

Association entre les Métabolites du Tryptophane et la Présence d'Érosions et de Symptômes dans l'arthrose digitale : Résultats issus de la cohorte DIGICOD

Marie Binvignat^{1,2,3}, Patrick Emond⁴, Francois Mifsud⁵, Brenda Miao³, Alice Courties¹, Emmanuel Maheu¹, Margreet Kloppenburg⁵, Pascal Richette⁶, Atul J. Butte³, Encarnita Mariotti-Ferrandiz², Francis Berenbaum¹, Harry Sokol⁷, Jérémie Sellam¹

¹ Service de Rhumatologie et Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Hôpital Saint Antoine, Paris Inserm UMRS_938, Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France

² Laboratoire Immunologie, Immunopathologie, Immunothérapie I3, Inserm UMR5_959, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Paris, France

³ Bakar Computational Health Science Institute, University of California, San Francisco, San Francisco, USA

⁴ Service de Biologie Médicale, Hôpital et Faculté de médecine de Tours, Inserm UMR1253 Tours, France

⁵ Université de Paris, France

⁶ Departments of Rheumatology and Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

⁷ Service de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière INSERM U1132, Université de Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

⁸ Service de Gastro-entérologie, Centre de Recherche Saint-Antoine, Hôpital Saint Antoine, Paris Inserm UMR1319, Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France

Introduction : Le Tryptophane (Trp) et ses métabolites modulent la réponse inflammatoire et sont des marqueurs indirects de dysbiose intestinale. Nous avons souhaité étudier leur rôle potentiel dans l'arthrose digitale (AD).

Patients et Méthodes : A partir de 418 patients atteints d'AD de la cohorte DIGICOD, 16 métabolites sériques du Trp appartenant aux 3 voies de la Kynurénine-IDO, de l'indole ou de la sérotonine ont été quantifiés par chromatographie liquide à haute performance. L'AD érosive était définie par ≥ 2 articulations des doigts en phase E ou R selon le score de Verbruggen, les symptômes d'AD ont été évalués par dix variables cliniques. Les métabolites du Trp, les ratios (rapport entre les métabolites en aval et en amont d'une enzyme) et les voies métaboliques (définies par la somme des métabolites de chacune des 3 voies) ont été log-normalisés. Une association entre les métabolites du Trp et l'AD érosive a été recherchée, ajustée sur l'âge, l'IMC et le sexe. La corrélation entre les symptômes d'AD et les métabolites du Trp a utilisé un test paramétrique de Spearman et a été représentée en Dot heatmap et corrélation network. Une méthode de Benjamini-Hochberg a été appliquée pour la correction des tests multiples.

Résultats : Notre population (n=418) était composée de 85 % de femmes, d'âge moyen de 66 ans, d'IMC moyen de 25 kg/m² ainsi que de 34 % (n=XX) d'AD érosive. Nous avons identifié 4 métabolites, 8 ratios et 1 voie métabolique significativement associés à l'AD érosive (figure 1). Le Trp était diminué chez les patients atteints d'AD érosive (OR 0,41 [0,24-0,70] p=0,007). La voie pro-inflammatoire Kynurénine-IDO était augmentée (OR 1,64 [1,14-2,35], p=0,025), ainsi que l'acide 3-OH-Anthranilique (OR=1,33 [1,14,1,56] p = 0,002), et les ratios acide 3-OH-Anthranilique/3-OH-Kynurenine (OR = 1,44 [1,87,1,76] p = 0,002) et 3-OH-Kynurenine/Kynurenine (OR = 1,63 [1,16-2,30], p = 0,021) suggérant une augmentation des enzymes Kynureninase et Kynurenine 3-mono oxygénase.

Dans la voie indole, l'Indole-3-Aldehyde était diminué (OR = 0.66 [0.50-0.88] p=0.02) et le ratio Indoxyl-sulfate/Trp était augmenté suggérant une activation enzymatique de la Tryptophanase (OR=1.29 [1.05-1.58], p=0.014). Enfin, dans la voie de la sérotonine, le 5-OH-Tryptophane (5-HTP) et le ratio 5-HTP/Trp étaient augmentés (OR=1,43 [1,14-1,79], p=0,01 et OR=1,52 [1,24-1,87] p = 0,002) suggérant une activation de la Trp hydroxylase. L'analyse secondaire a révélée 15 corrélations entre les métabolites Trp et les symptômes de l'AD, en particulier le 5-HTP était positivement corrélé au nombre d'articulation spontanément douloureuse et au AUSCAN douleur (figure 2).

Discussion : Les métabolites du Trp sont associés à l'AD érosive (voie pro-inflammatoire Kynurenine-IDO) et à la douleur (précurseur de la sérotonine 5-HTP).

Conclusions : Ces résultats renforcent le rôle de l'inflammation systémique de bas grade et du microbiote intestinal dans l'arthrose.

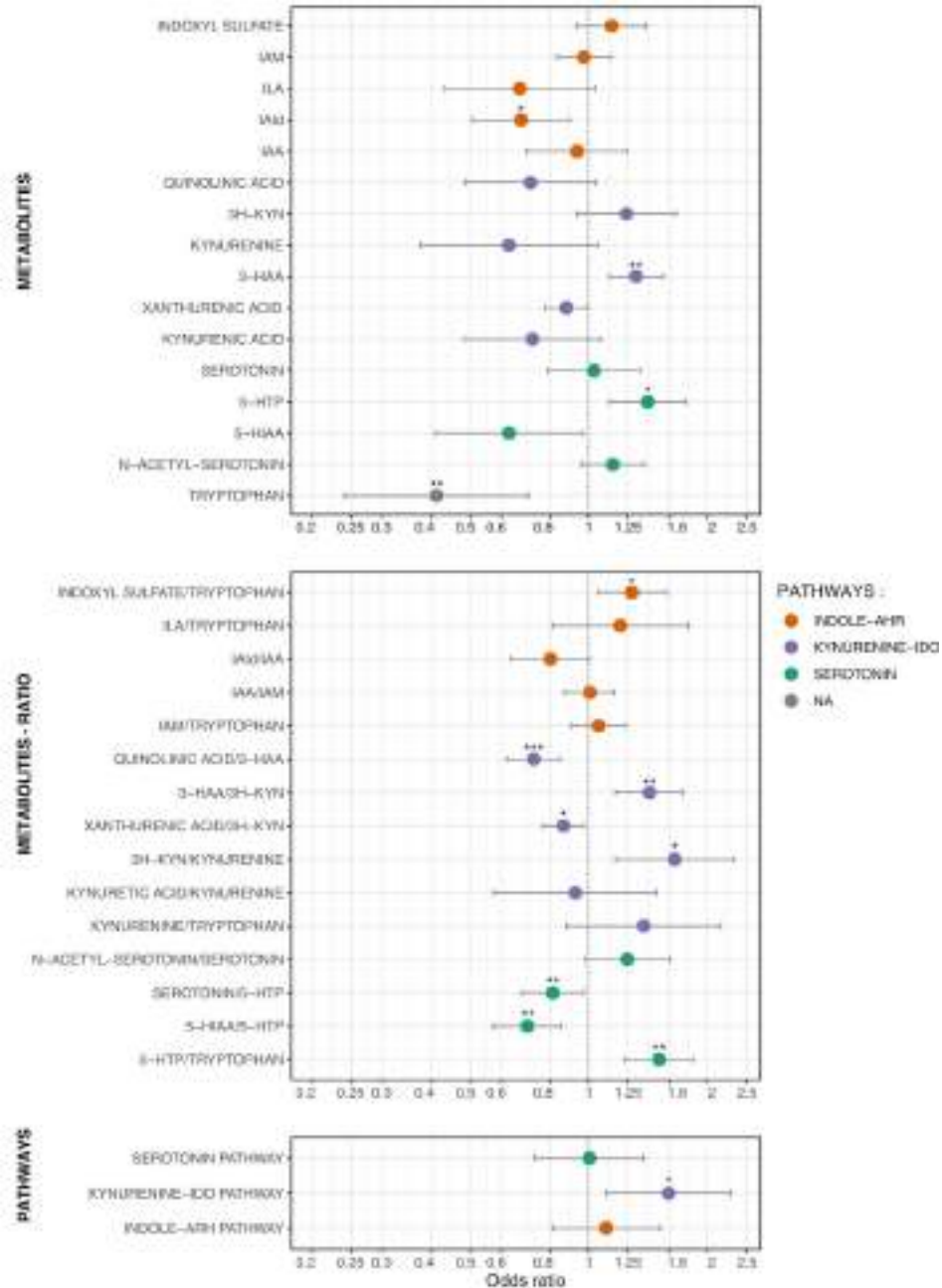


Figure 1: Odds ratio des metabolites, Trp metabolites, des ratio et voies métaboliques chez les patients atteints d'arthrose erosive vs non érosive. 3-HAA : Acide 3-Hydroxyanthranilique 3H-KYN : 3-Hydroxykynurénine 5-HTP : 5 Hydroxytryptophane IIAA : Acide indole-acétique IAlD : Indole-3-Aldehyde IAM : Indole-3-Acetamide IDO : Indoleamine 2,3-Dioxygenase ILA : Acide Indole-3-Lactique

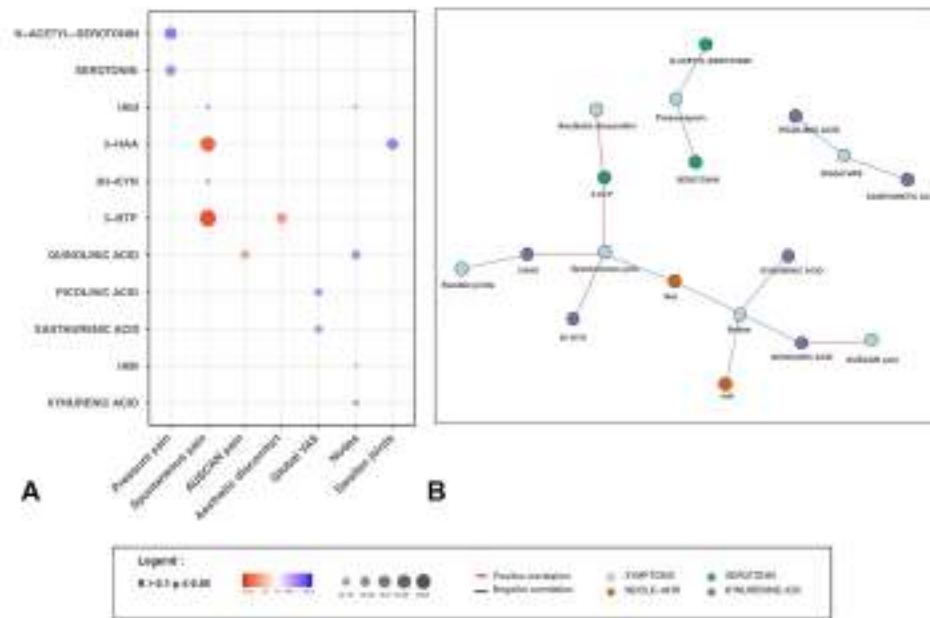


Figure 2 : Dot heatmap et correlation network entre les métabolites du Trp et les symptômes dans l'AD Seules les corrélations significatives sont représentées ($|r| > 0,1$ et $FDR \leq 0,05$). Les corrélations positives ont été représentées en rouge, les corrélations négatives en bleu. Dans la Dot-heatmap, la taille du point et l'intensité de la couleur sont associées à la force de la pvalue. Acide 3-Hydroxyanthranilique, 3H-KYN : 3-Hydroxykynurénine, 5-HTP : 5-Hydroxytryptophane, IAld : Indole-3-Aldehyde, IAM : Indole-3-Acetamide,

