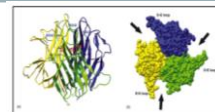




BAFF ET LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE: À PROPOS DE 124 PATIENTS TUNISIENS



K. Ghniya (1), G. Baccar (1), MW. Khemiri (1), R. Dorboz (1), A. Boughanmi (1), T. Dhaoudi (1), S.Aouini (1), T. Souyah (1), L. Ben Hassine (2), S. Turki (3), M. Makhlof (1), T. Ben Abdallah (1), Y. Gorgi (1), I. Sfar (1),

(1) Laboratoire de Recherche d'Immunologie de la Transplantation Rénale et d'Immunopathologie (LR03SP01) Université Tunis El Manar. Hôpital Charles Nicolle. Tunis.
 (2) Service de Médecine Interne B. Hôpital Charles Nicolle. Tunis.
 (3) Service de Médecine Interne A et Néphrologie. Hôpital Charles Nicolle. Tunis.

INTRODUCTION

Récemment, les cellules B ont émergé comme un élément central de la pathogenèse du lupus érythémateux systémique (LES). Cela a été mis en évidence par des études sur le facteur d'activation des cellules B de la famille du facteur de nécrose tumorale (TNF) (BAFF), un facteur crucial régulant la maturation, la survie et la fonction des cellules B [1,2]. Dans des modèles murins, un excès de BAFF permet de sauver les cellules B autoréactives [1,2], et les souris transgéniques exprimant BAFF développent un phénotype similaire au LES suite à l'activation des cellules B [3]. De plus, il a été démontré que le BAFF est élevé dans le sérum des patients atteints de LES et pourrait être corrélé à l'activité de la maladie [4].

Bien que le rôle des polymorphismes du gène codant pour BAFF ait rarement été étudié chez les patients atteints de LES humain, certaines données suggèrent que les SNP dans la région promotrice 5' du gène BAFF augmentent la susceptibilité à la maladie et les niveaux circulants de BAFF chez les patients LES [5-7].

Sur cette hypothèse, l'association entre les polymorphismes -2841 T/C, -2701 T/A, -871 C/T du gène BAFF et la susceptibilité au LES chez des Tunisiens a été étudiée.

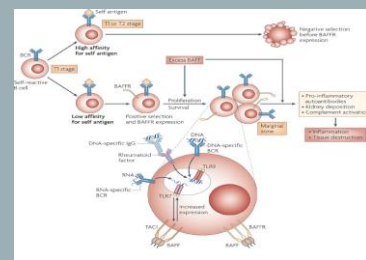


Figure 1: Rôle du BAFF dans l'émergence de clones auto-réactifs [3]

MATERIELS ET METHODES:

Patients

Un total de 124 patients a été examiné (Tableau 1).

Tous les patients répondaient aux critères révisés de l'ACR pour la classification du lupus érythémateux disséminé (LED).

Table 1: caractéristiques cliniques des patients

Malades	N=124
Sexe Ratio (F/H)	115/19 (6,05)
Age moyen ± ET (années)	31,81 ± 13,9
Lésions cutanées	90 (72,6%)
Arthrite	113 (91,1%)
Néphrite	43 (34,6%)
Anticorps Anti-ADNn (+)	81 (65%)
SLEDAI	11,73 ± 6,05

Contrôles

152 volontaires en bonne santé appariés en âge et en sexe ont été sélectionnés.

Méthodes

Le génotypage a été réalisé dans la région régulatrice 5' du gène BAFF: -2841 T→C (rs9514827), -2701 T→A (rs1041569), -871 C→T (rs9514828) by PCR-RFLP.

Les analyses de génotype et d'haplotype ont été effectuées avec le logiciel SNPStats.

La concentration sérique de BAFF (s-BAFF) a été mesurée par un dosage immuno-enzymatique en sandwich quantitatif (Quantikine Human BAFF Immunoassay; R&D Systems).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec SPSS v17.0. Les données continues ont été analysées par le test U de Mann-Whitney et les données catégoriques par le test exact de Fisher.

Résultats et discussion:

Génotype du promoteur de BAFF et LES

Aucune différence significative dans les fréquences de génotypes et d'haplotypes n'a été trouvée entre les patients et les témoins. Cependant, l'allèle de variante C du polymorphisme -2841 T/C du gène BAFF semble être associé à la susceptibilité au LES chez les patients tunisiens.

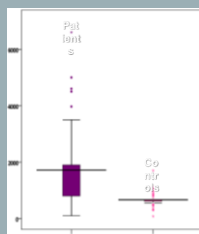
Nos résultats sont en accord avec ceux d'autres études sur des cohortes de LES caucasiennes et japonaises [6,8].

Haplotypes	Fréquence des haplotypes		P
	Patients (N=124)	Contrôles (N=152)	
TAC	0,35	0,39	0,32
CAT	0,25	0,21	0,44
TAT	0,14	0,16	0,49
TTT	0,09	0,13	0,44
CAC	0,05	0,04	0,97
CTT	0,05	0,02	0,16
TTC	0,01	0,009	0,51
CTC	0,01	0,003	0,24

S-BAFF et LES

Les niveaux de s-BAFF étaient élevés chez les patients tunisiens atteints de LES par rapport aux sujets en bonne santé (1717,08 pg/ml contre 665,82 pg/ml) (p < 10⁻³).

Le s-BAFF était également significativement plus élevé chez les patients atteints de LES positifs pour les anti-dsDNA (1948,28 pg/ml) comparativement à ceux qui n'expriment pas ce type d'anticorps (1281,51 pg/ml) (p = 0,007).



BAFF -2841 T/C (rs9514827)				
Fréquences génotypiques	Témoins (n=152)	Patients (n=124)		p
T/T	76 (50%)	44 (35,5%)		0,053
T/C	63 (41,4%)	66 (53,2%)		
C/C	13 (8,6%)	14 (11,3%)		
Fréquences alléliques	Témoins (n=152)	Patients (n=124)		p
T	70,7%	62,1%		0,030
C	29,3%	37,9%		
BAFF -2701 T/A (rs1041569)				
Fréquences génotypiques	Témoins (n=152)	Patients (n=124)		p
T/T	3 (2%)	5 (4%)		0,581
T/A	48 (31,6%)	37 (29,9%)		
A/A	101 (66,4%)	82 (66,1%)		
Fréquences alléliques	Témoins (n=152)	Patients (n=124)		p
T	17,8%	18,95%		0,431
A	82,2%	81,05%		
BAFF -871 C/T (rs9514828)				
Fréquences génotypiques	Témoins (n=152)	Patients (n=124)		p
C/C	3 (2%)	3 (2,4%)		0,860
C/T	131 (86,2%)	104 (83,9%)		
T/T	18 (11,8%)	17 (13,7%)		
Fréquences alléliques	Témoins (n=152)	Patients (n=124)		p
C	45,1%	44,35%		0,922
T	54,9%	55,5%		

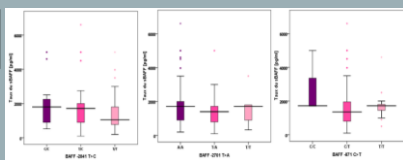
Clinical features and BAFF promoter variation

Le génotype homozygote T/T-2841 était significativement moins fréquent chez les patients atteints de LES exprimant les anti-dsDNA par rapport à ceux qui n'expriment pas ce type d'anticorps (p = 0,021).

Le génotype homozygote T/T (-2701) était significativement plus fréquent chez les patients atteints de LES avec vasculite cutanée (p = 0,036)

Selon Eilertsen et al. [6], il n'y a pas d'association entre les variantes alléliques de BAFF et la gravité du LES. Cependant, ces résultats sont controversés par d'autres auteurs [9-12].

Des résultats similaires ont été montrés par Eilertsen et al [6]



Références

CONCLUSION

Le polymorphisme -2841 T/C du gène BAFF pourrait être un facteur de susceptibilité dans la population tunisienne atteinte de LES et semble influencer la régulation de la production des anti-dsDNA. Cependant, bien que la surexpression de s-BAFF ait été associée à la production de ce type d'anticorps, la signification clinique de ce marqueur mérite d'être confirmée par d'autres études prospectives.

- Cepika A. Cellular Immunology 2012; 276: 196-203
- Vincent F. Cytokine & Growth Factor Reviews 2013; 728: 1-12
- Shlomchik MJ. Nat Rev Immunol 2001; 1: 147-53
- Zhang J. J Immunol 2001; 166: 6-10
- Sibilia J. Presse Med 2008; 37: 444-459
- Eilertsen G. Rheumatology 2011; 50: 2197-2205
- Ruyssen-Witrand A. Rheumatology. 2013; 52: 636-41.
- Kawasaki A. Genes Immun 2002; 3: 424-9.
- Gottenberg JE. Arthritis Res Ther 2006; 8: R30.
- Moser KL. Genes Immun 2009; 10: 373-9.
- Deng Y. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 683-92.
- Morel L. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 348-57.