.J., Snieder, H., Rigby, A.S., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Aho, K., Silman, A.J., 2000. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 43, 30–37. doi:10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B
39. Mathieu, A., Paladini, F., Vacca, A., Cauli, A., Fiorillo, M.T., Sorrentino, R., 2009. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmun. Rev.* 8, 420–425. doi:10.1016/j.autrev.2009.01.003
40. Nielen, M.M.J., van Schaardenburg, D., Reesink, H.W., van de Stadt, R.J., van der Horst-Bruinsma, I.E., de Koning, M.H.M.T., Habibuw, M.R., Vandenbroucke, J.P., Dijkmans, B.A.C., 2004. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 50, 380–386. doi:10.1002/art.20018
41. Okada, Y., Suzuki, A., Ikari, K., Terao, C., Kochi, Y., Ohmura, K., Higasa, K., Akiyama, M., Ashikawa, K., Kanai, M., Hirata, J., Suita, N., Teo, Y.-Y., Xu, H., Bae, S.-C., Takahashi, A., Momozawa, Y., Matsuda, K., Momohara, S., Taniguchi, A., Yamada, R., Mimori, T., Kubo, M., Brown, M.A., Raychaudhuri, S., Matsuda, F., Yamanaka, H., Kamatani, Y., Yamamoto, K., 2016. Contribution of a Non-classical HLA Gene, HLA-DOA, to the Risk of Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Hum. Genet.* 99, 366–374. doi:10.1016/j.ajhg.2016.06.019
42. Padyukov, L., Seielstad, M., Ong, R.T.H., Ding, B., Rönnelid, J., Seddighzadeh, M., Alfredsson, L., Klareskog, L., Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study group, 2011. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 259–265. doi:10.1136/ard.2009.126821
43. Plenge, R.M., Cotsapas, C., Davies, L., Price, A.L., de Bakker, P.I.W., Maller, J., Pe'er, I., Burt, N.P., Blumenstiel, B., DeFelice, M., Parkin, M., Barry, R., Winslow, W., Healy, C., Graham, R.R., Neale, B.M., Izmailova, E., Roubenoff, R., Parker, A.N., Glass, R., Karlson, E.W., Maher, N., Hafler, D.A., Lee, D.M., Seldin, M.F., Remmers, E.F., Lee, A.T., Padyukov, L., Alfredsson, L., Coby, J., Weinblatt, M.E., Gabriel, S.B., Purcell, S., Klareskog, L., Gregersen, P.K., Shadick,

- N.A., Daly, M.J., Altshuler, D., 2007. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 39, 1477–1482. doi:10.1038/ng.2007.27
44. Rantapää-Dahlqvist, S., de Jong, B.A.W., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., Sundin, U., van Venrooij, W.J., 2003. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 2741–2749. doi:10.1002/art.11223
45. Reveille, J.D., 2014. An update on the contribution of the MHC to AS susceptibility. *Clin. Rheumatol.* 33, 749–757. doi:10.1007/s10067-014-2662-7
46. Reveille, J.D., 2012. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8, 296–304. doi:10.1038/nrrheum.2012.41
47. Revirion, D., Perdriger, A., Toussirot, E., Wendling, D., Balandraud, N., Guis, S., Semana, G., Tiberghien, P., Mercier, P., Roudier, J., 2001. Influence of shared epitope-negative HLA-DRB1 alleles on genetic susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 44, 535–540. doi:10.1002/1529-0131(200103)44:3<535::AID-ANR101>3.0.CO;2-Z
48. Robinson, W.P., van der Linden, S.M., Khan, M.A., Rentsch, H.U., Cats, A., Russell, A., Thomson, G., 1989. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum.* 32, 1135–1141.
49. Roudier, J., Balandraud, N., Mugnier, B., Guis, S., Revirion, D., Roudier, C., Auger, I., 2005. Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. *Joint Bone Spine.* doi:10.1016/j.rhum.2005.01.005
50. Saghafi, M., Nohesara, N., Rafatpanah, H., Shariati, J., Shakeri, M.T., 2014. HLA-DRB1 frequency in patients with familial and sporadic rheumatoid arthritis in north east of Iran. *Clin. Rheumatol.* 33, 1397–1402. doi:10.1007/s10067-014-2628-9
51. Schlosstein, L., Terasaki, P.I., Bluestone, R., Pearson, C.M., 1973. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N. Engl. J. Med.* 288, 704–706. doi:10.1056/NEJM197304052881403
52. Silman, A.J., 1997. Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 24, 194–196.
53. Silman, A.J., MacGregor, A.J., Thomson, W., Holligan, S., Carthy, D., Farhan, A., Ollier, W.E., 1993. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br. J. Rheumatol.* 32, 903–907.

54. Silman, A.J., Pearson, J.E., 2002. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 4 Suppl 3, S265-272. doi:10.1186/ar578
55. Somers, E.C., Antonsen, S., Pedersen, L., Sørensen, H.T., 2013. Parental history of lupus and rheumatoid arthritis and risk in offspring in a nationwide cohort study: does sex matter? *Ann. Rheum. Dis.* 72, 525–529. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201165
56. Sparks, J.A., Costenbader, K.H., 2014. Genetics, environment, and gene-environment interactions in the development of systemic rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 40, 637–657. doi:10.1016/j.rdc.2014.07.005
57. Stahl, E.A., Wegmann, D., Trynka, G., Gutierrez-Achury, J., Do, R., Voight, B.F., Kraft, P., Chen, R., Kallberg, H.J., Kurreeman, F.A.S., Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis Consortium, Myocardial Infarction Genetics Consortium, Kathiresan, S., Wijmenga, C., Gregersen, P.K., Alfredsson, L., Siminovitch, K.A., Worthington, J., de Bakker, P.I.W., Raychaudhuri, S., Plenge, R.M., 2012. Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 44, 483–489. doi:10.1038/ng.2232
58. Too, C.L., Yahya, A., Murad, S., Dhaliwal, J.S., Larsson, P.T., Muhamad, N.A., Abdullah, N.A., Mustafa, A.N., Klareskog, L., Alfredsson, L., Padyukov, L., Bengtsson, C., MyEIRA study group, 2012. Smoking interacts with HLA-DRB1 shared epitope in the development of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: results from the Malaysian Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (MyEIRA). *Arthritis Res. Ther.* 14, R89. doi:10.1186/ar3813
59. van der Linden, S., Valkenburg, H., Cats, A., 1983. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a family and population study. *Br. J. Rheumatol.* 22, 18–19.
60. Weyand, C.M., Goronzy, J.J., 2000. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2, 212–216. doi:10.1186/ar90
61. Yamamoto, K., Okada, Y., Suzuki, A., Kochi, Y., 2015. Genetic studies of rheumatoid arthritis. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 91, 410–422. doi:10.2183/pjab.91.410
62. Yang, J., Lee, S.H., Goddard, M.E., Visscher, P.M., 2011. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 88, 76–82. doi:10.1016/j.ajhg.2010.11.011

63. Yarwood, A., Huizinga, T.W.J., Worthington, J., 2016. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 55, 199–209. doi:10.1093/rheumatology/keu323