

1^{ère} partie Maladies complexes et monogéniques » 03

2^e partie Bases génétiques de l'auto-immunité » 03

1. Arguments en faveur d'une base génétique commune » 03

- Agrégation familiale des maladies dites auto-immunes » 03
- Données des études de liaison génétique » 04

3^e partie Facteur de susceptibilité génétique des maladies auto-immunes » 04

1. Gènes codant pour des molécules impliquées dans la signalisation intracellulaire » 04

- Protein tyrosin Phosphatase non-receptor 22 (PTPN22) » 04
- B cell scaffold protein with ankyrin repeats (BANK1) » 04
- B-lymphocyte Kinase (BLK) » 05
- Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 TNFAIP3 » 05

2. Gènes codants pour des molécules impliquées dans les voies de co-stimulation et protéines de surface » 06

- CD40 » 06

3. Gènes codants pour des facteurs de transcriptions » 06

- Interferon regulatory factor 5 (IRF5) » 06
- STAT4 » 06

4. Autres causes de variabilité génétique » 06

4^e partie Bases génétiques des maladies dites « auto-inflammatoires » » 07

1. Concept de maladies dites auto-inflammatoires ou fièvres » 07

2. Exemple de la maladie de Crohn : rôle de la voie NF- λ B » 09

3. Immunité innée et inflammasome » 09

4. CIAS1/Cold Auto-inflammatory Periodic Syndrome (CAPS) » 10

5. NALP1 inflammasome : le lien entre immunité innée et maladies auto-immunes ? » 10

6. Conséquences thérapeutiques dans les maladies auto-inflammatoires héréditaires » 10

5^e partie **Génétique des MAI et syndromes auto-inflammatoires : interactions entre immunité innée et immunité adaptative** » 10

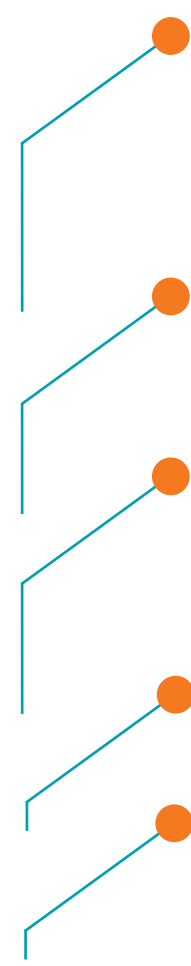
6^e partie **Synthèse** » 11

1. Les points forts » 11

2. Les grandes questions » 11

7^e partie **Lexique** » 12

8^e partie **Pour en savoir plus** » 13



LES FACTEURS GÉNÉTIQUES NON-HLA : DES DONNÉES FONDAMENTALES À LA PRATIQUE

Aleth Perdriger, Service de Rhumatologie, CHU de Rennes

Philippe Dieudé, Université Paris Diderot, Service de Rhumatologie, Unité
INSERM U699, Hôpital Bichat Claude-Bernard, APHP, Paris

Depuis plusieurs années, des avancées spectaculaires en génétique ont été réalisées qui permettent de progresser dans deux directions : d'une part, une meilleure connaissance des mécanismes pathogéniques, avec des possibilités de traitements ciblés ; et d'autre part, la détermination de facteurs de susceptibilité génétique qui vont aider les diagnostic. Les maladies du système immunitaire ont bénéficié de ces avancées, mais ce sont surtout les maladies auto-inflammatoires qui en ont tiré profit. La découverte des gènes impliqués a permis d'identifier différentes pathologies, de préciser les mécanismes pathogéniques et d'envisager des traitements nouveaux. La prédisposition génétique des maladies auto-immunes est beaucoup plus complexe, avec de multiples gènes impliqués. Certains gènes sont communs à différentes pathologies auto-immunes, et, d'autres, plus rarement, sont spécifiques d'une maladie. Une meilleure connaissance de ces gènes et des protéines impliquées permet d'avancer dans la compréhension des mécanismes pathogéniques et d'envisager des cibles thérapeutiques.

1^{ère} partie Maladies complexes et monogéniques

La plupart des maladies systémiques auxquelles est confronté le clinicien relève d'une susceptibilité génétique dans la plupart des cas dite complexe ou multifactorielle. Les maladies complexes résultent de la combinaison de différents allèles de susceptibilité, qui après interaction entre eux dans un environnement spécifique (facteurs environnementaux), conduisent à l'émergence du phénotype "maladie". Pour une même pathologie, il est probable que plusieurs combinaisons alléliques soient associées au phénotype "maladie", reflétant l'hétérogénéité phénotypique de la maladie étudiée. La notion d'allèle de susceptibilité (ou à risque) traduit l'existence d'un variant génétique (ou polymorphisme) augmentant le risque de développer la maladie. On notera que cet allèle de susceptibilité n'est pas obligatoirement présent chez tous les malades, inversement, sa fréquence n'est pas rare dans la population générale (>5%). Enfin, pris indépendamment, le poids de chaque facteur génétique peut être relativement modeste. Ainsi, leur identification peut être rendue difficile du fait d'une différence de fréquence peu importante entre la population étudiée et la population témoin nécessitant l'utilisation d'échantillons de grande taille. A l'opposé des maladies complexes on distingue les maladies monogéniques, pathologies héréditaires à transmission simple de type mendélien dues à l'effet délétère d'un gène muté dont la fréquence est rare dans la population générale (inférieure à 1%).

2^e partie Bases génétiques de l'auto-immunité

1. Arguments en faveur d'une base génétique commune

1.1. Agrégation familiale des maladies dites auto-immunes

Les études familiales ont pour but de suggérer l'existence d'une composante héréditaire pour une affection donnée par l'observation d'une agrégation familiale des cas. Il s'agit de rechercher une augmentation de la fréquence de la maladie chez les apparentés du premier degré de sujets atteints (parents, fratrie ou enfants) par rapport à celle observée dans la population générale. On définit ainsi le risque relatif λ_r (r pour "relatives" : collatéraux) ou risque de récurrence qui représente le rapport entre la fréquence de la maladie chez les apparentés du premier degré d'un individu malade et la fréquence observée dans la population générale. Ce risque rela-

tif peut être évalué pour différents types de parenté, le plus souvent au sein des fratries (λ_s , "s" pour sibling). Le paramètre λ_s varie de 10 à 20 pour la plupart des maladies auto-immunes (MAI) (1), ce risque est probablement plus faible dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) ; il varie entre 5 et 10 (2). Il est important de garder à l'esprit que cette agrégation familiale, et donc le paramètre λ , reflète non seulement le poids de la composante génétique mais aussi la composante environnementale partagées au sein d'une famille.

Les observations cliniques d'agrégation familiale et/ou individuelle de maladies auto-immunes ont conduit à émettre l'hypothèse d'un possible déterminisme génétique commun. Peu d'études systématiques ont été construites dans le but d'étudier la réalité et l'importance de cette agrégation. La plupart des études publiées concernent des pathologies auto-immunes fréquentes telles la PR ou le diabète de type 1 et montrent qu'il existe une agrégation familiale pour certain groupe de MAI, suggérant l'intervention de facteurs génétiques communs à un environnement auto-immun.(3-12).

1.2. Données des études de liaison génétique

Les différentes études de liaison réalisées depuis le début des années 90 avaient pour but d'identifier les régions du génome susceptibles de contenir des gènes de susceptibilité de MAI. Ainsi, plusieurs régions chromosomiques d'intérêt (1q, 2q et 6q) semblent communes à certaines MAI telles que la PR, le diabète de type 1 et le lupus érythémateux systémique (LES) (13-18). Toutefois, il est important de garder à l'esprit que ces régions communes d'intérêt contiennent un grand nombre de gènes et qu'ainsi différents gènes d'une même région peuvent constituer le facteur de telle ou telle MAI.

3^e partie

Facteurs de susceptibilité

génétique des maladies auto-immunes

1. Gènes codant pour des molécules impliquées dans la signalisation intracellulaire

1.1. Protein tyrosin Phosphatase non-receptor 22 (PTPN22)

Un grand nombre de gènes codant pour des protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire ont été récemment découverts comme des éléments essentiels du fond de susceptibilité génétique des MAI. Parmi ces facteurs, *PTPN22* constitue le premier identifié des facteurs de susceptibilité non-*HLA* ; il illustre parfaitement la notion de fond génétique partagé.

Une première étude d'association cas-témoins a observé une association avec un variant fonctionnel qui substitue un résidu tryptophane à un résidu arginine en position 620 (R620W) du gène *PTNP22* et le diabète de type 1 dans la population Italienne (19). *PTPN22* code pour la protéine *tyrosine phosphate non-receptor type 22*, membre de la famille des tyrosines phosphatases intracellulaires qui regroupe une centaine de protéines au sein desquelles une trentaine sont exprimées dans le lymphocyte T. Il est actuellement admis que ces tyrosines phosphatases exercent une activité de régulation négative du lymphocyte T. Cette régulation négative s'exerce après interaction homotypique entre les domaines SH3 de *PTPN22* et de la protéine *Csk*. Une première hypothèse physiopathogénique suggérait que l'allèle de susceptibilité *620W* avait pour conséquence une modification du domaine *SH3* conduisant à une interruption de l'interaction *PTPN22-Csk*, altérant la régulation négative lymphocytaire T (19, 20). A ce jour, le rôle du variant à risque n'est pas élucidé, il semble que sa présence soit corrélée à un effet imprévu, conduisant à une augmentation de la régulation négative T et probablement B (21, 22). L'allèle *620W* est aujourd'hui identifié comme facteur de risque d'un grand nombre de MAI tels que le diabète de type 1 (19), le LES (23), la PR (24), les thyroïdites auto-immunes (25), le vitiligo (26), la myasthénie (27) ou encore la sclérodermie systémique (ScS) (28). On remarquera que *PTPN22 620W* prédispose essentiellement à des MAI ou à des sous phénotypes exprimant des auto-anticorps, suggérant une forte participation dans la susceptibilité de la composante humorale du processus auto-immun.

1.2. B cell scaffold protein with ankyrin repeats (BANK1)

BANK1 est une protéine adaptatrice qui, après transduction du signal via le *BCR*, va réguler négativement i) la mobilisation du calcium intracellulaire *IP3R* (inositoltriphosphate récepteur) dépendante, ii) la signalisation de la cellule B (29). Plusieurs polymorphismes modifiant la séquence protéique correspondant aux sites de fixation d'*IP3R* ont été observés associés au LES mais aussi à la ScS (29, 30).

1.3. B-lymphocyte Kinase (*BLK*)

Autre gène spécifique de la cellule B, *BLK* code pour une tyrosine kinase. *BLK* est un gène de susceptibilité du LES (31) mais aussi de la ScS (30, 32). Les haplotypes à risque étant corrélés à une diminution de l'expression de *BLK* (31).

1.4. Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 *TNFAIP3*

Si *BANK1* et *BLK* soulignent l'importance de la cellule B dans les mécanismes physiopathologiques auto-immuns ; la mise en évidence de la participation du gène *TNFAIP3* va révéler le rôle primordial que joue la voie NF- κ B. De nombreux gènes codant pour des acteurs de cette voie, tels que *c-REL*, *CD40* ou encore *TRAF1* (*TNF receptor-associated factor 1*), vont venir conforter ce concept **Tableau 1**. *TNFAIP3* code pour la protéine *zing finger A20*, principal régulateur négatif de la voie de signalisation NF- κ B TNF-dépendante. Ce gène est associé à la PR (33) et au LES (34) et la ScS (35).

TABLEAU 1 - Principaux facteurs de susceptibilité génétiques non-HLA impliqués dans la susceptibilité des maladies auto-immunes

Gene	Localisation	Voie	MAI
Transduction du signal, signalisation intracellulaire			
<i>PTPN22</i>	1p13.3	TCR / BCR	PR, LES, TAI, vitiligo, ScS
<i>BANK1</i>	4q22	BCR	LES, ScS
<i>BLK</i>	8p23	BCR	LES, ScS
<i>TNFAIP3</i>	6q23	TNFR / NF- κ B	LES
<i>TRAF</i>	9q33	TNFR / NF- κ B	PR
Facteurs de transcription			
<i>IRF5</i>	7q32	IFN de type 1	LES, PR, SGS, ScS
<i>STAT4</i>	2q32.2	IFN γ	LES, PR, SGS, ScS
<i>c-REL</i>	2p13	NF- κ B	PR
Co-stimulation et récepteurs membranaires			
<i>CTLA4</i>	2q33	Co-stimulation T	Diabète de type 1, PR, Basedow
<i>CD40</i>	20q12	Co-stimulation T / voie NF- κ B	PR
<i>CD226</i>	18q22	Co-stimulation NK T	Diabète de type 1
<i>OX40L</i>	1q25	Co-stimulation T / B	LES, ScS

MAI : maladie auto-immune, PR : polyarthrite rhumatoïde, LES : lupus érythémateux systémique, TAI : thyroïdites auto-immunes, ScS : sclérodermie systémique, SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

2. Gènes codants pour des molécules impliquées dans les voies de co-stimulation et protéines de surface

Un grand nombre de gènes codant pour des protéines membranaires ou encore des protéines de co-stimulation tels qu'*ITGAM* (*Integrin alpha M*), *CTLA4*, *CD226* ou encore *OX40L* (36) et (37) ont été identifiés comme facteurs de susceptibilité des MAI **Tableau 1**. Nous ferons le point sur un nouveau gène d'intérêt : *CD40*.

2.1. CD40

CD40 code pour une protéine de la super famille des récepteurs du TNF (TNFRSF5). Co-stimulateur de la cellule B mais aussi du lymphocyte T, *CD40* conduit à une activation cellulaire impliquant la voie NF-K, (38). Plusieurs allèles à risque de *CD40* sont associés à la maladie de Basedow (39), et à la PR (40). On notera que l'expression de *CD40* est influencée par le facteur de transcription c-REL, récemment identifié comme facteur de susceptibilité de la PR (36).

3. Gènes codants pour des facteurs de transcriptions

3.1. Interferon regulatory factor 5 (*IRF5*)

IRF5 code pour la protéine *Interferon Regulatory Factor 5*, facteur de transcription jouant un rôle central dans la voie interféron (IFN) de type 1. Les études transcriptomiques, réalisées notamment sur les cellules mononucléées du sang périphérique, ont montré l'existence d'une signature de type IFN dans le LES mais aussi pour un grand nombre de pathologies auto-immunes, tels que le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), la PR ou encore la ScS, soulignant la place importante de la voie IFN de type 1 dans la physiopathogénie des connectivites (41). Plusieurs polymorphismes fonctionnels d'*IRF5* ont été identifiés comme facteurs de risque du LES (42), de la PR (43), de la ScS (44) ou encore du syndrome de Gougerot-Sjögren (45). On retiendra que les allèles de susceptibilité de ces différents polymorphismes d'*IRF5* ont pour conséquence fonctionnelle, soit une stabilisation du *mRNA d'IRF5*, soit une augmentation de son expression (46-48).

3.2. STAT4

STAT4 code pour le *Signal Transducer and Activator of Transcription 4*, facteur de transcription impliqué dans la transduction du signal des interleukines 23 et 12 ainsi que les interférons de type 1. *STAT4* est impliqué dans la production d'IFN gamma ainsi que la différenciation des lymphocytes CD4+ vers un phénotype Th1. A ce jour le rôle exact du variant à risque n'est pas élucidé. *STAT4* est impliqué dans la susceptibilité génétique du LES, de la PR (49) mais aussi du SGS (50) et de la ScS (51).

4. Autres causes de variabilité génétique

Nous sommes actuellement aux premières étapes du démantèlement de la génétique des maladies complexes. D'autres formes de variabilité génétique sont très probablement impliquées dans la susceptibilité génétique de ces pathologies : les variants rares ou mutations, les variations portant sur le nombre de copie de gène (*variable copy number ou VCN*). Enfin, on gardera en mémoire, si un grand nombre de variants de susceptibilité sont aujourd'hui identifiés, leurs conséquences fonctionnelles restent encore ignorées pour la grande majorité.

4^e partie Bases génétiques des maladies dites « auto-inflammatoires »

La terminologie de maladies auto-inflammatoires a été proposée par Mac Dermott en 1999. Ce terme regroupe des affections inflammatoires rares, caractérisées par des épisodes récurrents entrecoupés par des périodes asymptomatiques. Elles sont la conséquence d'un défaut de régulation de la réponse inflammatoire. Elles se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence de marqueur immunologiques spécifiques, en particulier l'absence d'auto-anticorps. Les maladies auto-inflammatoires ont été initialement définies comme des pathologies de l'inflammasome, complexe protéique qui permet l'activation des caspases inflammatoires, et qui joue un rôle fondamental dans l'immunité innée, en permettant l'activation des protéines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine 1 et l'interleukine 18. Actuellement, le concept s'est élargi, et comprend des pathologies variées qui se caractérisent par un dysfonctionnement des mécanismes de l'immunité innée.

1. Concept de maladies dites auto-inflammatoires ou fièvres

■ Type 1

Les IL-1b inflammasomopathies, définies par les pathologies des complexes macromoléculaires d'activation des l'interleukine 1 (en particulier, le complexe NLRP3). La majorité des fièvres périodiques héréditaires se trouvent dans ce groupe.

■ Type 2

Les pathologies de l'activation de NF-KB : ce groupe comprend les dysfonctionnements des complexes NOD2/CARD15, et inclue la maladie de Crohn et de syndrome Blau.

■ Type 3

Les pathologies secondaires à des anomalies de structure d'une protéine. Ce groupe comprend le TRAPS (TNF Receptor-associated periodic syndrome), et les spondylarthropathies. Dans le TRAPS, il s'agit d'une anomalie de la structure du récepteur P55 du TNF. Dans les spondylarthropathies, il s'agit du « misfolding de HLAB27, c'est-à-dire une anomalie conformationnelle qui conduit à la formation de dimères de chaînes lourdes B27, responsable d'une réponse inflammatoire anormalement élevée, par production accrue d'une réponse interféron de type I ou à la production d'IL23.

Encadré 3 chapitre 8

TABLEAU 2 - Les maladies auto-inflammatoires héréditaires

Syndrome	Acronyme	Transmission	gène	protéine
Fièvre méditerranéenne familiale	FMF	AR	MEFV	Pyrine
Cryopyrine-associated periodic syndrome	CAPS	AD	CIAS1	cryopyrine
Syndrome of pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acné	PAPA	AD	PSTPIP1	PSTPIP1
Syndrome de Blau	BS	AD	NOD2	NOD2
TNF receptor-associated periodic syndrome	TRAPS	AD	TNFRSF1A	TNF-récepteur de type 1
Hyper-IgD syndrome	HIDS	AR	Mévalonate kinase (MVK)	Mévalonate kinase

AR : transmission autosomale dominant

AD : transmission autosomale récessive

■ **Type 4**

Les anomalies du complément. le complément joue un rôle majeur dans l'immunité innée. Si certain déficit en fraction du complément sont associés aux maladie auto-immunes, en particuliers le déficit de la fraction C4 et maladie lupique, des pathologies auto-inflammatoires sont associées à de très rare déficit de facteurs de régulation du complément, comme la dégénérescence maculaire, ou le syndrome HUS (hémolytic uremic syndrome).

■ **Type 5**

Anomalies de signaux des cytokines : Le chérubinisme est une maladie auto-inflammatoire récemment reconnu qui touche l'os, en particulier la maxillaire, avec une augmentation de l'ostéoclastogénèse et l'apparition de kystes et de troubles de la dentition. Cette pathologie est liée à la présence d'une mutation d'une protéine de liaison SH3BP2. Cette mutation au sein des précurseurs myéloïdes est responsable d'une plus grande sensibilité de la cellule à la stimulation par le M-CSF et le RANKL et accélère la différenciation des cellules myéloïdes en ostéoclastes d'une part, et d'autre part en macrophages activés, produisant du TNF α et capable d'auto entretenir l'ostéoclastogénèse.

■ **Type 6**

le syndrome hémophagocytaire, ou syndrome d'activation macrophagique. Ils peuvent être acquis, ou héréditaires, dans le cadre d'une maladie génétique bien identifiée (lymphohistiocytose familiale, syndrome de Griscelli, syndrome de Chediak-Higashi, syndrome de Purtilo) ou secondaire à des mutations de gènes intervenant dans les fonctions des lymphocytes T Cytotoxique ou des cellules natural killer. L'activation du macrophage conduit à des manifestations cliniques associant une fièvre prolongée, une splénomégalie, une cytopénie d'une ou plusieurs lignées, une diminution du fibrinogène et une élévation des triglycérides et de la ferritine.

Les principales manifestations cliniques de ces fièvres récurrentes héréditaires sont rapellées dans le **Tableau 3**

TABLEAU 3 - Fièvres récurrentes héréditaires - Les principales manifestations cliniques

POUSSÉE FÉBRILE RÉCURRENTE		
Lésions cutanées	(durée de la crise)	Manifestations cliniques
Eruption cutanée	FMF (1 à 3 jours)	Atteinte des séreuses
Erythème migrateur	TRAPS (7 jours)	Oedème péri-orbital
Urticaire	CAPS (1 jour)	Atteinte neurologique /méningite Perte de l'audition Uvéite Hypertrophie épiphysaire
Pseudo-érysipèle	HIDS (4-6 jours)	Lymphadénopathie Aptose

FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale
TRAPS : TNFR Associated Periodic Syndrome
CAPS : Cryopyrine Associated Periodic Syndrome
HIDS : Hyper IgD Syndrom

2. Exemple de la maladie de Crohn : rôle de la voie NF- λ B

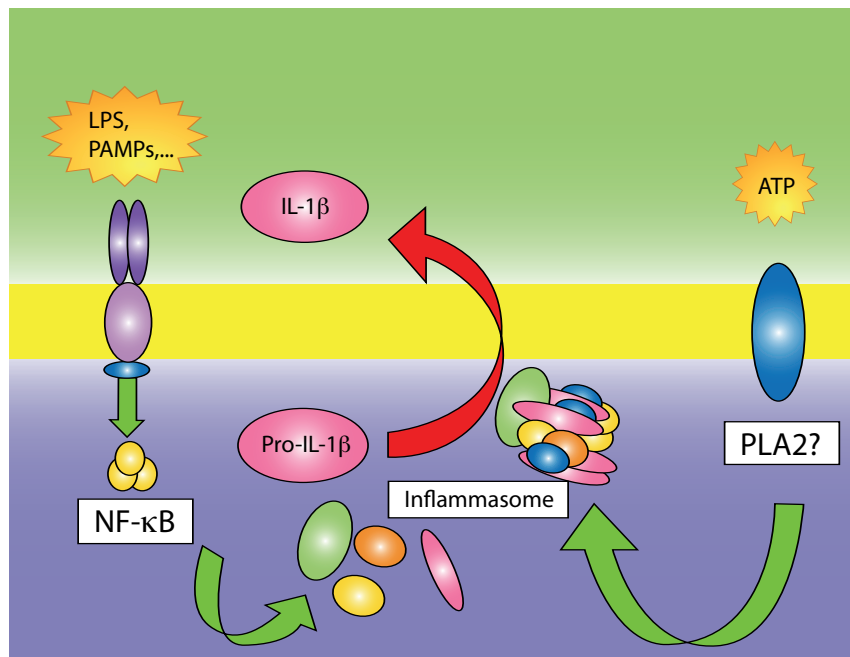
L'immunité innée constitue une première ligne de la défense de l'organisme contre les agents pathogènes médiée par les cellules phagocytaires. Elle est non spécifique, dirigée contre des molécules communes à plusieurs agents infectieux, tel que le LPS bactérien, et va successivement faire intervenir des récepteurs spécifiques « PAMPs » (Pathogen-Associated Molecular Patterns) incluant les TLRs (Toll-Like Receptors) ainsi que la famille des NLRs (Natch Domain, Leucine Rich Repeat). Un des membres de la famille NLR est la protéine NOD2 codée par le gène *CARD15* qui est associé à la maladie de Crohn (52, 53). Ogura et *al.* ont pu montrer que NOD2 était capable de répondre aux lipopolysaccharides (LPS) bactériens en activant la voie de NF- λ B et de l'apoptose (54). La découverte de *CARD15* recentre donc la physiopathologie de la maladie de Crohn sur l'immunité innée et le macrophage.

3. Immunité innée et inflammasome

L'inflammasome est un complexe multiprotéique cytosolique. A ce jour 3 inflammasomes ont été identifiés. Ils partagent une structure commune composée d'une protéine NLR, d'une protéine adaptatrice ASC/PYCARD (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain) et des pro-caspases-1 et -5 (55). Les protéines de la famille NLR identifiées comme composante de l'inflammasome sont les NALPs (Natch Domain, Leucine Rich Repeat, and PYD-Containing Protein) : NALP1 et NALP3/CIAS1/cryopyrine et la protéine IPAF. A ce jour plus d'une quarantaine de protéines NALPs ont été identifiées, suggérant l'existence d'autres inflammasomes. La fonction de l'inflammasome est l'activation de la caspase-1, anciennement dénommée ICE (IL-1 Converting Enzyme). La caspase-1 une fois active va assurer le clivage protéolytique nécessaire à la maturation de la pro-IL-1 β , en IL-1 β , mais aussi de la pro-IL-18 en IL-18. Ainsi, l'inflammasome constitue l'élément central de régulation de la production de la principale cytokine inflammatoire : l'IL-1 β .

Le rôle de l'inflammasome

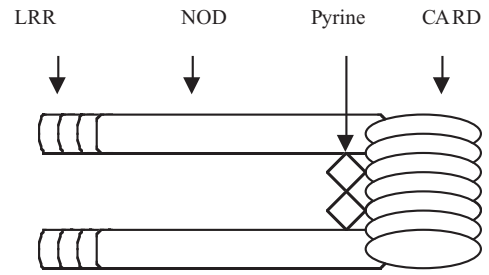
l'inflammasome permet la production d'interleukine 1



La structure de l'inflammasome

L'inflammasome est constitué par différentes familles de protéines :

- des protéines NLR (NOD like recepteur)
- une ou plusieurs protéines adaptatrices
- une ou plusieurs caspases inflammatoires



Représentation schématique de la structure l'inflammasome

4. CIAS1/Cold Auto-inflammatory Periodic Syndrome (CAPS)

Le syndrome de Muckle-Wells, l'urticaire familiale au froid, et le syndrome CINCA (Chronic Infantile Neurologic, Cutaneous and Articular syndrome) ou NOMID (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease), constituent un groupe de fièvres périodiques héréditaires à transmission autosomique dominante associées à des mutations d'un même gène : le gène *NALP3/CIAS1/cryopyrine*. Ces 3 affections sont regroupées sous l'acronyme CAPS (Cold Auto-inflammatory Periodic Syndrome). A ce jour 54 mutations causales ont été identifiées. Le rôle fonctionnel exact des mutations de *CIAS1* n'est pas connu, cependant, l'implication de la cryopyrine illustre bien le rôle essentiel joué par l'inflammasome dans les pathologies auto-inflammatoires.

5. - NALP1 inflammasome : le lien entre immunité innée et maladies auto-immunes ?

Très récemment, une approche génétique originale des pathologies auto-immunes a conduit à l'identification du gène *NALP1* codant pour la NATCH Leucine Rich Repeat, Protein 1, comme probable facteur de susceptibilité au vitiligo mais aussi à diverses pathologies auto-immunes comprenant notamment la PR, le LES, les TAI ou encore l'anémie de Biermer (56). L'association concerne plusieurs polymorphismes de *NALP1* dont le rôle fonctionnel reste à élucider. Cette étude d'association qui a pour intérêt de proposer un concept physiopathogénique faisant intervenir l'inflammasome dans la physiopathologie des MAI, vient d'être récemment renforcé par la mise en évidence d'association entre des variants de *NALP1* et le diabète de type 1 ou encore la maladie d'Addison auto-immune (57, 58).

6. - Conséquences thérapeutiques dans les maladies auto-inflammatoires héréditaires

Le traitement fait appel :

- à la Colchicine, essentiellement pour la fièvre méditerranéenne familiale
- à l'Etanercept pour les TRAPS
- aux anti-IL1 pour les CAPS et les HIDS, voire les formes de FMF résistantes ou les TRAPS résistants. Parmi les anti-IL1, l'Anakinra (kineret®) est commercialisé. Deux autres traitements anti-IL1 sont en cours de commercialisation : le Rilonacept, (arcalyst®), protéine de fusion formée par l'association de la partie extra-cellulaire du récepteur de l'interleukine 1 et du domaine Fc d'une IgG1 ; et le Canakinumab (Ilaris®), anticorps monoclonal dirigé contre l'IL1b. Ces deux derniers traitements ont l'avantage d'avoir des prises moins fréquentes que les injections quotidiennes d'Anakinra.

5^e partie **Génétique des MAI et syndromes auto-inflammatoires : interactions entre immunité innée et immunité adaptative**

Comme le laisse entrevoir l'association entre *NALP1* et le vitiligo mais aussi à un sous-groupe de MAI et pathologies inflammatoires, il apparaît raisonnable d'envisager la réalité d'une interaction entre immunité innée et immunité adaptative aussi bien sur le plan physiopathologique que sur la susceptibilité génétique. Plusieurs études génétiques récentes viennent étayer ce concept, ainsi un polymorphisme du gène *TLR5* a été montré associé au LES (59), la participation d'IRF5 dans la susceptibilité génétique d'un grand nombre de MAI telles que la e LES, la PR, la ScS ou encore le SGS illustre le rôle primordial de l'immunité innée non seulement dans les syndromes auto-inflammatoires mais aussi dans les pathologies auto-immunes.

6^e partie **Synthèse**

Les points forts :

1. Les facteurs génétiques qui interviennent dans l'apparition (susceptibilité génétique) ou dans l'expression (phénotype) d'une maladie auto-immune sont nombreux et l'importance (la pénétrance) pour cette maladie d'un variant génétique donné est faible.
2. Les maladies auto-immunes possèdent un fond génétique commun. Un même variant génétique peut intervenir dans la susceptibilité génétique ou l'expression phénotypique de plusieurs maladies auto-immunes.
3. Les variants génétiques associés aux maladies auto-immunes interviennent dans différentes étapes de la réponse immunitaire, la signalisation intra-cellulaire, les voies de la co-stimulation, l'expression des facteurs de transcription. Mais leur rôle et leur importance dans la pathogénie des maladies auto-immunes restent mal connus.
4. La pathogénie des maladies auto-inflammatoires fait intervenir les mécanismes de l'immunité innée, en particulier un dysfonctionnement de l'inflammasome, complexe protéique qui permet l'activation des cytokines pro-inflammatoires.
5. Les fièvres récurrentes héréditaires représentent l'expression clinique la plus fréquente des maladies auto-inflammatoires.
6. La génétique a permis la caractérisation de certaines maladies auto-inflammatoires, en identifiant le gène responsable, permettant ainsi le développement du diagnostic génétique et des thérapeutiques.

Les grandes questions :

1. Dans les maladies auto-immunes, la place respective des facteurs génétiques, de l'épigénétique et des facteurs d'environnement est mal connue.
2. Le concept de maladie auto-inflammatoire est récent et leur cadre nosologique reste encore mal défini.

Conclusion

Dans cette revue de la littérature, nous avons tenté de donner au lecteur une vue d'ensemble sur un champ d'investigation très large et en constant mouvement. Il est fort probable qu'au moment de sa parution cette mise au point sera devenue obsolète. Par ailleurs, les facteurs de susceptibilité génétique et environnementaux n'ont pas pu tous être abordés en détails, nous avons fait le choix de faire un focus sur les principales voies physiopathogéniques aujourd'hui identifiées comme conduisant au phénotype dysimmunitaire. Nous n'avons pas discuté de la problématique posée par l'identification de variants rares tels qu'ils viennent d'être décrits pour le gène *TREX1* et le *LES* (36), ni du rôle probablement primordial de l'épigénétique.

En conclusion, le terme de « maladies systémiques » regroupe des maladies dites auto-immunes et auto-inflammatoires dont l'expression phénotypique est très hétérogène. Toutefois, il semble exister un fond génétique prédisposant à l'auto-immunité au sens large du terme avec l'intervention de gènes qui vont moduler l'expression phénotypique de l'affection auto-immune. Enfin, les gènes codant pour certains acteurs de l'immunité innée, s'ils ont été montrés associés à des modèles de maladies auto-inflammatoires, semblent aussi jouer un rôle dans l'auto-immunité. On peut espérer que l'approche génétique permettra une meilleure compréhension de la physiopathologie des « maladies systémiques » débouchant sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et/ou une optimisation de la prise en charge thérapeutique à un échelon personnalisé renvoyant à la notion de pharmacogénétique.

7^e partie Lexique

A^{SC}: Apoptosis associated speck-like proteine containing a CARD.

B^S: Blau syndrome.

C^{APS}: Cryopyrin associated periodic syndrome (syndrome périodique associé avec mutation du gène de la cryopyrine ou cryopyrinopathies).

C^{ARD}: Caspase recruitment domain.

C^{IAS1}: Cold-induced auto-inflammatory syndrome 1.

C^{INCA}: Chronic Infantil neurological Cutaneous and Articular Syndrome.

F^{MF}: Familial Mediterranean fever.

H^{IDS}: Hyper Immunoglobuline D syndrome.

H^{MGR}: Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase.

L^{RR}: Leucine-rich repeat.

M^{KD}: Mevalonate kinase deficiencies.

M^{WS}: Syndrome de Muckle-Wells.

N^{ACHT}: Domaine present in NAIP, CIITA, HET E and TP1.

N^{BD}: Nucleotide binding domain.

N^{LR}: NOD-like receptors.

N^{OD}: Nucleotide oligomerization domain.

N^{OMID}: Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease.

P^{APA SYNDROME}: Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne Syndrome.

P^{AMP}: Pathogen Associated Molecular Pattern.

P^{YD}: Pyrin domain.

S^{AA}: Serum amyloid A.

T^{TRAPS}: TNF receptor associated periodic syndrome (syndrome périodique associé avec mutations de récepteurs de type).

8^e partie Pour en savoir plus

- 1 Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. *Cell* 1996;85(3):311-8.
- 2 Seldin MF, Amos CI, Ward R, Gregersen PK. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1071-9.
- 3 Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet* 2005;76(4):561-71.
- 4 Thomas DJ, Young A, Gorsuch AN, Bottazzo GF, Cudworth AG. Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. *Ann Rheum Dis* 1983;42(3):297-300.
- 5 Grennan DM, Sanders PA, Thomson W, Dyer PA. Rheumatoid arthritis: inheritance and association with other autoimmune diseases. *Dis Markers* 1986;4(1-2):157-62.
- 6 Torfs CP, King MC, Huey B, Malmgren J, Grumet FC. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1986;38(2):170-87.
- 7 Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID. Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis* 1986;45(4):323-6.
- 8 Taneja V, Singh RR, Malaviya AN, Anand C, Mehra NK. Occurrence of autoimmune diseases and relationship of autoantibody expression with HLA phenotypes in multicase rheumatoid arthritis families. *Scand J Rheumatol* 1993;22(4):152-7.
- 9 Lin JP, Cash JM, Doyle SZ, Peden S, Kanik K, Amos CI, et al. Familial clustering of rheumatoid arthritis with other autoimmune diseases. *Hum Genet* 1998;103(4):475-82.

- 10 Corporaal S, Bijl M, Kallenberg CG. Familial occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in a Caucasian population of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002;21(2):108-13.
- 11 Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1138-47.
- 12 Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjogren's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med* 1984;101(6):748-56.
- 13 Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson JE, Freidlin B, Biddison WE, McFarland HF, et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(17):9979-84.
- 14 Gaffney PM, Ortmann WA, Selby SA, Shark KB, Ockenden TC, Rohlf KE, et al. Genome screening in human systemic lupus erythematosus: results from a second Minnesota cohort and combined analyses of 187 sib-pair families. *Am J Hum Genet* 2000;66(2):547-56.
- 15 Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, Chen WV, Shigeta R, Etzel C, et al. Screening the genome for rheumatoid arthritis susceptibility genes: a replication study and combined analysis of 512 multicase families. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):906-16.
- 16 Cox NJ, Wapelhorst B, Morrison VA, Johnson L, Pinchuk L, Spielman RS, et al. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am J Hum Genet* 2001;69(4):820-30.
- 17 Ewens KG, Johnson LN, Wapelhorst B, O'Brien K, Gutin S, Morrison VA, et al. Linkage and association with type 1 diabetes on chromosome 1q42. *Diabetes* 2002;51(11):3318-25.
- 18 Graham RR, Langefeld CD, Gaffney PM, Ortmann WA, Selby SA, Baechler EC, et al. Genetic linkage and transmission disequilibrium of marker haplotypes at chromosome 1q41 in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2001;3(5):299-305.
- 19 Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004;36(4):337-8.
- 20 Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004;75(2):330-7.
- 21 Vang T, Congia M, Macis MD, Musumeci L, Orru V, Zavattari P, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet* 2005;37(12):1317-9.
- 22 Rieck M, Arechiga A, Onengut-Gumuscu S, Greenbaum C, Concannon P, Buckner JH. Genetic variation in PTPN22 corresponds to altered function of T and B lymphocytes. *J Immunol* 2007;179(7):4704-10.
- 23 Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, Moser KL, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* 2008;40(2):204-10.
- 24 Michou L, Lasbleiz S, Rat AC, Migliorini P, Balsa A, Westhovens R, et al. Linkage proof for PTPN22, a rheumatoid arthritis susceptibility gene and a human autoimmunity gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(5):1649-54.
- 25 Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, Owen CJ, Herington S, Donaldson PT, et al. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5862-5.
- 26 LaBerge GS, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. PTPN22 is genetically associated with risk of generalized vitiligo, but CTLA4 is not. *J Invest Dermatol* 2008;128(7):1757-62.
- 27 Vandiedonck C, Capdevielle C, Giraud M, Krumeich S, Jais JP, Eymard B, et al. Association of the PTPN22* R620W polymorphism with autoimmune myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2006;59(2):404-7.
- 28 Dieude P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Hachulla E, Diot E, et al. The PTPN22 620W allele confers susceptibility to systemic sclerosis: findings of a large case-control study of European Caucasians and a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):2183-8.
- 29 Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, Zaghlool A, Linga Reddy MV, Sanchez E, et al. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008;40(2):211-6.
- 30 Dieude P, Wipff J, Guedj M, Ruiz B, Melchers I, Hachulla E, et al. BANK1 is a genetic risk factor for diffuse cutaneous systemic sclerosis and has additive effects with IRF5 and STAT4. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3447-3454.
- 31 Hom G, Graham RR, Modrek B, Taylor KE, Ortmann W, Garnier S, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med* 2008;358(9):900-9.
- 32 Gourh P, Agarwal SK, Martin E, Divecha D, Rueda B, Bunting H, et al. Association of the C8orf13-BLK region with systemic sclerosis in North-American and European populations. *J Autoimmun* 2010;34(2):155-62.
- 33 Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, Price AL, de Bakker PI, Maller J, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2007;39(12):1477-82.

- 34 Musone SL, Taylor KE, Lu TT, Nititham J, Ferreira RC, Ortmann W, et al. Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008.
- 35 Dieude P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, Riemekasten G, Matucci-Cerinic M, et al. Association of the TNFAIP3 rs5029939 variant with systemic sclerosis in the European Caucasian population. *Ann Rheum Dis* 2010.
- 36 Gregersen PK, Olsson LM. Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:363-91.
- 37 Maier LM, Hafler DA. Autoimmunity risk alleles in costimulation pathways. *Immunol Rev* 2009;229(1):322-36.
- 38 Xie P, Hostager BS, Munroe ME, Moore CR, Bishop GA. Cooperation between TNF receptor-associated factors 1 and 2 in CD40 signaling. *J Immunol* 2006;176(9):5388-400.
- 39 Tomer Y, Concepcion E, Greenberg DA. A C/T single-nucleotide polymorphism in the region of the CD40 gene is associated with Graves' disease. *Thyroid* 2002;12(12):1129-35.
- 40 Raychaudhuri S, Remmers EF, Lee AT, Hackett R, Guiducci C, Burtt NP, et al. Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2008;40(10):1216-23.
- 41 Kozyrev SV, Alarcon-Riquelme ME. The genetics and biology of Irf5-mediated signaling in lupus. *Autoimmunity* 2007;40(8):591-601.
- 42 Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, Lindroos K, Wiman AC, Sturfelt G, et al. Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2005;76(3):528-37.
- 43 Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, Liljedahl U, Wiman AC, Alfredsson L, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2202-10.
- 44 Dieude P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Fajardy I, Diot E, et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):225-33.
- 45 Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Mariette X. Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3989-94.
- 46 Graham RR, Kyogoku C, Sigurdsson S, Vlasova IA, Davies LR, Baechler EC, et al. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(16):6758-63.
- 47 Dideberg V, Kristjansdottir G, Milani L, Libioulle C, Sigurdsson S, Louis E, et al. An insertion-deletion polymorphism in the interferon regulatory Factor 5 (IRF5) gene confers risk of inflammatory bowel diseases. *Hum Mol Genet* 2007;16(24):3008-16.
- 48 Kristjansdottir G, Sandling JK, Bonetti A, Roos IM, Milani L, Wang C, et al. Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5) Gene Variants are Associated with Multiple Sclerosis in Three Distinct Populations. *J Med Genet* 2008.
- 49 Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007;357(10):977-86.
- 50 Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun* 2008;9(3):267-70.
- 51 Dieude P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, Hachulla E, Diot E, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2472-9.
- 52 Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):599-603.
- 53 Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):603-6.
- 54 Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, et al. Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 2003;52(11):1591-7.
- 55 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10(2):417-26.
- 56 Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. Genetic variations in NALP1 are associated with generalized vitiligo in a Romanian population. *J Invest Dermatol* 2007;127(11):2558-62.
- 57 Magitta NE, Boe Wolff AS, Johansson S, Skinningsrud B, Lie BA, Myhr KM, et al. A coding polymorphism in NALP1 confers risk for autoimmune Addison's disease and type 1 diabetes. *Genes Immun* 2009;10(2):120-4.
- 58 Zurawek M, Fichna M, Januszkiewicz-Lewandowska D, Gryczynska M, Fichna P, Nowak J. A coding variant in NLRP1 is associated with autoimmune Addison's disease. *Hum Immunol*;71(5):530-4.
- 59 Hawn TR, Wu H, Grossman JM, Hahn BH, Tsao BP, Aderem A. A stop codon polymorphism of Toll-like receptor 5 is associated with resistance to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(30):10593-7.