

Etude de la variation du nombre de copies des gènes Toll Like Récepteurs TLR7/8 chez les hommes atteints de sclérodémie.

Sami B. Kanaan¹, Doua F. Azzouz¹, Dominique Farge Bancel^{2,3}, Eric Hachulla⁴, Jean Cabane⁵, Yannick Allanore^{6,7}, Brigitte Granel⁸ Isabelle Auger¹, Marielle Martin¹, Nathalie Balandraud^{1,9}, Jean Roudier^{1,9} et Nathalie C. Lambert¹

¹INSERM UMR639, Parc Scientifique de Luminy, Marseille ; ²Service de Médecine Interne et Pathologie Vasculaire, Hôpital St Louis, Paris ; ³INSERM U697, Hôpital St Louis, Paris ; ⁴Service de Médecine Interne, Centre National de Référence de la Sclérodémie Systémique, Hôpital Claude Huriez, Lille ; ⁵Service de Médecine Interne, Hôpital St Antoine, Paris ; ⁶Université Paris Descartes, Service de Rhumatologie A, Hôpital Cochin, APHP ; ⁷INSERM U781, Hôpital Necker, Paris ; ⁸Service de Médecine Interne, Hôpital Nord, Marseille ; ⁹Service de Rhumatologie, Hôpital Ste Marguerite, Marseille.

Soutenu par l'Association des Sclérodermiques de France (ASF) et le Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie (GFRS)

80% des patients atteints de maladies auto-immunes (MAI) sont des femmes. La polyarthrite rhumatoïde et la sclérodémie n'échappent pas à cette règle avec respectivement un ratio femme : homme pouvant aller de 3 :1 à 14 :1.

Le chromosome X peut par sa génétique contribuer à cette différence entre les sexes. En effet, il porte de nombreux gènes liés à l'immunité (*TLR7*, *TLR8*, *FOXP3*, *CD40L*, *IL2RG*...). Il a été récemment montré dans un modèle murin que le transfert d'un segment de 16 gènes du chromosome X vers le chromosome Y accélère le lupus chez la souris mâle BXSB, prédisposée à cette maladie. Cette translocation appelé *Y-linked autoimmune accelerator* (Yaa) inclut le gène *Tlr7* codant pour le Toll-like récepteur 7 qui, à lui seul, suffit pour accélérer l'auto-immunité.

Une telle translocation génomique est possible dans les cellules mononuclées du sang périphérique des hommes atteints de MAI, pouvant expliquer leur prédisposition à l'auto-immunité. Pour tester cette hypothèse, nous avons mis au point une méthode de PCR Taqman permettant de calculer la variation relative du nombre de copies de *TLR7* ou de *TLR8* (homologue à proximité de *TLR7*) en comparant à des gènes à copies uniques tels que la *β -globine* et *SRY*. Nous avons testé la variation du nombre de copies de ces deux gènes sur un total de 149 individus.

Nos résultats montrent que les femmes ayant une PR (N= 11), une SSc (N=29) ou en bonne santé (N=24) ont bien deux copies de *TLR7* ou de *TLR8* dans leur PBMC. Les hommes ont en général une copie de ces deux gènes dans leurs PBMC sauf les hommes atteints de PR (N=38) pour lesquels nous avons mis en évidence une augmentation significative d'environ 15% du nombre de copies de *TLR8* ($p=0.0002$) dans les PBMC comparés aux sujets sains (N=26) ou aux sujets SSc (N=21). Cette augmentation du nombre de copies de *TLR8*, bien que significative ne correspond pas à un doublement du nombre de copies suggérant que la translocation touche certains sous types cellulaires et non toutes les cellules. Nous vérifions cette observation en triant et analysant les sous populations cellulaires du sang périphérique (lymphocytes T, B, cellules NK, monocytes...) dans les deux groupes de patients et les sujets sains.

Si notre hypothèse s'avère juste, des stratégies de traitements à base d'antagonistes de TLR, investigations déjà commencées dans l'auto-immunité, prendraient tous leur sens.