

Introduction

Les traitements par anti-TNF alpha ont révolutionné la prise en charge des rhumatismes inflammatoires. Cependant il existe des effets secondaires dont font partie les pathologies démyélinisantes centrales ou périphériques même si celles-ci

restent exceptionnelles. Il n'existe pas de facteur prédictif de ces complications.

Néanmoins certains polymorphismes (SNP) du gène du récepteur du TNF (TNFR1) favorisent la survenue de la sclérose en plaque (SEP), comme par exemple le SNP rs1800693 du TNFR1. Celui-ci entraîne s'il est muté la production d'un récepteur soluble qui inhibe l'action du TNF de façon similaire à l'éta nercept. Chez des patients présentant cette mutation et donc déjà à risque de SEP, la prescription d'un anti-TNF pourrait encore majorer l'inhibition du TNF et favoriser cet effet indésirable à type de démyélinisation. En effet l'inhibition du TNF chez les patients porteurs de SEP provoque une aggravation de la maladie.

L'objectif de cette étude était de comparer la fréquence de 2 polymorphismes du TNFR1 prédisposant à la SEP chez des patients ayant présenté des complications démyélinisantes sous anti-TNF alpha, comparativement à la fréquence chez les patients exempts de cette complication.

Patients et méthodes

Un appel à observation au Club Rhumatisme et Inflammation a permis de collecter des patients ayant présenté des complications neurologiques démyélinisantes aux anti-TNF. La fréquence des SNP rs1800693 et rs4149584a donc été comparée entre ces cas et une population témoin de patient atteints de polyarthrite rhumatoïde, traités par anti-TNF et exempt de cette complication. Les témoins étaient issus de la cohorte PHARE. Les génotypes ont été établis après extraction d'ADN sur les leucocytes circulants à l'aide d'une sonde Taqman ou par séquençage.

Résultats

Pendant la période de l'étude de décembre 2013 à décembre 2015, 24 cas et 294 contrôles ont été recueillis. Les cas provenaient de 11 centres français. Ils avaient une médiane de 40 ans (30-75) au diagnostic et 66% étaient des femmes. La pathologie sous-jacente était dans 54% des cas une spondyloarthropathie, dans 33% une polyarthrite rhumatoïde et dans 8% une rectocolite hémorragique. Les symptômes neurologiques apparaissaient avec une médiane de 18 mois (1-66) après le début du traitement par anti-TNF alpha. Parmi les cas, 62,5% avaient une atteinte centrale et 37,5% des cas une atteinte périphérique. Pendant le suivi (durée médiane de 26 mois [4-54]) seuls 2 patients ont présenté une rechute de leur atteinte neurologique pouvant évoquer l'évolution vers une SEP. Pour le SNP rs1800693, l'allèle favorisant le risque de SEP était présent chez 39,5% des cas contre 38,5% des témoins (non significatif). Concernant le SNP rs4149584, l'allèle à risque était présent chez 2 % des cas contre 4% des témoins.

Discussion

Lors de cette première étude génétique des complications démyélinisantes sous anti-TNF alpha nous avons étudié 2 polymorphismes exposant au risque de SEP. Malgré le fort rationnel physiopathologique pour l'implication de polymorphismes du gène du TNF récepteurs, cette étude n'a pas permis de montrer un risque augmenté chez les porteurs de l'allèle à risque. Il est cependant possible que la proportion importante d'atteinte périphérique ait dilué l'effet provoqué sur les atteintes centrales.

Conclusion

L'étude de 2 SNP du TNFR1 exposant à un risque augmenté de SEP dans une population de 24 patients atteints de complications démyélinisantes sous traitement par anti-TNF alpha n'a pas permis d'identifier ces 2 SNP (rs1800693 et rs4149584) comme pouvant constituer des facteurs prédictifs de développement de complications démyélinisantes.