



HAL
open science

Épigénétique de la spondyloarthrite

Bilade Cherqaoui, Frédéric Crémazy, Christophe Hue, Henri-Jean Garchon,
Maxime Breban, Félicie Costantino

► **To cite this version:**

Bilade Cherqaoui, Frédéric Crémazy, Christophe Hue, Henri-Jean Garchon, Maxime Breban, et al.. Épigénétique de la spondyloarthrite. Revue du Rhumatisme, 2021, 88 (1), pp.32-39. 10.1016/j.rhum.2020.11.004 . hal-03631496

HAL Id: hal-03631496

<https://uvsq.hal.science/hal-03631496v1>

Submitted on 3 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Épigénétique de la spondyloarthrite

Bilade Cherqaoui^{1,2}, Frédéric Crémazy^{1,2}, Christophe Hue^{1,2}, Henri-Jean Garchon^{1,2,3}, Maxime Breban^{1,2,4}, Félicie Costantino^{1,2,4}

1 – Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, UMR 1173, Infection et inflammation, 78180, Montigny-Le-Bretonneux, France.

2 - Laboratoire d'Excellence Inflamex, Université Paris Descartes, Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France

3 – Biochimie-Hormonologie et Génétique Moléculaire, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, 92100, Boulogne-Billancourt, France

4 – Service de Rhumatologie, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, 92100, Boulogne-Billancourt, France

Auteur correspondant :

Félicie Costantino

Service de Rhumatologie

Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92100, Boulogne, France

Tel. : 33-(0)149 095 676 ; Fax : 33-(0)149 095 865

E-mail : felicie.costantino@aphp.fr

ABSTRACT

La spondyloarthrite (SpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique d'étiologie inconnue dont la survenue résulte de l'interaction de facteurs de prédisposition environnementaux et génétiques. Malgré des avancées récentes, une large fraction de la prédisposition génétique à la SpA demeure inexpliquée. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer cette part d'héritabilité manquante, tel que l'épigénétique, qui peut jouer un rôle à l'interface entre facteurs génétiques et environnementaux de susceptibilité. L'épigénétique se réfère aux variations de l'expression génique qui n'impliquent aucun changement de la séquence d'ADN. Les mécanismes épigénétiques comprennent principalement la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non-codants. La perturbation de l'un de ces systèmes peut conduire à une altération de l'expression génique susceptible de favoriser le développement de la maladie. Grâce aux récents progrès technologiques, on observe un intérêt croissant pour le domaine de l'épigénétique dans le contexte des maladies complexes comme la SpA. Cependant, les études épigénétiques sont confrontées à des obstacles méthodologiques qui limitent l'interprétation de leurs résultats : petite taille des échantillons, absence de confirmation des résultats, choix inapproprié des témoins, choix inadéquat du type cellulaire/tissulaire. Dans le futur, l'association de l'épigénétique aux autres données «-omiques » permettra de mieux comprendre la pathogénie de la SpA. Ces problématiques doivent être résolues avant d'envisager l'utilisation des marques épigénétiques en routine clinique, en tant que biomarqueurs ou cibles médicamenteuses.

Mots-clés : spondyloarthrite, spondylarthrite ankylosante, épigénétique, méthylation de l'ADN, micro-ARN, modification d'histone.

1) Introduction

Les maladies complexes, comme la spondyloarthrite (SpA), résultent de l'interaction de facteurs de prédisposition génétiques et environnementaux. La SpA est une maladie au fort déterminisme génétique dominé par l'allèle HLA-B27 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Plusieurs études d'association pangénomique (GWAS) ont abouti à l'identification de plus de 40 locus de susceptibilité en dehors du CMH [1]. Toutefois, l'ensemble des locus identifiés n'explique qu'environ 25 % de l'héritabilité totale de la maladie [2]. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la part d'héritabilité manquante comme les variations épigénétiques. Les effets épigénétiques peuvent être influencés par le contexte environnemental et ainsi représenter une interface majeure entre les facteurs génétiques et environnementaux de susceptibilité.

Introduit au début des années 1940 par Conrad Waddington, le terme épigénétique désigne « *la branche de la biologie qui étudie les interactions causales entre les gènes et leurs produits donnant naissance au phénotype* » [3]. Au cours des années, le sens du mot épigénétique a progressivement évolué et correspond aujourd'hui à « *tous les changements dans l'expression des gènes héréditaires lors de la mitose et de la méiose sans altération de la séquence d'ADN* » [4]. Les mécanismes épigénétiques impliquent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non-codants, et leurs effets sur la régulation de l'expression des gènes (**Figure 1**). Les modifications épigénétiques peuvent survenir au cours du développement, sous l'effet de stimulations endogènes ou être induites par l'environnement. Elles sont également réversibles et peuvent être transmises lors de la différenciation cellulaire [5].

Les modifications épigénétiques sont essentielles pour la régulation de l'expression des gènes. L'altération d'un de ces mécanismes peut conduire à une altération de l'expression génique, susceptible de favoriser le développement des maladies. Des profils épigénétiques aberrants ont été décrits, principalement en association avec certains cancers [6], et plus récemment dans certaines maladies inflammatoires chroniques [7]. L'étude des modifications épigénétiques pourrait donc permettre d'apporter de nouvelles informations concernant la pathogénie de la SpA afin de contribuer au développement d'outils d'évaluation diagnostique et pronostique innovants et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Cette revue fait le point sur l'état actuel de la recherche et des connaissances concernant les modifications épigénétiques observées dans la SpA.

2) Mécanismes épigénétiques

a) Méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN fait référence à l'addition d'un groupement méthyle sur une cytosine pour former la 5-méthylcytosine. Elle survient principalement sur les paires de bases cytosine-phosphate-guanine (CpG) souvent regroupées dans des régions génomiques spécifiques, appelées îlots CpG, situés au niveau des promoteurs de presque 60 % des gènes [8]. L'établissement et la maintenance des profils de méthylation de l'ADN sont assurés par les protéines de la famille des méthyltransférases de l'ADN (DNMT). Les protéines DNMT3A, DNMT3B et DNMT3L participent à la méthylation *de novo* tandis que DNMT1 assure le maintien des profils de méthylation lors de la réplication.

La méthylation de l'ADN est fréquemment impliquée dans la répression de l'expression génique (**Figure 1A**). Cependant, il a récemment été démontré que l'effet de la méthylation de l'ADN sur l'expression des gènes varie en fonction du contexte et de la position de la méthylation par rapport à l'unité transcriptionnelle. La méthylation à proximité immédiate du site d'initiation de la transcription est associée à son inhibition et entraîne une réduction de la production des ARN messagers (ARNm). À l'inverse, la méthylation de l'ADN dans le corps du gène a été corrélée à l'élongation de la transcription et pourrait être impliquée dans le mécanisme d'épissage alternatif [8].

b) Les modifications post-traductionnelles des histones

L'élément de base de la chromatine est le nucléosome, un complexe nucléoprotéique comportant un segment d'ADN enroulé autour d'un octamère d'histones (composé de deux copies de chacune des quatre histones H2A, H2B, H3 et H4). Les extrémités N-terminales des histones émergeant de la surface des nucléosomes peuvent subir des modifications par l'ajout de plusieurs groupes chimiques également appelés marques d'histones [9]. La méthylation, l'acétylation, la phosphorylation et l'ubiquitinylation font partie de ces modifications. Elles peuvent agir comme des signaux synergiques, complémentaires ou antagonistes pour moduler de manière dynamique la transcription dans la cellule en modifiant la structure de la chromatine et en régulant l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de transcription (**Figure 1B**) [10]. Les marques d'histones peuvent être déposées ou retirées par différents types d'enzymes de modification des histones appelés respectivement « writers » et « erasers » [11]. Cet aspect bien particulier implique que les marques d'histones sont réversibles afin d'activer ou de réprimer l'expression des gènes. De plus, les histones peuvent subir de nombreuses modifications sur différents résidus qui ont une influence les unes sur les autres. Cette observation souligne l'existence d'un dialogue permettant d'affiner la régulation de l'expression des gènes au niveau transcriptionnel en fonction du contexte. C'est l'interaction entre ces modifications qui a conduit Jenuwein et Allis à formuler il y a près de 20 ans, l'hypothèse du code d'histone [12].

c) Les micro-ARN

Parmi les ARN non-codants, les micro-ARN (miARN) sont les plus étudiés - en particulier dans la recherche translationnelle - et sont majoritairement impliqués dans la régulation de l'expression des gènes. D'autres types d'ARN non-codants, comme les longs ARN non-codants (lncARN), ont récemment été impliqués dans la pathogénie des maladies inflammatoires [13].

Les miARN sont de petites molécules d'ARN non-codants simple-brin exprimées de manière endogène [14]. La voie canonique de synthèse des miARN est prédominante et requiert plusieurs étapes. Les miARN sont d'abord transcrits par l'ARN polymérase II en miARN primaires qui sont ensuite clivés par le complexe microprocesseur Drosha et son cofacteur DGCR8 pour produire un miARN précurseur (pré-miARN). Ces pré-miRNA sont ensuite exportés vers le cytoplasme où ils sont clivés par Dicer en duplex de miARN matures pris en charge par des protéines de la famille « Argonaute » et intégrés au sein d'un complexe protéique appelé le RISC (miRISC). Une fois assemblé, le complexe miRISC va se fixer spécifiquement à certaines séquences complémentaires situées à l'extrémité 3'UTR de l'ARN messager (ARNm) cible pour induire le blocage de la traduction par la déadénylation et le *decapping* des ARNm conduisant à leur dégradation 5'-3' [15]. En général, les miARN ne répriment pas complètement l'expression de leurs gènes cibles mais la diminuent.

Un seul miARN mature est capable de cibler des centaines d'ARNm différents et, à l'inverse, un ARNm peut être la cible de multiples miARN. Les miARN participent à la régulation dynamique de l'expression des gènes et jouent un rôle fondamental dans de nombreux processus cellulaires majeurs comme le développement, la prolifération, l'invasion ou encore l'apoptose. Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que les miARN pouvaient être présents dans les liquides biologiques extra-cellulaires et agir comme régulateurs autocrines, paracrines ou endocrines modulant l'activité et la fonction cellulaires [16].

3) Facteurs influençant les modifications épigénétiques

Les marques épigénétiques peuvent être affectées par une grande variété de facteurs décrits ci-dessous. Ces facteurs doivent être pris en considération au cours des études expérimentales visant à identifier les altérations spécifiques de l'épigénome dans une maladie donnée, afin d'éviter toute conclusion erronée.

a) Types de cellules

Contrairement à la séquence primaire du génome humain, qui est en grande partie préservée dans tout type de cellules et de tissus humains, l'épigénome varie considérablement d'un type de cellule à

l'autre, comme cela a été mis en évidence par le programme Epigenomics du National Institutes of Health (NIH) et le projet ENCODE (ENCyclopedia of DNA Elements) [17,18].

La spécificité cellulaire doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats des études épigénomiques, sachant qu'une forte proportion de ces études a été réalisée à partir du sang périphérique, mélangeant donc plusieurs types cellulaires. C'est pourquoi, les différences observées entre les maladies peuvent être liées à la différence de proportion des différents types cellulaires plutôt qu'à la maladie étudiée.

b) Caractéristiques individuelles

Parmi les facteurs démographiques, l'âge semble avoir une forte influence sur les marques épigénétiques [19]. L'épigénome est également influencé par l'origine ethnique [20,21] et le sexe [22,23].

c) Facteurs liés au mode de vie et à l'environnement

Toutes les marques épigénétiques peuvent être altérées après exposition à certains facteurs environnementaux, liés au mode de vie comme le tabagisme, la prise de médicaments, la consommation d'alcool, le régime alimentaire et aussi à des facteurs externes, comme la pollution de l'air [24,25].

d) Variations interindividuelles dans la séquence de l'ADN

Les variations interindividuelles dans la séquence de l'ADN (comme les polymorphismes mono-nucléotidiques ou SNPs) sont des déterminants majeurs des marques épigénétiques. En effet, un polymorphisme génétique peut avoir un effet sur la méthylation de l'ADN [26], l'expression des miARN [27] et l'abondance des marques d'histones [28]. Il peut donc s'avérer particulièrement utile d'identifier l'impact fonctionnel des variants associés aux maladies [29].

4) Mesure et analyse des marques épigénétiques

a) Méthylation de l'ADN

Les informations relatives à la méthylation de l'ADN sont effacées par les méthodes standard de biologie moléculaire, comme la PCR (Polymerase Chain Reaction). C'est pourquoi la plupart des techniques d'analyse de la méthylation de l'ADN reposent sur un processus en 2 étapes : un prétraitement de l'ADN dépendant de la méthylation suivi d'une technique d'amplification ou d'hybridation [30]. Le prétraitement de l'ADN s'appuie sur trois approches possibles : la digestion par les endonucléases sensibles à la méthylation, l'enrichissement par affinité ou la conversion au bisulfite (considérée comme la référence actuelle). Le traitement de l'ADN génomique selon l'une de

ces méthodes peut être associée à des techniques d'hybridation sur puces ou de séquençage afin de préciser la localisation génomique de la méthylation. La combinaison de ces deux étapes a permis le développement de nombreuses techniques détaillées ailleurs [30]. Toutes ces techniques, initialement restreintes à des régions géniques spécifiques, peuvent désormais être utilisées à l'échelle du génome. A ce jour, la méthode d'analyse de la méthylation de l'ADN la plus courante repose sur la technologie BeadChip® (Illumina®) en raison de son excellent rapport coût/nombre de sites mesurés.

b) Modifications post-traductionnelles des histones

L'immunoprécipitation de chromatine suivi du séquençage (ChIP-seq) a très largement contribué à mieux comprendre le lien entre les marques d'histones et la régulation de la transcription au cours de la différenciation cellulaire [31]. Les profils d'enrichissement en marques d'histones, communément appelés cartes épigénomiques, sont utilisés pour la segmentation et l'annotation des différentes régions du génome en « états de chromatine » bien distincts, qui offrent une représentation plus détaillée des signatures épigénétiques caractéristiques (ex. niveaux faibles de transcription et promoteurs bivalents) [32]. L'analyse de la répartition des marques histones H3K4me3 active ou H3K27me3 répressive permet une prédiction fiable des états de transcription au niveau des promoteurs à l'échelle du génome.

Mais avant tout, les marques d'histones permettent de prédire *ab initio* les séquences non-codantes comme les séquences amplificatrices (enhancers). Les enhancers sont des éléments essentiels qui participent à la régulation de la transcription spécifique du type cellulaire en interagissant à longue distance avec les promoteurs [33]. Ils sont impliqués dans de nombreuses anomalies génétiques et maladies du développement, leur dysfonctionnement pouvant conduire à une expression aberrante des gènes. Si leur prédiction reste très difficile, les enhancers ont été associés à certaines signatures épigénétiques, les plus connues étant H3K27ac et H3K27ac/H3K4me1 qui permettent de distinguer les enhancers pré-activés des enhancers actifs [34].

c) Micro-ARN

Les micro-ARN peuvent être isolés à partir des cellules, tissus - mais également des liquides corporels (comme le sérum, le plasma, les larmes ou l'urine), d'où leur extraction est plus difficile du fait de la faible quantité disponible. Les méthodes d'isolement des miARN ont connu des progrès significatifs, de l'extraction traditionnelle au phénol-chloroforme suivie d'une précipitation de l'ARN, caractérisée par un taux important de contaminants résiduels, à la méthode d'adsorption sur colonne et des techniques spécifiques complémentaires incluant un protocole de séparation des petits ARN [35].

La détection des miARN est complexe en raison de leur petite taille (21 à 24 nucléotides), leurs faibles taux d'expression et la grande similitude entre leur séquence et celle d'autres miARN exprimés. La méthode appropriée devrait être choisie en fonction de la question posée par l'étude (étude isolée d'un miRNA ou génome-entier) et des conditions expérimentales (quantité d'ARN, taux d'expression, type d'échantillon ...). Les méthodes actuellement utilisées pour la détection des miARN comprennent la PCR quantitative (qPCR) ou l'hybridation in situ pour la détection de l'expression de miARN spécifiques, la technique par microarray ou le séquençage miARN pour l'analyse du profil d'expression complet des miARN (miRNome).

L'identification des gènes cibles et des effets fonctionnels d'un miARN donné représentent une autre difficulté. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées, chacune ayant un rapport avantages/limitations variable : prédiction de la cible par screening *in silico* ; transfection par inhibiteurs ou agonistes de miARN suivi d'un séquençage du transcriptome entier ; utilisation du système CRISPR-Cas9 ; réticulation des complexes protéines-ARN suivie d'une détection par immunoprécipitation et séquençage ARN pour identifier la liaison miARN/ARNm [35].

5) Variations épigénétiques dans la spondyloarthrite

À ce jour, la majorité des études épigénétiques portant sur la SpA ont mis l'accent sur les miARN. Moins de 10 études évaluant la méthylation de l'ADN ont été publiées et un très faible nombre a analysé les modifications des histones.

a) Profil de méthylation de l'ADN dans la SpA

Des variants dans les gènes *DNMT3A*, *DNMT3B* et *DNMT3L* ont été récemment associés à la spondylarthrite ankylosante (SA) [2], ce qui indique un rôle majeur de la méthylation de l'ADN dans la pathogénie de la SA. Cependant, quelques études seulement ont examiné ce mécanisme épigénétique dans la SpA, toutes ayant porté sur la SA. Leur design et leurs principaux résultats sont résumés dans le **Tableau 1**.

Seules deux études ont été réalisées à l'échelle du génome [43,44]. La première, publiée en 2017, a comparé un petit nombre de patients atteints de SA à des témoins sains (5 dans chaque groupe) et identifié 1915 positions différentiellement méthylées (DMP). La DMP la plus significative était située sur *HLA-DQB1*, un locus de classe II du MHC souvent en déséquilibre de liaison avec *HLA-B* [43]. C'est pourquoi, compte tenu du biais de fréquence de HLA-B27 entre les cas et les témoins, il n'est pas à exclure qu'une telle différence soit liée à HLA-B27 plutôt qu'au statut de la maladie lui-même. Plus récemment, l'influence de HLA-B27 sur le profil de méthylation de l'ADN à l'échelle du génome a été

étudiée en comparant trois groupes de patients : 12 patients SA HLA-B27+, 12 patients SA HLA-B27- et 12 patients arthrosiques (OA) HLA-B27- [44]. De manière intéressante, un plus grand nombre de DMP a été détecté entre les patients SA HLA-B27-positifs et -négatifs (n=159) qu'entre les patients SA et les patients OA (n = 67), ce qui indique la forte influence de HLA-B27 sur le profil de méthylation de l'ADN.

D'autres études ont porté sur les régions génétiques associées à la SA et/ou les gènes liés à l'inflammation [36,37,45-47]. La plupart de ces études ont examiné la corrélation entre les niveaux de méthylation et d'autres paramètres comme l'activité de la maladie ou les manifestations cliniques, mais avaient une puissance insuffisante du fait de la petite taille des échantillons. En ce qui concerne les études portant sur les gènes associés à la SA, il est à noter qu'aucune d'entre elles n'a analysé si les SNP associés au niveau de ces locus pouvaient affecter la méthylation.

b) Modifications des histones dans la SpA

Tout comme pour la méthylation de l'ADN, peu d'études ont porté sur les modifications des marques d'histones dans la SpA et aucune d'entre elles n'a été menée à l'échelle du génome. La majorité de ces études analysaient les SNP associés à la SA dont les positions correspondaient à la signature de séquences enhancers. En combinant la prédiction des variants candidats causant la maladie issue des données de génotypage dense, avec la cartographie des enhancers dans différents types de cellules immunitaires établie à l'aide de la distribution génomique de H3K27ac, Farh *et al.* ont détecté un enrichissement en SNP associés à la maladie au sein des enhancers actifs des cellules Th0, Th1 et Th17 [42]. L'étude de la marque H3K4me1 a permis l'identification d'un enhancer à proximité du gène *IL23R* qui code un composant du récepteur hétérodimérique de l'IL-23. Cela pourrait expliquer l'effet de l'allèle de susceptibilité à la SA *rs11209032* sur l'augmentation de la prolifération de Th1 [41]. Pourtant, si le taux de H3K4me1 dans cette région était diminué chez les patients homozygotes pour l'allèle, aucune modification des niveaux d'ARNm de l'*IL23R* n'a été observée, ce qui suggère l'existence d'un mécanisme de régulation plus complexe impliquant ce enhancer. Une stratégie similaire a permis d'expliquer le rôle potentiel du variant *rs4648889*, un SNP associé à la SA et enrichi dans une région enhancer de *RUNX3* enrichie en H3K27ac/H3K4me1 [40]. Les niveaux de H3K4me1 ainsi que l'abondance de l'ARNm de *RUNX3* ont montré une baisse significative dans les lymphocytes T CD8+ de patients atteints de SA et porteurs de l'allèle de susceptibilité. *RUNX3* étant connu pour favoriser le développement des lymphocytes T CD8, la baisse de l'expression de *RUNX3* induite par le variant *rs4648889* pourrait expliquer le faible nombre de lymphocytes T CD8+ rapporté chez les patients atteints de SA. [39]. Malgré l'absence de données approfondies issues de larges cohortes de

patients, ces observations suggèrent une forte association entre la SpA et les polymorphismes génétiques aux effets cis-régulateurs induisant le remodelage de la chromatine.

Des mutations dans les enzymes modifiant les histones qui régulent le niveau global de ces modifications ont été mises en évidence dans de nombreuses maladies comme les cancers, en raison de leur impact sur le niveau d'expression de plusieurs gènes simultanément[29]. A ce jour, seul un petit nombre de ces mutations a été corrélé à la SpA. À l'échelle cellulaire, le niveau d'acétylation des histones dépend de l'équilibre entre les histones acétyltransférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC) qui régulent les facteurs transcriptionnels et le recrutement de l'ARN polymérase sur les promoteurs. Une modification de l'activité HAT/HDAC a été testée chez les patients atteints de SA et traités par anti-TNF α [38]. Le traitement a été associé à une augmentation significative de l'activité des HAT pouvant expliquer les similitudes retrouvées entre les effets anti-inflammatoires des anti-TNF α et ceux de certains inhibiteurs des HDAC [48]. Une augmentation du taux de HDAC3, qui régule la voie de la protéine JNK (c-Jun N-terminal kinase) et l'activité de NF- κ B, a également été détectée dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de patients atteints de SA [49].

c) Micro ARN dans la SpA

Un nombre croissant de données probantes montre que l'expression aberrante de certains miARN est associée aux maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Au cours de la dernière décennie, le rôle des miARN dans la SpA a été étudié [50] selon deux grandes approches : (i) les miARN en tant qu'acteurs dans la pathogénie de la SpA, comme discuté dans le paragraphe ci-dessous (ii) les miRNA en tant que biomarqueurs diagnostiques, pronostiques ou cibles thérapeutiques, comme discuté dans la section suivante.

Le profil d'expression des miARN dans la SpA a fait l'objet d'une quarantaine d'études à ce jour. Plus des deux tiers portaient sur des échantillons globaux (sang total, cellules mononucléées du sang périphérique, ou du plasma). Les études restantes ont porté sur des sous-populations de cellules, comme les monocytes circulants CD14⁺ ou les lymphocytes T CD4⁺, deux types cellulaires jouant un rôle déterminant dans la pathogénie de la maladie. Chez les patients SpA, des modifications significatives du profil d'expression des miARN au sein de ces deux types cellulaires ont pu être observées (avec respectivement 13 et 11 miARN exprimés différemment). Ces miARN ont été impliqués dans les principales voies physiopathologiques en cause dans la maladie comme l'inflammation, la perméabilité intestinale ou l'ostéogénèse [51,52].

Certaines variations d'expression des miRNA sont associées à l'environnement cytokinique pro-inflammatoire retrouvé chez les patients atteints de SpA. À titre d'exemple, il a été montré que l'IL-23 pouvait induire un profil d'expression différentielle des miARN dans les lymphocytes T de patients atteints de SA, notamment la surexpression de miR-29b-1-5p [53]. Par ailleurs, l'étude de Perez-Sanchez *et al.* a identifié plusieurs miARN surexprimés chez les patients SpA avec une influence sur la production des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 [54]. Le rôle des lymphocytes T helper 17 (Th17) a été bien décrit dans la physiopathologie de la SpA. Une augmentation significative des miR-10b dans les lymphocytes Th17 de patients atteints de SA a été observée comparativement aux cellules de témoins sains. Cette surexpression semblait être causée par le TNF- α et l'IL-6 et était associée à l'inhibition de la production d'IL17A [55].

Plusieurs études ont recherché une corrélation entre le profil d'expression des miARN et les marqueurs de l'activité de la maladie (protéine C-réactive [CRP], vitesse de sédimentation [VS], Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI], score d'activité de la SA [ASDAS]), production des cytokines pro-inflammatoires ou paramètres liés à l'ossification. Les résultats les plus significatifs sont résumés dans le **Tableau 2**. Il est intéressant de noter qu'une étude a comparé les miARN chez les patients atteints de SpA axiale porteurs ou non du HLA-B27, et observé des profils d'expression significativement différents [48].

Malgré la forte influence de la séquence ADN sur l'expression des miARN, peu d'études ont cherché à savoir si le dérèglement de l'expression des miARN pouvait constituer un déterminant génétique indépendant de SA/SpA. Les études de Niu *et al.* et Xu *et al.* ont tenté d'identifier une association spécifique entre des polymorphismes de miR-146a, impliqués dans la réponse immunitaire, et la SpA [61,62]. Toutefois, aucune association robuste n'a été clairement identifiée. Par ailleurs, les études d'association pangénomique n'ont pas mis en évidence de polymorphismes au sein de gènes codants pour un miRNA [2].

6) Orientations futures pour les études épigénétiques dans la SPA

a) Comment améliorer la qualité des études ?

Les études analysant les modifications de la méthylation de l'ADN, des miARN et des histones dans la SpA affichent un certain nombre de limites méthodologiques qui compliquent l'interprétation et l'extrapolation des résultats : petite taille des échantillons, absence de réplicat biologique, groupe témoin inapproprié, études ne ciblant pas les cellules/tissus d'intérêt. Ces points peuvent être améliorés, notamment pour permettre l'utilisation des marques épigénétiques dans la compréhension de la pathogénie de la SpA, et l'application en routine clinique. **Le tableau 3** résume

les points essentiels à prendre en compte dans la conception des futures études épigénétiques dans un contexte de SpA.

b) Association à d'autres données « omiques ».

Aucune technologie ne peut à elle seule capturer la complexité des mécanismes moléculaires liés aux maladies humaines. La combinaison de plusieurs technologies comme le génotypage dense, la transcriptomique, l'épigénomique, la métabolomique et la protéomique pourrait améliorer la compréhension de la pathogénie de la SpA. Cependant, cette approche multi-omique implique de nouveaux enjeux computationnels et d'interprétation [63]. A ce jour, aucune approche systémique de ce type n'a été appliquée à la SpA mais des efforts ont été faits dans ce sens, en associant par exemple les variants liés à la SA et les marques épigénétiques [43–45]. La combinaison avec les données issues des études du microbiote pourrait être très utile en raison du lien physiopathologique étroit entre l'intestin et les articulations dans la SpA [64].

c) Du laboratoire au lit du patient

Les marques épigénétiques apportent un nouvel éclairage sur la pathogénèse de la SpA mais peuvent également s'avérer utiles en pratique clinique, dans deux principaux domaines d'application : les biomarqueurs et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Les biomarqueurs épigénétiques font référence à toutes les marques épigénétiques ou altérations des mécanismes épigénétiques pouvant être mesurées dans les liquides corporels ou les tissus et capables de contribuer au diagnostic ou au pronostic d'une maladie ou d'anticiper/de surveiller les réponses à un traitement [65]. Dans la SpA, le manque d'études d'intérêt dans ce domaine freine de manière significative leur utilisation en routine clinique. Certains auteurs ont utilisé les profils d'expression des miARN circulants comme outil diagnostique dans la SpA mais la performance de ces marqueurs dans des cohortes de validation n'a pas suffisamment été évaluée [54,57]. Quelques études ont tenté de définir la relation entre le profil d'expression des miARN et la réponse au traitement dans le but d'utiliser les miARN comme outil de stratégie thérapeutique, mais le processus de validation de ces outils n'a pas encore été effectué [66,67].

Au cours des 20 dernières années, l'idée d'une modulation réversible de l'épigénome visant à traiter les maladies humaines a émergé, en premier lieu dans le domaine de la cancérologie. Certains résultats encourageants et développements prometteurs ont été observés dans de nombreuses indications, comme les cancers hématopoïétiques et les tumeurs solides : à titre d'exemple les inhibiteurs de DNMT et de HDAC et plus récemment de petites molécules ciblant des anomalies génétiques spécifiques [68]. De récentes études ont été menées avec pour objectif de découvrir des

médicaments épigénétiques adaptés aux maladies inflammatoires, en particulier la PR, le lupus systémique et l'arthrite juvénile idiopatique systémique [69]. Des progrès croissants sont observés dans le traitement épigénétique de la SpA : un exemple de stratégie thérapeutique ciblée a été récemment publié par *Cribbs et al.* montrant le possible effet *in vitro* d'un inhibiteur de H3K27 déméthylases sur la différenciation des cellules Th17 [70] .

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Remerciements

Félicie Costantino a reçu une subvention de la Société Française de Rhumatologie (SFR), Fondation pour la Recherche Médicale (FRM SPE201803005058) et Fondation Bettencourt-Schueller.

Références

- [1] Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:689–93. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204436>.
- [2] Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, Cortes A, Bethune J, Han B, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet* 2016;48:510–8. <https://doi.org/10.1038/ng.3528>.
- [3] Waddington CH. Towards a theoretical biology. *Nature* 1968;218:525–7. <https://doi.org/10.1038/218525a0>.
- [4] Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004;429:457–63. <https://doi.org/10.1038/nature02625>.
- [5] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003;33 Suppl:245–54. <https://doi.org/10.1038/ng1089>.
- [6] Yan W, Herman JG, Guo M. Epigenome-based personalized medicine in human cancer. *Epigenomics* 2016;8:119–33. <https://doi.org/10.2217/epi.15.84>.
- [7] Surace AEA, Hedrich CM. The Role of Epigenetics in Autoimmune/Inflammatory Disease. *Front Immunol* 2019;10:1525. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01525>.
- [8] Jones PA. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 2012;13:484–92. <https://doi.org/10.1038/nrg3230>.
- [9] Gates LA, Foulds CE, O'Malley BW. Histone Marks in the 'Driver's Seat': Functional Roles in Steering the Transcription Cycle. *Trends in Biochemical Sciences* 2017;42:977–89. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.10.004>.
- [10] Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research* 2011;21:381–95. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>.
- [11] Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature Reviews Genetics* 2016;17:487–500. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.59>.
- [12] Jenuwein T. Translating the Histone Code. *Science* 2001;293:1074–80. <https://doi.org/10.1126/science.1063127>.
- [13] Yarani R, Mirza AH, Kaur S, Pociot F. The emerging role of lncRNAs in inflammatory bowel disease. *Exp Mol Med* 2018;50:1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0188-9>.
- [14] Bartel DP. MicroRNAs. *Cell* 2004;116:281–97. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5).
- [15] Baek D, Villén J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP. The impact of microRNAs on protein output. *Nature* 2008;455:64–71. <https://doi.org/10.1038/nature07242>.
- [16] Iftikhar H, Carney GE. Evidence and potential in vivo functions for biofluid miRNAs: From expression profiling to functional testing: Potential roles of extracellular miRNAs as indicators of physiological change and as agents of intercellular information exchange. *BioEssays* 2016;38:367–78. <https://doi.org/10.1002/bies.201500130>.
- [17] Roadmap Epigenomics Consortium, Kundaje A, Meuleman W, Ernst J, Bilenky M, Yen A, et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature* 2015;518:317–30. <https://doi.org/10.1038/nature14248>.
- [18] ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489:57–74. <https://doi.org/10.1038/nature11247>.
- [19] Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2019;54:61–83. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1570075>.
- [20] Kader F, Ghai M. DNA methylation-based variation between human populations. *Molecular Genetics and Genomics* 2017;292:5–35. <https://doi.org/10.1007/s00438-016-1264-2>.
- [21] Huang RS, Gamazon ER, Ziliak D, Wen Y, Im HK, Zhang W, et al. Population differences in microRNA expression and biological implications. *RNA Biol* 2011;8:692–701. <https://doi.org/10.4161/rna.8.4.16029>.

- [22] McCarthy NS, Melton PE, Cadby G, Yazar S, Franchina M, Moses EK, et al. Meta-analysis of human methylation data for evidence of sex-specific autosomal patterns. *BMC Genomics* 2014;15:981. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-981>.
- [23] Cui C, Yang W, Shi J, Zhou Y, Yang J, Cui Q, et al. Identification and Analysis of Human Sex-biased MicroRNAs. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* 2018;16:200–11. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.03.004>.
- [24] Alegría-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics* 2011;3:267–77. <https://doi.org/10.2217/epi.11.22>.
- [25] Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity (Edinb)* 2010;105:105–12. <https://doi.org/10.1038/hdy.2010.2>.
- [26] van Dongen J, Nivard MG, Willemsen G, Hottenga J-J, Helmer Q, Dolan CV, et al. Genetic and environmental influences interact with age and sex in shaping the human methylome. *Nat Commun* 2016;7. <https://doi.org/10.1038/ncomms11115>.
- [27] Huan T, Rong J, Liu C, Zhang X, Tanriverdi K, Joehanes R, et al. Genome-wide identification of microRNA expression quantitative trait loci. *Nat Commun* 2015;6:1–9. <https://doi.org/10.1038/ncomms7601>.
- [28] McVicker G, van de Geijn B, Degner JF, Cain CE, Banovich NE, Raj A, et al. Identification of genetic variants that affect histone modifications in human cells. *Science* 2013;342:747–9. <https://doi.org/10.1126/science.1242429>.
- [29] Chen L, Ge B, Casale FP, Vasquez L, Kwan T, Garrido-Martín D, et al. Genetic Drivers of Epigenetic and Transcriptional Variation in Human Immune Cells. *Cell* 2016;167:1398-1414.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.026>.
- [30] Laird PW. Principles and challenges of genomewide DNA methylation analysis. *Nat Rev Genet* 2010;11:191–203. <https://doi.org/10.1038/nrg2732>.
- [31] Barski A, Cuddapah S, Cui K, Roh T-Y, Schones DE, Wang Z, et al. High-Resolution Profiling of Histone Methylations in the Human Genome. *Cell* 2007;129:823–37. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.009>.
- [32] Jiang S, Mortazavi A. Integrating ChIP-seq with other functional genomics data. *Briefings in Functional Genomics* 2018;17:104–15. <https://doi.org/10.1093/bfpg/ely002>.
- [33] Schoenfelder S, Fraser P. Long-range enhancer–promoter contacts in gene expression control. *Nature Reviews Genetics* 2019;20:437–55. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0128-0>.
- [34] Calo E, Wysocka J. Modification of Enhancer Chromatin: What, How, and Why? *Molecular Cell* 2013;49:825–37. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2013.01.038>.
- [35] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141:1202–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>.
- [36] Aslani S, Mahmoudi M, Garshasbi M, Jamshidi AR, Karami J, Nicknam MH. Evaluation of DNMT1 gene expression profile and methylation of its promoter region in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2016;35:2723–31. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3403-x>.
- [37] Lai N-S, Chou J-L, Chen GCW, Liu S-Q, Lu M-C, Chan MWY. Association between cytokines and methylation of SOCS-1 in serum of patients with ankylosing spondylitis. *Mol Biol Rep* 2014;41:3773–80. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3242-2>.
- [38] Toussiroit E, Wendling D, Herbein G, CIC-1431. Biological treatments given in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis modify HAT/HDAC (histone acetyltransferase/histone deacetylase) balance. *Joint Bone Spine* 2014;81:544–5. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.02.011>.
- [39] International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013;45:730–8. <https://doi.org/10.1038/ng.2667>.
- [40] Vecellio M, Roberts AR, Cohen CJ, Cortes A, Knight JC, Bowness P, et al. The genetic association of RUNX3 with ankylosing spondylitis can be explained by allele-specific effects on IRF4

- recruitment that alter gene expression. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1534–40. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207490>.
- [41] Roberts AR, Vecellio M, Chen L, Ridley A, Cortes A, Knight JC, et al. An ankylosing spondylitis-associated genetic variant in the IL23R-IL12RB2 intergenic region modulates enhancer activity and is associated with increased Th1-cell differentiation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2150–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208640>.
- [42] Farh KK-H, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* 2015;518:337–43. <https://doi.org/10.1038/nature13835>.
- [43] Hao J, Liu Y, Xu J, Wang W, Wen Y, He A, et al. Genome-wide DNA methylation profile analysis identifies differentially methylated loci associated with ankylosis spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:177. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1382-1>.
- [44] Coit P, Kaushik P, Caplan L, Kerr GS, Walsh JA, Dubreuil M, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in ankylosing spondylitis identifies HLA-B*27 dependent and independent DNA methylation changes in whole blood. *J Autoimmun* 2019;102:126–32. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.04.022>.
- [45] Zhang X, Lu J, Pan Z, Ma Y, Liu R, Yang S, et al. DNA methylation and transcriptome signature of the IL12B gene in ankylosing spondylitis. *Int Immunopharmacol* 2019;71:109–14. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.026>.
- [46] Chen M, Wu M, Hu X, Yang J, Han R, Ma Y, et al. Ankylosing spondylitis is associated with aberrant DNA methylation of IFN regulatory factor 8 gene promoter region. *Clin Rheumatol* 2019;38:2161–9. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04505-5>.
- [47] Karami J, Mahmoudi M, Amirzargar A, Gharshasbi M, Jamshidi A, Aslani S, et al. Promoter hypermethylation of BCL11B gene correlates with downregulation of gene transcription in ankylosing spondylitis patients. *Genes Immun* 2017;18:170–5. <https://doi.org/10.1038/gene.2017.17>.
- [48] Toussiroit E, Abbas W, Khan KA, Tissot M, Jeudy A, Baud L, et al. Imbalance between HAT and HDAC activities in the PBMCs of patients with ankylosing spondylitis or rheumatoid arthritis and influence of HDAC inhibitors on TNF alpha production. *PLoS ONE* 2013;8:e70939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070939>.
- [49] Jiang Y, Wang L. Role of histone deacetylase 3 in ankylosing spondylitis via negative feedback loop with microRNA-130a and enhancement of tumor necrosis factor-1 α expression in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Med Rep* 2016;13:35–40. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4494>.
- [50] Li Z, Wong SH, Shen J, Chan MTV, Wu WKK. The Role of MicroRNAs in Ankylosing Spondylitis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3325. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003325>.
- [51] Fogel O, Bugge Tinggaard A, Fagny M, Sigrist N, Roche E, Leclere L, et al. Deregulation of microRNA expression in monocytes and CD4+ T lymphocytes from patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:51. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1829-7>.
- [52] Lai N-S, Yu H-C, Chen H-C, Yu C-L, Huang H-B, Lu M-C. Aberrant expression of microRNAs in T cells from patients with ankylosing spondylitis contributes to the immunopathogenesis. *Clin Exp Immunol* 2013;173:47–57. <https://doi.org/10.1111/cei.12089>.
- [53] Lai N-S, Yu H-C, Tung C-H, Huang K-Y, Huang H-B, Lu M-C. Aberrant expression of interleukin-23-regulated miRNAs in T cells from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research & Therapy* 2018;20. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1754-1>.
- [54] Perez-Sanchez C, Font-Ugalde P, Ruiz-Limon P, Lopez-Pedreira C, Castro-Villegas MC, Abalos-Aguilera MC, et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers of disease activity and structural damage in ankylosing spondylitis patients. *Human Molecular Genetics* 2018;27:875–90. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy008>.
- [55] Chen L, Al-Mossawi MH, Ridley A, Sekine T, Hammitzsch A, de Wit J, et al. miR-10b-5p is a novel Th17 regulator present in Th17 cells from ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:620–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210175>.

- [56] Wang Y, Luo J, Wang X, Yang B, Cui L. MicroRNA-199a-5p Induced Autophagy and Inhibits the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis by Modulating the mTOR Signaling via Directly Targeting Ras Homolog Enriched in Brain (Rheb). *Cell Physiol Biochem* 2017;42:2481–91. <https://doi.org/10.1159/000480211>.
- [57] Qian B-P, Ji M-L, Qiu Y, Wang B, Yu Y, Shi W, et al. Identification of Serum miR-146a and miR-155 as Novel Noninvasive Complementary Biomarkers for Ankylosing Spondylitis. *Spine* 2016;41:735–42. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001339>.
- [58] Kook HY, Jin S-H, Park P-R, Lee S-J, Shin H-J, Kim T-J. Serum miR-214 as a novel biomarker for ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1196–201. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13475>.
- [59] Li X, Lv Q, Tu L, Zhao M, Zhang P, Li Q, et al. Aberrant expression of microRNAs in peripheral blood mononuclear cells as candidate biomarkers in patients with axial spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1188–95. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13563>.
- [60] Prajzlerová K, Grobelná K, Hušáková M, Forejtová Š, Jüngel A, Gay S, et al. Association between circulating miRNAs and spinal involvement in patients with axial spondyloarthritis. *PLoS ONE* 2017;12:e0185323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185323>.
- [61] Niu Z, Wang J, Zou H, Yang C, Huang W, Jin L. Common MIR146A Polymorphisms in Chinese Ankylosing Spondylitis Subjects and Controls. *PLoS ONE* 2015;10:e0137770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137770>.
- [62] Xu HY, Wang ZY, Chen JF, Wang TY, Wang LL, Tang LL, et al. Association between ankylosing spondylitis and the miR-146a and miR-499 polymorphisms. *PLoS ONE* 2015;10:e0122055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122055>.
- [63] Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet* 2018;19:299–310. <https://doi.org/10.1038/nrg.2018.4>.
- [64] Breban M, Beaufrère M, Glatigny S. The microbiome in spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2020;101495. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101495>.
- [65] García-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, Romá-Mateo C, Peiró-Chova L, Lapunzina P, et al. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54:529–50. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1410520>.
- [66] Ciechomska M, Bonek K, Merdas M, Zarecki P, Swierkot J, Gluszko P, et al. Changes in MiRNA-5196 Expression as a Potential Biomarker of Anti-TNF- α Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2018;66:389–97. <https://doi.org/10.1007/s00005-018-0513-y>.
- [67] Guo T-M, Yan Y, Cao W-N, Liu Q, Zhu H-Y, Yang L, et al. Predictive value of microRNA-132 and its target gene NAG-1 in evaluating therapeutic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology* 2018;37:1281–93. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4017-2>.
- [68] Ahuja N, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic Therapeutics: A New Weapon in the War Against Cancer. *Annu Rev Med* 2016;67:73–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-111314-035900>.
- [69] Ballestar E, Li T. New insights into the epigenetics of inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:593–605. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.147>.
- [70] Cribbs AP, Terlecki-Zaniewicz S, Philpott M, Baardman J, Ahern D, Lindow M, et al. Histone H3K27me3 demethylases regulate human Th17 cell development and effector functions by impacting on metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117:6056–66. <https://doi.org/10.1073/pnas.1919893117>.

Figure 1. Les mécanismes épigénétiques et leur influence sur l'expression des gènes

(A) La méthylation de l'ADN fait référence à l'addition d'un groupe méthyle sur une cytosine. Il s'agit d'une marque épigénétique liée à la répression de l'expression génique. (B) Le nucléosome, comportant un brin d'ADN enroulé autour de protéines d'histone, peut changer de conformation afin de moduler l'accessibilité des séquences d'ADN. Les queues d'histone sont modifiées post-traductionnellement par adjonction ou retrait de groupes chimiques (également appelés marques d'histones, comme H3K27Me3 – associée à la compaction de la chromatine et la répression transcriptionnelle, ou H3K4Me3 – associée à l'ouverture de la chromatine permettant ainsi la transcription). (C) Les ARN non-codants, en particulier les micro-ARN, peuvent médier la reconnaissance et la liaison à leurs ARN-cibles ce qui entraîne leur dégradation.

Tableau 1. Design et principaux résultats des études sur la méthylation de l'ADN dans la SpA.

Etude	Région	Population	Méthodes	Type d'échantillon	Principaux résultats
Hao <i>et al.</i> [36]	Chine	5 SA 5 TS	Génome entier Illumina® array	PBMC	1915 DMP Meilleure association dans le gène <i>HLADQB1</i>
Coit <i>et al.</i> [37]	Europe	12 SA HLA-B27+ 12 SA HLA-B27- 12 OA	Génome entier Illumina® array	Sang entier	SA vs OA : 67 DMP SA HLA-B27+ vs HLA-B27- : 159 DMP
Lai <i>et al.</i> [38]	Taiwan	43 SA HLA-B27+ 6 TS HLA-B27+	Gène candidat qRT-PCR	Sérum	Hyperméthylation de <i>SOCS1</i> dans la SA vs TS
Aslani <i>et al.</i> [39]	Iran	40 SA 40 TS	Gène candidat qRT-PCR	PBMC	Hyperméthylation du promoteur <i>DNMT1</i> et plus faible niveau d'expression de <i>DNMT1</i> mARN dans la SA vs TS
Karami <i>et al.</i> [40]	Iran	50 SA 50 TS	Gène candidat qRT-PCR	PBMC	Hyperméthylation du promoteur <i>BCL11B</i> et plus faible niveau d'expression de <i>BCL11B</i> mARN dans la SA vs TS
Chen <i>et al.</i> [41]	Chine	99 SA 99 TS	Gène candidat NGS	PBMC	Hyperméthylation du promoteur <i>IRF8</i> et plus faible niveau d'expression de <i>IRF8</i> mARN dans la SA vs TS
Zhang <i>et al.</i> [42]	Chine	99 SA 99 TS	Gène candidat qRT-PCR	PBMC	Hyperméthylation de deux îlots <i>IL12B</i> CpG et niveau d'expression supérieur de l' <i>IL12B</i> mARN dans la SA vs HC

SA : spondylarthrite ankylosante ; TS : témoins sains ; PBMC : cellules mononucléées du sang périphérique ; DMP : positions méthylées différemment ; OA : arthrose ; qRT-PCR : quantitative real-time polymerase chain reaction ; NGS : séquençage haut débit

Tableau 2. Corrélations entre les miARN et les paramètres cliniques, biologiques ou radiologiques liés à la SpA

Etude	miARN	Pays	Sous-type de SpA	Taille de l'échantillon	Type d'échantillon	Paramètres liés à la maladie	Sens de la corrélation
Wang <i>et al.</i> [56]	miR-199a-5p	Chine	SA	41	Cellules CD3 ⁺	ASDAS, m-SASSS	Négative
Qian <i>et al.</i> [57]	miR-155	Chine	SA	80	Sérum	BASDAI	Positive
Kook <i>et al.</i> [58]	miR-214	Corée	SA	65	Sérum	ASDAS	Positive
Lai <i>et al.</i> [52]	miR-221	Chine	SA	27	Cellules CD3 ⁺	BASRI	Positive
Li <i>et al.</i> [59]	miR-27a	Chine	SpAax-nr	26	PBMC	ASDAS, CRP	Négative
Prajzlerova <i>et al.</i> [60]	miR-221-3p	République Tchèque	SA	48	Sérum	CRP	Positive
	miR-181a-5p						
	miR-146a-5p						
	miR-151a-3p						
	miR-99b-5p						
	miR-133a-3p						
	miR-625-3p						
miR-885-5p							
Perez-Sanchez <i>et al.</i> [54]	miR-146a-5p miR-125a-5p miR-22-3p	Espagne	SA	53	Sérum	CRP, TNF- α	Positive
Fogel <i>et al.</i> [51]	mir-146a-5p	France	SA	81	CD14 ⁺ PBMC	CRP	Négative

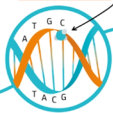
SA : spondylarthrite ankylosante ; ASDAS : ankylosing spondylitis disease activity score ; m-SASSS : modified stoke ankylosing spondylitis spinal score ; BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; BASRI : Bath ankylosing spondylitis radiologic index ; SpAax-nr : spondylarthrite axiale non-radiographique ; PBMC : cellules mononucléées du sang périphérique ; CRP : protéine C-réactive ; TNF : facteur de nécrose tumorale

Tableau 3. Points méthodologiques à prendre en compte au cours des études épigénétiques et de leur interprétation

Sujet	Problématique éventuelle	Points à prendre en compte
Sélection de la cohorte	Fausse associations Manque de reproductibilité	<ul style="list-style-type: none"> • Appariement des cas et des témoins sur l'âge, le genre et l'origine ethnique • Tenir compte des possibles facteurs de confusion : tabagisme, traitement, distribution du HLA-B27 • Envisager l'inclusion de patients atteints d'autres maladies inflammatoires dans le groupe témoin
Type d'échantillon	Mélange de cellules aux proportions différentes selon les groupes Absence de pertinence entre les types d'échantillons et la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Si possible, l'utilisation de cellules triées est préférable • Choisir les types cellulaires les plus pertinents en fonction de la pathogénèse de la maladie (cellules résidentes des tissus et/ou circulantes)
Taille de l'échantillon	Manque de puissance statistique	<ul style="list-style-type: none"> • Estimer la taille de l'échantillon nécessaire en fonction du nombre de tests réalisés et de la taille attendue de l'effet
Réplication/validation	Manque de reproductibilité	<ul style="list-style-type: none"> • Selon la méthode de détection initialement choisie, il est intéressant de procéder à une validation technique (ces mêmes échantillons seront évalués par une méthode différente, le plus souvent PCR) • La réplication des résultats dans une cohorte indépendante est fortement recommandée.

A l'échelle chromosomique

A. Méthylation de l'ADN

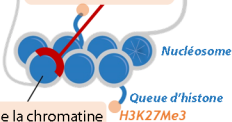


A l'échelle de l'ADN

B. Compaction de la chromatine

Activation de l'expression du gène

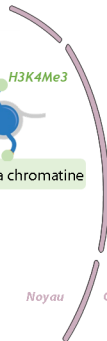
Répression de l'expression du gène



H3K27Me3

Transcrits

B. Ouverture de la chromatine



Noyau

Cytoplasme

C. Action du complexe micro-ARN

Modulation de l'expression du gène

