

EPOC

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

Réponse (niveau 2)

La polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondylarthrite axiale (SPA) sont des maladies à composante génétique certaine. Plusieurs gènes de susceptibilité à la PR, notamment HLA-DR1 et HLA-DR4, ont été identifiés sur le chromosome 6 dans la région HLA – une région comportant un nombre considérable de gènes impliqués dans la fonction immunitaire – mais également en dehors de cette région (Kim *et al.*, 2017). Cependant, ces gènes n'expliquent que 30 à 50 % de l'héritabilité (c'est-à-dire la part du déterminisme attribuable aux facteurs génétiques) (Saghafi *et al.*, 2014 ; Ding *et al.*, 2015 ; Frisell *et al.*, 2016 ; Kim *et al.*, 2017), voire moins de 5% dans le cas des autres gènes identifiés en dehors du HLA (Sparks and Costenbader, 2014).

Dans le cas de la SPA, près de 40 gènes de susceptibilité à la maladie ont été identifiés à ce jour (Sparks and Costenbader, 2014; Brown *et al.*, 2016), notamment le gène HLA-B27 présent chez 90% des patients atteints de SPA (IGAS, 2013; van der Linden *et al.*, 1983), mais également d'autres gènes tels que IL-17, IL-23R ou ERAP1 (Reveille, 2012). Cependant, là aussi, la présence de ces gènes n'explique que 20% du risque de développement de la maladie (Brown, 2011). Aussi bien dans la PR que dans la SPA, ces gènes peuvent donc être présents sans que la maladie ne se manifeste et inversement (HAS 2008) (Figure).

D'un point de vue génétique, la PR et la SPA sont des maladies « polygéniques » dont le risque de transmission est difficile à estimer (Frisell *et al.*, 2016). La probabilité de transmettre à l'enfant suffisamment de gènes pour qu'il ait 100% de risque d'avoir la maladie est faible (Saghafi *et al.*, 2014 ; Sparks and Costenbader, 2014; Frisell *et al.*, 2016). La transmission d'un des gènes de susceptibilité à l'enfant n'est donc pas une condition nécessaire ou suffisante au développement de la maladie. Celle-ci serait due également à des facteurs environnementaux ou à la présence d'autres gènes qui activeraient la maladie. Dans le cas de la PR, il existe actuellement un consensus qui suggère que cette maladie possède un spectre de stades qui peuvent commencer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques avec une longue phase préclinique de la maladie potentiellement influencée par des facteurs environnementaux (Nielen *et al.*, 2004; Rantapää-Dahlqvist *et al.*, 2003). Les marqueurs génétiques associés à la maladie, en combinaison à des facteurs de risque environnementaux, influenceraient la transition d'une étape de la maladie à une autre (Yarwood *et al.*, 2016).

Il est important de souligner que la transmission de certains gènes de susceptibilité de la PR ou de la SPA peut se traduire, chez la personne qui en a hérité, par d'autres maladies inflammatoires et/ou auto-immunes (Frisell *et al.*, 2016). 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 (Frisell *et al.*, 2016).

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.

PP

FRÉQUENCE DU GÈNE HLA-DRB1 DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET DU GÈNE HLA-B27 DANS LA SPONDYLARTHRITE AXIALE

99

