

L'expression de BTK est associée au risque de lymphome au cours du syndrome de Sjögren primaire: données du transcriptome sur sang total périphérique de 346 patients de la cohorte nationale prospective de la SFR ASSESS

PM. Duret (1 ;9) ; T. Ye (2) ; WF. Ng (3) ; A. Saraux (4) ; V. Devauchelle-Pensec (4) ; R. Seror (5) ; V. Le Guern (6) ; C. Larroche (7) ; A. Perdriger (8) ; J. Sibilia (9) ; J. Tarn (3) ; G. Nocturne (5) ; X. Mariette (5) ; JE. Gottenberg (9)

(1) Service de Rhumatologie, Hôpitaux civils de Colmar (2) Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg; (3) Institute of cellular medicine Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Royaume Uni; (4) Service de Rhumatologie, C.H.U. la Cavale Blanche, Brest; (5) Service de rhumatologie, Université Paris Sud XI, APHP, Le Kremlin-Bicêtre; (6) Service de médecine interne, Hôpital Cochin, Paris; (7) Service de médecine interne, C.H.U. Hôpital Avicenne, Bobigny; (8) Rhumatologie, Hôpital Sud, Rennes; (9) Service de Rhumatologie, C .H.U. Hautepierre, Strasbourg;

Introduction

Le syndrome de Sjögren primaire (SS) est la maladie auto-immune systémique qui est le plus fortement associée au risque de lymphome. L'objectif de cette étude est d'identifier une signature moléculaire associée aux lymphomes du SS.

Patients et méthodes

Le transcriptome du sang total périphérique de 346 patients inclus dans la cohorte nationale prospective ASSESS, promue par la SFR, a été analysé à partir de puces Clariom S Human (Affymetrix). Les patients ayant développé un lymphome (antécédent ou incident) ont été comparés à 3 populations de patients: i) Les patients sans lymphome et qui n'ont aucun facteur de risque, parmi 9 facteurs prédictifs validés (complications systémiques, parotidomégalie, purpura, lymphocytopénie, $CD4/CD8 \leq 0.8$, facteurs rhumatoïdes, cryoglobulinémie, composant monoclonal et C4 bas); ce comparateur a été choisi pour limiter le risque d'inclure dans l'analyse des patients susceptibles de développer un futur lymphome. ii) Les patients sans lymphome mais avec une activité de la maladie modérée à élevée (ESSDAI ≥ 5); population à risque de lymphome. iii) Tous les patients sans lymphome.

Résultats

A l'inclusion, 13 patients avaient un antécédent de lymphome. Au cours du suivi à 10 ans, 9 patients ont développé un lymphome incident. Sur les 324 patients qui n'avaient pas de lymphome, 110 patients avaient une activité modérée à élevée (ESSDAI ≥ 5) et 61 patients n'avaient aucun facteur de risque de lymphome. L'analyse du transcriptome a permis d'identifier une surexpression des gènes associés à l'activation lymphocytaire B comme BAFF ($p=0.007$), APRIL ($p=0.0009$), BCMA ($p=0.02$) ou BTK ($p=0.0003$), chez les patients avec lymphome en comparaison aux patients sans facteurs de risque de lymphome. APRIL et BCMA étaient significativement surexprimés en cas de lymphome par rapport à tous les patients sans lymphome ($p=0.002$, $p=0.04$, respectivement) mais pas BAFF ($p=0.1$). Cependant, lorsque les patients avec un lymphome ont été comparés à ceux sans lymphome mais dont la maladie est active (ESSDAI ≥ 5), il n'a pas été observé d'expression significative de BAFF ($p=0.3$), APRIL ($p=0.2$) ou BCMA ($p=0.2$). A l'inverse, l'expression de BTK était augmentée à l'inclusion, chez tous les patients avec lymphome, que ce soit avant l'émergence du lymphome (lymphome incident) ou en cas d'antécédent de lymphome, par rapport aux patients sans facteurs de risque ($p=0.0003$, $p=0.006$ et $p=0.005$, respectivement), aux patients sans lymphome mais avec un ESSDAI ≥ 5 ($p=0.003$, $p=0.03$ et $p=0.02$, respectivement) et à tous les patients sans lymphome ($p=0.0008$, $p=0.02$ et $p=0.01$, respectivement).

Conclusion

Le gène codant pour la tyrosine kinase de Bruton (BTK) est surexprimé dans le sang périphérique des patients SS avant l'émergence du lymphome. BTK est impliquée dans la transduction du signal du récepteur de surface du lymphocyte B (BCR), dont l'activation continue pourrait favoriser la transition entre activation lymphocytaire B polyclonale et prolifération maligne monoclonale et contribuer à la lymphomagenèse du SS. L'inhibition ciblée de BTK doit être évaluée dans le SS et les lymphomes qui lui sont associés.