Évaluation de la signature micro-ARN dans l'arthrose digitale

Auroux MA[1-2], Millet M[2], Merle B[2], Fontanges E[1], Duvert F[1], Gineyts E[2], Rousseau JC[2], Borel O[2], Mercier A[1], Lespessailles E[3], Chapurlat R[1-2]

[1] Hopital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Service de Rhumatologie, France
[2] INSERM U1033, Université de Lyon, France
[3] Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Université d'Orléans, France

Introduction : L'arthrose digitale (HOA) est une maladie très fréquente, associée à un niveau de handicap et un coût de santé publique important. L'arthrose digitale érosive, quasiment exclusivement rencontrée chez les femmes, est associée à un niveau de handicap encore plus important. Cependant, la physiopathologie reste partiellement connue. Quelques gènes de susceptibilité ont été à ce jour identifiés mais ils n'expliquent qu'une minime proportion de survenue de la maladie. Nous avons fait l'hypothèse que des mécanismes épigénétiques puissent intervenir et nous nous sommes intéressés aux micro-ARNs comme potentiels régulateurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie. Il s'agit de petits ARNs non codants qui interfèrent avec les ARNs messagers, conduisant à une inhibition de leur traduction ou leur destruction, et il existe une littérature croissante sur leur rôle potentiel dans l'arthrose.
Méthodes : Nous avons évalué le statut arthrose digitale selon les critères ACR dans une cohorte de 1189 femmes ménopausées (l'étude QUALYOR). Nous avons étudié la signature micro-ARNs en 2 étapes. Tout d'abord, nous avons réalisé une étape de screening en mesurant dans des échantillons de sérums, l'expression de 768 micro-ARNs par carte Taqman Low Density Array (TLDA) après extraction des ARNs totaux, reverse transcription des micro-ARNs et pré-amplification dans 3 différents groupes : 10 patients avec arthrose digitale érosive (au moins 3 articulations érosives), 10 patients avec arthrose digitale symptomatique non érosive et 10 patients sans arthrose digitale, les patientes étant appariées sur l'âge et l'IMC dans chaque groupe. Nous avons comparé l'expression des micro-ARNs entre les groupes par des tests de Wilcoxons. Les p-values ont été ajustées pour les comparaisons multiples par la technique de Benjamini Hochberg et ont été considérées significatives lorsque < 0,05. Dans un second temps, nous avons procédé à la validation des micro-ARNs identifiés à la phase de screening dans des groupes d'effectifs plus importants (60 patients avec arthrose digitale érosive et 60 patients sans arthrose).
Résultats : Nous avons comparé tout d'abord l'expression des micro-ARNs entre le groupe arthrose érosive et le groupe sans arthrose. Après exclusion des micro-ARNs faiblement exprimés et ceux qui ne permettaient pas de séparer de manière claire les groupes, nous avons identifiés 15 micro-ARNs sous-exprimés et 4 micro-ARNs surexprimés. Parmi ceux-ci, 4 micro-ARNs sous-exprimés (miR 373-3p, miR 558, miR 607 and miR 653-5p) et 3 micro-ARNs surexprimés (miR 142-3p, miR 144-3p and miR 34a-5p) ont été précédemment décrits comme ayant un rôle dans l'arthrose ou la biologie du chondrocyte. Nous avons également comparé l'expression des micro-ARNs entre les patientes du groupe arthrose érosive et du groupe arthrose non érosive et nous n'avons mis en évidence aucune différence significative, ce qui suggère que malgré des phénotypes cliniques assez distincts, certains mécanismes physiopathologiques semblent communs.
Conclusion : Nous avons identifié pour la première fois dans l'arthrose digitale une signature micro-ARNs, que nous allons maintenant valider dans la seconde étape de l'étude. Cette

signature pourrait devenir un biomarqueur d'intérêt et pourrait aider à la meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie.