

IMPLICATION DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE DANS LA PATHOGENÈSE DU RHUMATISME PSORIASIQUE

Mariem Maaloul Ep Hammemi¹, Aida Charfi¹, Arwa Kamoun¹, Afef Feki², Nadia Mahfoudh¹, Feiza Hakim¹, Lilia Gaddour¹, Sofiène Baklouti², Hafedh Makni¹

¹ Laboratoire D'immunologie Et Histocompatibilité, CHU Hédi Chaker – Sfax (Tunisie)

² Service De Rhumatologie, CHU Hédi Chaker (Tunisie)

Introduction

➤ **Le rhumatisme psoriasique (RhP)** est un rhumatisme inflammatoire chronique figurant dans la famille des spondyloarthrites. C'est une maladie multifactorielle dont le déterminisme génétique reste encore mal connu.

➤ **L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)** est une enzyme clé intervenant dans la régulation des voies de transduction des signaux inflammatoires.

Il a été démontré que les taux de l'ACE plasmatiques et tissulaires suivent une distribution génétiquement déterminée à travers le polymorphisme d'insertion/délétion (I/D) du gène de l'ACE¹ (lié à la présence ou l'absence d'une séquence Alu de 287 pb au niveau de l'intron 16 de ce gène).

Il est considéré comme l'un des marqueurs génétiques candidats de la susceptibilité à la Spondylarthrite ankylosante².

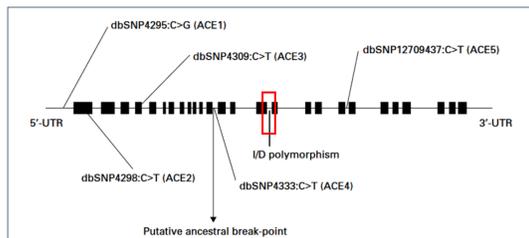


Figure 1: Représentation schématique du gène de l'ACE: les exons sont indiqués par des cases noires, la localisation des différents polymorphismes et du polymorphisme I/D sont indiqués par des flèches.

Objectifs

Nous nous sommes intéressés à étudier le polymorphisme (I/D) du gène de l'ACE comme facteur de susceptibilité au RhP dans la population Sud-Tunisienne.

Matériel et méthodes

• Notre population d'étude: 31 patients du Sud Tunisien suivis pour RhP et répondant aux critères CASPAR 2006.
• Notre population témoin: 115 sujets sains non apparentés.

➤ Pour les deux groupes, le génotypage du gène de l'ACE a été réalisé par une technique d'amplification utilisant des amorces spécifiques suivie par électrophorèse sur gel d'Agarose (PCR SSP).

➤ L'étude statistique a été réalisée à l'aide du langage R.

Résultats

Le polymorphisme I/D du gène de l'ACE donne lieu à (Figure2):

- Deux allèles possibles: allèle D (190 pb) et un allèle I (490pb)
- Trois génotypes: homozygote pour la délétion (DD), hétérozygote(ID) et homozygote pour l'insertion (II)

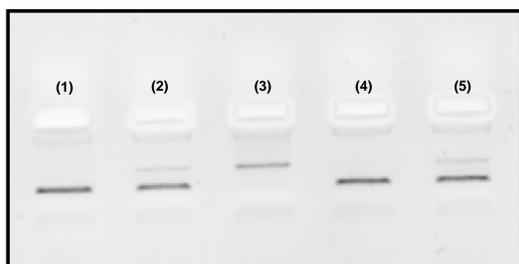


Figure 2: Profil électrophorétique des différents génotypes du polymorphisme I/D de l'ACE

Les profils (1) et (4) définissent le génotype DD.

Les profils (2) et (5) définissent le génotype ID.

Le profil (3) est celui de II

La distribution des différents génotypes et allèles au sein des groupes des patients et des témoins a été résumée dans le tableau I:

Tableau I: Distribution génotypique et allélique du polymorphisme I/D du gène de l'ACE au sein des groupes des patients et des témoins

Génotypes	Patients (n=31; %)	Contrôles (115; %)	
DD	24 (77,4%)	55 (47,8%)	p= 0,013
II	2 (6,45%)	14 (12,2%)	
ID	5 (16,1%)	46 (40%)	
DD+ID vs II	29 vs2 (93,5%: 6,45%)	101 vs 14 (87,8%: 12,2%)	p= 0,56
II+ ID vs DD	7 vs 24 (22,55%: 77,45%)	60 vs 55 (52,2%:47,8%)	p=0,0063
Fréquences des allèles			
D	53 (85,5%)	156 (67,8%)	p≤ 0,01
I	9 (14,5%)	74 (32,2%)	

• L'analyse de la distribution des fréquences génotypiques a révélé une différence statistiquement significative entre les deux groupes (p=0,013).

➔ **Le génotype DD était positivement associé au RhP.**

• L'analyse des génotypes cumulés II+ID vs DD a montré une différence statistiquement significative entre le groupe de contrôle et le groupe de patients. (p=0,0063)

• La présence de l'allèle D a montré une différence statistiquement significative entre le groupe de patients et le groupe de contrôle (85,5 % vs 67,8 % ; p≤ 0,01).

➔ **L'allèle D a été positivement associé au RhP.**

• Concernant la distribution génotypique du polymorphisme I/D dans le groupe de patients en fonction des données cliniques, nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre les différents groupes de patients (p>0,5).

➔ Le polymorphisme I/D du gène ACE n'est donc pas impliqué dans la détermination de ces paramètres dans le RhP.

• Nous nous sommes également intéressés à l'étude de la distribution génotypique du polymorphisme I/D au sein des groupes de patients en fonction de la présence ou non d'un syndrome inflammatoire biologique, HLA-B27 et HLA*CW6. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les différents groupes de patients (p>0,5).

➔ Pas de corrélation entre le polymorphisme I/D du gène ACE et ces données biologiques dans le RhP.

Discussion et conclusions

• Dans notre étude cas-témoins, nous avons démontré une association significative entre le RhP et le polymorphisme I/D du gène de l'ACE.

➔ L'allèle D et le génotype DD étaient significativement plus fréquents chez les patients atteints de RhP que chez les sujets sains.

➔ L'allèle I semble avoir un rôle protecteur contre le RhP.

• En effet, le taux d'ACE circulante suit une distribution génétiquement déterminée par le polymorphisme (I/D). Il peut prendre trois formes¹:

- la forme courte (DD) code pour un taux élevé de l'enzyme circulante
- la forme longue (II) code pour un taux plus faible
- la forme hétérozygote (ID) code pour un taux intermédiaire.

Un taux élevé d'ACE circulante entraîne un taux élevé d'angiotensine II, qui favorise l'activation de NF-κB et ses effets pro-inflammatoires.

• En comparant les résultats de notre étude avec ceux de la littérature, nous constatons quelques divergences :

	Association entre polymorphisme I/D de l'ACE et le RhP	Association entre polymorphisme I/D de l'ACE et les signes cliniques du RhP
Notre étude (Sud-Tunisie)	Oui (association allèle D et génotype DD avec le RhP)	Non
Al Awadhi et al. 2007 ² (Koweït)	Non	Oui (association: allèle I et début tardif du RhP)
Coto-Segura et al. 2009 ³ (Espagne)	Non	Non

• Les différences entre nos résultats et ceux d'autres études antérieures peuvent être dues à divers facteurs, notamment les différences raciales et géographiques, ainsi que l'hétérogénéité génétique et l'étiologie multifactorielle du RhP. Il serait nécessaire de confirmer nos résultats dans une population d'étude plus large.

Références:

¹ Inanir A, et al. Significant association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and ankylosing spondylitis. Mol Vis. 2012;18:2107-13. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22876137; PMCID: PMC3413428.

² Al-Awadhi AM, Hasan EA, Sharma PN, Haider MZ, Al-Saeid K. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with psoriatic arthritis. Rheumatol Int. oct 2007;27(12):1119-23.

³ Coto-Segura P, Alvarez V, Soto-Sánchez J, Morales B, Coto E, Santos-Juanes J. Lack of association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and psoriasis or psoriatic arthritis in Spain. Int J Dermatol. déc 2009;48(12):1320-3.