



Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>


ARTICLE ORIGINAL

Etude de polymorphisme rs2004640 G/T du gène IRF5 chez les patients atteints du syndrome de Sjogren primitif dans une population de l'Ouest algérien

Study of the polymorphism rs2004640 G/T of the gene IRF5 in patients with primary Sjogren's syndrome in a population of western Algeria

Nafissa MEHADJI^{a,*}, Nardjess OUIEKHLEF^b, Houria KADIRI^b, Moussa MESSATFA^c, Youcef BOUALI-YOUCF^b

^a CHU de Sidi Bel Abbes, ex-Résidente en Immunologie au service d'Immunologie, Etablissement Hospitalo-Universitaire 1er Novembre, Oran

^b Service d'Immunologie, Etablissement Hospitalo-Universitaire 1er Novembre, Oran

^c Institut Pasteur d'Algérie, Antenne d'Oran

MOTS CLÉS

Syndrome de Sjogren primitif;
Ouest algérien;
SNP;
IRF5 ;
Atteinte rénale

Résumé

Introduction : Vérifier l'association de polymorphisme d'IRF5 rs2004640 G/T avec le risque de développer un SS dans une population de l'ouest algérien et sa corrélation avec les caractéristiques cliniques, immunologiques et hisotopathologiques de la maladie.

Méthodes : Une étude cas-témoin a été menée dans la région de l'ouest algérien. Elle inclue 58 patients diagnostiqués pour un SS primitif et 56 sujets sains. Les prélèvements ont été faits sur des tubes EDTA. L'ADN a été extrait par la technique de « salting out ». L'étude génétique de polymorphisme d'IRF5 rs2004640 G/T a été faite par Taqman,

Résultats : Aucune différence significative de la distribution d'allèle à risque et des génotypes porteurs de l'allèle à risque du SNP d'IRF5 entre les patients et les témoins n'a été trouvée (IRF5 : T $p \leq 0.5$, TG $p = 0.394$ et TT $p = 0.244$). Malgré l'absence de l'association à la susceptibilité de la maladie, il a été rapporté que la présence de ces variants corrèle avec l'une des caractéristiques cliniques (IRF et l'atteinte rénale ; allèle T $p \leq 0.05$, OR= 3.6, génotype TT $p = 0.02$, OR= 6.17). Ce critère fait partie des facteurs prédictors de l'activité de la maladie. Par conséquent, le polymorphisme du gène IRF5 peut constituer un marqueur génétique de la sévérité de la maladie.

Conclusion : Le polymorphisme d'IRF5 n'est pas considéré comme facteur à risque de développement du SS dans l'ouest algérien mais il corrèle avec l'une de ses caractéristiques cliniques : l'atteinte rénale. Cependant, sur une population plus large, l'émergence d'autres associations est possible.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Primary Sjogren's
syndrome;
Western algeria;
Single Nucleotide
Polymorphism;
IRF5;
Renal involvement

Abstract

Introduction: To verify the association of polymorphism of IRF5 rs2004640 G/T with the risk of the development of SS in a population of western Algeria and their correlation with its clinical, immunological and histopathological characteristics.

Methods: A case-control study was conducted in the western region of Algeria. It includes 58 patients diagnosed with primary SS and 56 healthy individuals. The samples were taken on EDTA tubes. The DNA was extracted using the "salting out" technique. The genetic study of polymorphism of IRF5 rs2004640 G/T was done by Taqman.

Results: No significant difference in the distribution of allele at risk and genotypes carrying allele at risk of IRF5's SNP between patients and controls was found (IRF5: TG p = 0.394, TT p = 0.244 and T ≤ 0.5). Despite the lack of association with disease susceptibility, the presence of these variants has been reported to correlate with one of its clinical features (IRF5 and renal involvement; TT p = 0.02, OR = 6.17 and T allele p ≤ 0.05, OR = 3.6). These criteria are among the predictors of disease activity. Therefore, polymorphism of the IRF5 gene may be considered as genetic marker of disease severity.

Conclusion: IRF5 polymorphism is not considered to be risk factor for the development of SS in western Algeria, but it correlates with one of its clinical characteristics: renal involvement. However, in a larger population, the emergence of other associations is possible.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : mhdjnafiss@gmail.com (N. MEHADJI)

Introduction :

Le syndrome de Sjögren primitif (SS) est une maladie auto-immune systémique chronique qui affecte de façon prédominante les femmes à un âge moyen [1]. Le SS est caractérisé par une inflammation des glandes exocrines se traduisant principalement par des manifestations glandulaires de type xérostomie (bouche sèche) et kératoconjonctivite sèche (œil sec). Cependant, le SS ne se limite pas à l'exocrinopathie. Il se caractérise par des manifestations extra glandulaires et une incidence accrue de lymphome [2].

Le SS est une maladie multifactorielle. Son étiologie consiste à la combinaison des facteurs environnementaux [3] [4] [5] et hormonaux [6] [7] chez un hôte prédisposé génétiquement [8] [9] [10] [11]. Il a été révélé que même les modifications épigénétiques peuvent influencer l'expression génique dans le SS [12] [13] [14] [12] [15]. Ces derniers conduisent à l'apoptose/nécrose et/ou à l'altération des propriétés biologiques des cellules épithéliales glandulaires.

L'IFN de type I est impliqué dans la pathogénèse du SS. Une surexpression de transcrits induits par les interférons, appelée « signature IFN », a été trouvée chez des patients atteints de SS. La dérégulation des gènes induits par l'IFN de type I se trouve dans les

glandes salivaires ou le sang périphérique des patients [16].

Les variantes génétiques à risque au sein ou à proximité des gènes régulés par l'IFN pourraient éventuellement prédisposer les patients à une augmentation de la signalisation de l'IFN par l'expression constitutive de gènes inductibles par l'IFN ou l'induction de perte de fonction d'inhibiteurs dans les voies de l'IFN. Les associations les plus convaincantes, retrouvées par les études génétiques, sont celles de l'IRF5 et le STAT4, tous les deux impliqués dans la signalisation d'IFN. L'IRF5 est un facteur de transcription qui médie les réponses IFN de type I dans diverses cellules immunitaires. Lors d'une infection virale, l'IRF5 induit la transcription d'IFNα [17] et autres cytokines pro inflammatoires, notamment la sous-unité IL12 p40, l'IL6, IL23 et le TNFα [18]. Plusieurs études ont confirmé l'association de ce locus avec la susceptibilité du SS dans différentes populations [1].

L'objectif de la présente étude est de vérifier l'association de polymorphisme d'IRF5 avec le risque de développement du SS dans l'ouest algérien et d'étudier sa contribution dans les caractéristiques cliniques, biologiques et histopathologiques de la maladie.

Patients et méthodes

Population étudiée

Notre travail consiste à une étude cas-témoin, réalisée au niveau du service d'immunologie de l'établissement hospitalo-universitaire (EHU) 1^{er} Novembre 1954 et à l'institut Pasteur d'Oran de Décembre 2020 à Octobre 2021.

Cette étude incluse 56 contrôles (témoins) et 58 patients SS (cas). Les témoins sont des donneurs sains des cellules souches hématopoïétiques, de greffons rénaux et du sang. Les cas sont des patients diagnostiqués pour un SS primitif. Ils ont été inclus dans l'étude les patients qui présentent en plus du SS, une maladie auto-immune spécifique d'organe. Ils ont été exclus, les patients présentant un SS secondaire ou associé à une autre maladie auto-immune systémique. La description de la population étudiée est représentée dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1 : description de la population étudiée

	Cas (patients SS)	Témoins (sujets sains)
Nombre	58	56
Age*	49.73 ± 12.71	47.07 ± 9.17
Sexe**		
Femme	54 (93.1)	52 (92.9)
Homme	4 (6.9)	4 (7.14)

*Moyenne ± Ecart type

**Nombre (Pourcentage)

Les patients SS répondent aux critères de classification du syndrome de Sjogren primitif d'ACR/EULAR 2016. Leurs caractéristiques cliniques, immunologiques et histopathologiques sont représentées dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 : les caractéristiques cliniques, immunologique et histopathologiques des patients SS

Caractéristiques	Nombre (pourcentage)
Les caractéristiques cliniques	
Sécheresse buccale	49 (86)
Sécheresse oculaire	49 (86)
Sécheresse urogénitale	16 (28.6)
Xérose	18 (32.1)
Parotidomégalie	12 (21.4)
Atteinte articulaire	42 (75)
Atteinte musculaire	17 (30.4)
Atteinte pulmonaire	10 (17.9)
Atteinte rénale	9 (15.5)
Neuropathie sensitive	12 (21.4)
Atteinte hématologique	26 (59.1)
Atteinte endocrinienne	18 (31)
Purpura	5 (8.9)
Phénomène de Raynaud	14 (24.6)
Vascularite	3 (5.4)

Les maladies auto immunes

spécifiques d'organes associées

Thyroïdite auto immune	6 (9.7)
Maladie cœliaque	1 (1.6)
Cholangite biliaire primitive	3 (4.8)
Diabète type I	4 (6.5)
Purpura thrombopénique idiopathique	1 (1.6)
Sclérose en plaques	2 (3.2)

Les caractéristiques immunologiques

Hypergammaglobulinémie	23/57 (40.4)
Anticorps anti-nucléaires	27/48 (56.3)
Anti-SSA/Ro	31/47 (66)
Anti-SSB/La	13/44 (29.5)
Facteur rhumatoïde	14/25 (56)
Autre auto-anticorps	8/44 (20)
Hypocomplémentémie C4	5/18 (27.8)
Cryoglobulines	2/10 (20)

Les caractéristiques histopathologiques

BGSM* négative	4 (7.55)
BGSM* positive	
Stade III**	21 (39.6)
Stade IV**	19 (35.9)

* : biopsie des glandes salivaires mineures

**Stade III et IV de la classification de Chisholm et Mason

Méthodes

Extraction d'ADN

L'extraction d'ADN a été faite par la méthode de « Salting out » à partir de 4 à 8 ml de sang total prélevé sur des tubes avec l'anticoagulant EDTA. La concentration des ADNs a été mesurée à l'aide d'un Spectrophotomètre MaestroNano micro-volume. Les ADNs ont été ensuite dilués pour atteindre une concentration de 100 ng/μl et conservés à -80°C.

Etude de polymorphisme d'IRF5

L'étude du SNP rs2004640 G/T a été faite par la technique Taqman sur Applied Biosystems 7500 Real time PCR. Les séquences d'amorces et de sondes utilisées figurent dans le tableau ci-dessous ([Tableau 3](#)). Un seul tube à ADN contenant 20μl de mélange réactionnel sert à étudier le polymorphisme en question pour chaque patient ou témoin. Dans ce mélange, 1 μl de chaque amorce et 0.5 μl de chacune des sondes ont été utilisés. Le programme PCR ayant servi à l'amplification est le suivant : 1 cycle : 2 min 50° C, 1 cycle : 10 min 95° C (dénaturation), 40 cycles : 15 sec 95° C (dénaturation) et 1 min 60° C (hybridation//extension).

Tableau 3 : les séquences des amorces et des sondes utilisées dans l'étude du SNP rs2004640 G/T d'IRF5

Séquences des amorces et sondes
Amorces
Forward 5'CAG-CTG-CGC-CTG-GAA-AG 3'
Reverse 5' GGG-AGG-CGC-TTT-GGA-AGT 3'
Sondes
5'TGT-AGG-CAC-CCC-CCC-G 3' marqué par VIC
5'TGT-AGGCAC-CCA-CCC-G 3' marqué par FAM

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 26. Les fréquences alléliques et génotypiques de polymorphisme d'IRF5 rs2004640 G/T ont été comparées entre les patients et les témoins à l'aide d'un test chi-deux (χ^2). L'évaluation classique du χ^2 est possible lorsque les effectifs sont supérieurs à 5. Dans le cas contraire, le χ^2 a été corrigé, soit avec la correction de Yates (effectif inférieur à 5) soit avec la correction de Fisher (effectif inférieur à 3). L'Odds Ratio (OR) est noté en adoptant un intervalle de confiance (IC) à 95%. Une valeur p bilatérale < 0.05 a été considéré comme statistiquement significative.

Résultats

La distribution allélique et génotypique de polymorphisme d'IRF5 chez les malades et les témoins

Le génotype TT est présent chez 32.1% des patients contre 21.4% des témoins. Tandis que le génotype TG est plus fréquent chez les témoins (69.6%) que chez les patients (62.1%) (Figure 1). L'allèle T est plus fréquent chez les patients (62.1%) que chez les témoins (56.3%) (Figure 2). Ni l'allèle T ni les génotypes TG ou TT porteurs de l'allèle T sont statistiquement significatifs ($p \leq 0.5$, $p = 0.39$, $p = 0.24$ respectivement) entre les patients et les témoins.

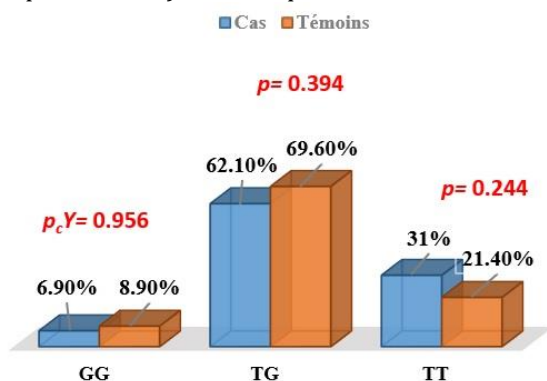


Figure 1 : représentation graphique de la distribution génotypique du SNP d'IRF5 rs2004640 G/T chez les patients et les témoins

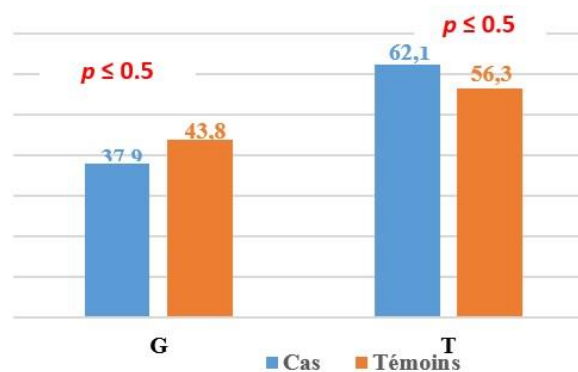


Figure 2 : représentation graphique de la distribution allélique du SNP d'IRF5 G/T rs2004640 chez les patients et les témoins

L'association entre le polymorphisme de l'IRF5 et les caractéristiques cliniques, immunologiques, histopathologiques du SS

Malgré l'absence d'une association entre le SNP d'IRF5 rs2004640 et la susceptibilité du SS, sa corrélation avec les manifestations cliniques a été notée. Le génotype TT et l'allèle T sont statistiquement significatifs avec l'atteinte rénale chez les patients SS ($p = 0.02$, $p \leq 0.05$ respectivement). Le risque est estimé par $OR = 6.17$, $IC_{95\%} 1.33-28.5$ et $OR = 3.6$, $IC_{95\%} 1-13.25$ respectivement (Tableau 4).

Il n'y a aucune différence de la présence du SNP d'IRF5 rs2004640 entre le SS isolé et associé à autres MAISOs. Aucune association avec les critères immunologiques et le SNP en question n'a été retrouvée. Le SNP d'IRF5 rs2004640 n'est pas associé à l'infiltration lymphocytaire chez les patients SS ni à son importance (Tableau 4).

Discussion

La distribution allélique et génotypique de polymorphisme d'IRF5 chez les patients et les témoins

On n'a pas trouvé une association de l'allèle T de polymorphisme rs2004640 d'IRF5 ($p \leq 0.5$) et de ses génotypes (TG $p = 0.39$, TT $p = 0.24$) avec la susceptibilité de la maladie.

Miceli-Richard et al ont trouvé un résultat différent de le nôtre. Ils ont analysé le SNP d'IRF5 rs2004640 dans une cohorte de 212 patients SS et de 162 donneurs de sang sains, tous d'origine caucasienne. Ils ont rapporté le génotype GT ou TT (porteurs d'allèles T) chez 87 % des patients SS contre 77 % des témoins avec une différence significative ($p = 0.01$, $OR = 1.93$, IC à 95 % 1.15 – 3.42). L'allèle T d'IRF5 rs2004640 a été trouvé sur 59 % des chromosomes des patients SS contre 52 % des chromosomes des témoins ($p = 0.04$, $OR = 1.36$, IC à 95 % 1.01 – 1.83) [19]. On peut expliquer cette discordance par la petite taille de

notre population et par l'hétérogénéité génétique et ethnique.

L'association entre le polymorphisme de l'IRF5 et les caractéristiques cliniques, immunologiques, histopathologiques du SS

Nous n'avons pas trouvé une association entre les génotypes TG ou TT et le groupe SS séronégatif ($p=0.077$, $p=0.165$ respectivement) ou celui séropositif pour les anti-SSA et les anti-SSB ensemble ($p=1$, $p=0.37$ respectivement). De même, l'association de l'allèle T d'IRF5 rs2004640 avec le statut d'auto-anticorps a été testée par Miceli-Richard et al. Ils ont rapporté que les fréquences des génotypes IRF5 rs2004640 GT ou TT variaient de 84 % à 89 % dans les 3 sous-groupes de patients SS (ceux sans auto-anticorps, ceux avec anti-SSA uniquement et ceux avec anti-SSA et anti-SSB), mais la différence entre les groupes n'était pas significative ($p=0.77$) [19].

Nous avons rapporté une association de l'allèle T et le génotype TT avec l'atteinte rénale chez les patients SS ($p \leq 0.05$, $p=0.01$ respectivement). Le risque est estimé par OR= 3.6, IC95% 1-13.25 et OR= 6.17, IC95% 1.33-28.5 respectivement. Il n'y a aucune étude qui a corrélié le polymorphisme d'IRF5 rs2004640 avec les manifestations cliniques dans le SS.

L'IRF5 est un gène impliqué dans la sécrétion d'IFN de type I après stimulation de l'immunité innée et dans la transduction du signal d'IFN de type I. Il est également impliqué dans d'autres voies de signalisation, notamment la commutation de classe vers IgG, la polarisation des macrophages et l'apoptose [20].

Une étude chinoise a confirmé que le SNP rs2004640 G/T d'IRF5 est étroitement lié à la survenue de néphrite lupique et, en comparant avec l'allèle G, l'allèle T présente un risque 30 % plus élevé [21]. De même, une étude sur une population pédiatrique égyptienne lupique a montré que la présence de l'allèle T du polymorphisme rs2004640 G/T d'IRF5 augmentait le risque de la néphrite [20]. Le lupus partage plusieurs caractéristiques cliniques, sérologiques et pathogéniques avec le SS y compris la signature d'IFN type I. Probablement que le mécanisme d'implication du présent SNP dans l'atteinte rénale dans le lupus est le même que celui de SS.

La forme la plus fréquente de la néphropathie dans le SS est la néphrite tubulo-interstitielle (TIN), dans laquelle l'infiltration du rein par les plasmocytes est une caractéristique clé. L'activation polyclonale des lymphocytes B est une autre caractéristique du SS et peut entraîner une glomérulonéphrite membranoproliférative (MPGN) ; la deuxième manifestation rénale la plus fréquente du SS.

De point de vue physiopathogénèse, les facteurs génétiques et environnementaux initient la production d'IFN de type I et de type II, ainsi que l'activation des lymphocytes T conduisant à l'activation continue des lymphocytes B et à la synthèse d'auto-anticorps. Des complexes immuns sont piégés dans les glomérules où ils peuvent former des dépôts et des précipités et déclencher la prolifération mésangiale et la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire (correspondant à une glomérulonéphrite membranoproliférative). Des auto-anticorps à divers transporteurs rénaux spécifiques dans les canaux collecteurs distaux sont piégés dans le rein où ils pourraient déclencher des troubles électrolytiques et une acidose tubulaire rénale distale. De plus, les lymphocytes T activés, les lymphocytes B et les plasmocytes atteignent l'interstitium du rein, entraînant le développement d'une glomérulonéphrite tubulo-interstitielle. Ces deux derniers événements peuvent être renforcés par l'expression locale d'auto-antigènes dans les tubules. L'inflammation rénale locale contribue aux lésions tubulaires, y compris la tubulite, et déclenche la fibrose interstitielle rénale et l'atrophie tubulaire contribuant à l'insuffisance rénale chronique [22].

L'IRF5 fait partie des facteurs génétiques prédisposant à une signature d'IFN de type I. L'IFN type I peut favoriser l'activation des lymphocytes B principalement via l'induction du BAFF. Cette activation favorise la production d'auto-anticorps qui peuvent former des complexes immuns avec les auto-antigènes et déposer au niveau rénal conduisant à des dommages rénaux. Le rôle de certaines cibles d'autoanticorps (tel l'anhydrase carbonique II) dans l'atteinte rénale dans le SS a été discuté [23] [24]. En plus, son rôle dans l'apoptose peut être impliqué dans l'exposition des auto-antigènes. Ces derniers présentent les cibles des lymphocytes T, B et les auto-anticorps qui infiltrent le rein et médient le processus inflammatoire.

Cette étude n'était pas exempte des limites. La petite taille de la population des patients et des témoins représente le facteur limitant majeur. Elle peut être en cause de certains résultats non significatifs obtenus. Surtout que quelques associations étaient proches de la signification. Une autre limite, cette étude nécessite d'être complétée par une étude fonctionnelle. Il aurait été préférable d'étudier l'influence du SNP sur l'expression de ces facteurs de transcription et également sur l'expression des gènes inductibles par l'interféron « la signature d'IFN » au niveau sanguin et dans les glandes salivaires des patients. Encore, cette étude nécessite d'être complétée par l'étude d'association du SNP avec la présence des autres auto-anticorps retrouvés dans le SS, surtout ceux rapportés impliqués dans l'atteinte rénale tels les anti-anhydrase carbonique II.

Conclusion et perspectives

Dès que la signature d'IFN type I a été considérée comme voie de pathogénèse dans le SS, à l'image de lupus, les études génétiques se sont focalisées sur les gènes impliqués dans cette voie y compris le STAT4 et l'IRF5. L'IRF5 est considéré comme facteur de transcription classique dans la signalisation d'IFN type I.

Plusieurs études dans la littérature ont rapportés le rôle de polymorphisme de ce gène dans la susceptibilité de développer un SS dans différentes populations. Dans cette étude, on a testé cette association chez les patients SS de l'ouest algérien.

Cette étude n'a pas apporté d'association entre le SNP rs2004640 G/T d'IRF5 et le risque de la survenue d'un SS. Par contre, une association avec l'une des caractéristiques de la maladie a été notée (l'IRF5 avec l'atteinte rénale). L'association de ce SNP avec l'un des facteurs prédictifs de l'activité de la maladie ; l'atteinte rénale, permet de le considérer comme marqueur génétique potentiel de la progression de la maladie.

Ces résultats doivent être considérés comme préliminaires et une étude de réplication semble être fortement recommandée. Il est intéressant de lancer la présente étude sur une population plus large afin de confirmer l'association trouvée et de mettre en évidence d'autres associations qui n'ont pas été probablement mises en évidence en raison de la faible puissance statistique.

En terme de perspectives, il serait intéressant de compléter l'étude génétique avec celle épigénétique pour comprendre les mécanismes impliqués dans la signature d'IFN type I et de mieux comprendre l'interaction entre la génétique et l'environnement et son impact sur la survenue et la progression de la maladie.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Remerciements

Un remerciement spécial au directeur et aux techniciennes chargées de l'unité de biologie moléculaire de l'institut Pasteur d'Oran.

Références bibliographiques

1. H. Li, J. A. Ice, C. J. Lessard, et K. L. Sivils, « Interferons in Sjögren's syndrome: genes, mechanisms, and effects », *Frontiers in Immunology*, vol. 4, p. 1-8, 2013, doi: 10.3389/fimmu.2013.00290.
2. P. Brito-Zerón et al. « Sjögren syndrome », *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 2, p. 1-20, 2016, doi: 10.1038/nrdp.2016.47.
3. G. Nocturne et X. Mariette, « Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome », *Nature reviews rheumatology*, vol. 9, no 9, p. 544-556, 2013, doi: 10.1038/nrrheum.2013.110.
4. M. Garcia-Carrasco et al. « Vitamin D and Sjögren syndrome », *Autoimmunity Reviews*, vol. 16, no 6, p. 587-593, 2017, doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.004.
5. C. Tsigalou, E. Stavropoulou, et E. Bezirtzoglou, « Current insights in microbiome shifts in Sjögren's syndrome and possible therapeutic interventions », *Frontiers in Immunology*, vol. 9, no 1106, p. 1-7, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01106.
6. Y. T. Konttinen et al. « Sex steroids in Sjögren's syndrome », *Journal of Autoimmunity*, vol. 39, p. 49-56, 2012, doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.004.
7. L. J. Jara, G. Medina, M. A. Saavedra, O. Vera-Lastra, et C. Navarro, « Prolactin and autoimmunity », *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, vol. 40, no 1, p. 50-59, 2011, doi: 10.1007/s12016-009-8185-3.
8. R. Huang et al. « The amino acid variation within the binding pocket 7 and 9 of HLA-DRB1 molecules are associated with primary Sjögren's syndrome », *Journal of Autoimmunity*, vol. 57, p. 53-59, 2015, doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.006.
9. P. D. Burbelo, K. Ambatipudi, et I. Alevizos, « Autoimmunity Reviews Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? », *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, no 7, p. 756-761, 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.002.
10. A. Nezos et C. P. Mavragani, « Contribution of Genetic Factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome Related Lymphomagenesis », *Journal of Immunology Research*, p. 12, 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/754825>.
11. L. Mari, J. Anaya et J. Castiblanco, « How strong is the evidence? Genetic basis of Sjögren's syndrome », *Clinical & Developmental Immunology*, vol. 13, no 78, p. 209-222, 2006, doi: 10.1080/17402520600876911.
12. J. Imgenberg-Kreuz, « Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome », *Rheumatology Review*, p. 14, 2019, doi: 10.1093/rheumatology/key330.
13. C. L. Dantec et al. « Epigenetic mechanisms in Sjögren's syndrome », *European Medical Journal*, p. 1-8, 2017.
14. G. Nocturne et X. Mariette, « B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome », *Nature reviews Rheumatology*, vol. 14, no 3, p. 133-145, 2018, doi: 10.1038/nrrheum.2018.1.
15. C. Chang et Q. Lu, « Epigenetics in Allergy and Autoimmunity », *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 1253, 2006.

16. H. Z. Low et T. Witte, « Aspects of innate immunity in Sjögren's syndrome », *Arthritis Research and Therapy*, vol. 13, no 3, p. 1-7, 2011, doi: 10.1186/ar3318.
17. G. Ryzhakov, H. L. Eames, et I. A. Udalova, « Activation and Function of Interferon Regulatory Factor 5 », *Journal of Interferon & Cytokine Research*, vol. 35, no 2, p. 1-8, 2014, doi: 10.1089/jir.2014.0023.
18. H. Almuttaqi et I. A. Udalova, « Advances and challenges in targeting IRF5, A key regulator of inflammation », *FEBS journal*, vol. 286, p. 1624-1637, 2019, doi: 10.1111/febs.14654.
19. C. Miceli-richard et al. « Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome », *Arthritis and Rheumatism*, vol. 56, no 12, p. 3989-3994, 2007.
20. A. Hammad, Y. M. Mossad, N. Nasef, et R. Eid, « Interferon regulatory factor 5 gene polymorphism in Egyptian children with systemic lupus erythematosus », *Lupus*, vol. 26, no 8, p. 871-880, 2017, doi : 10.1177/0961203316686845.
21. L. Qin, J. Lv, X. Zhou, P. Hou, H. Yang, et H. Zhang, « Association of IRF5 gene polymorphisms and lupus nephritis in a Chinese population. », *Nephrology (Carlton, Vic.)*, vol. 15, no 7, p. 710-713, 2010, doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01327.x.
22. H. François et X. Mariette, « Renal involvement in primary Sjögren syndrome », *Nature Reviews Nephrology*, vol. 12, no 2, p. 82-93, 2016, doi: 10.1038/nrneph.2015.174.
23. M. Pertovaara, F. Bootorabi, M. Kuuslahti, A. Pasternack, et S. Parkkila, « Novel carbonic anhydrase autoantibodies and renal manifestations in patients with primary Sjogren's syndrome », *Rheumatology*, vol. 8, no 50, p. 1453-1457, 2011, doi: 10.1093/rheumatology/ker118.
24. A. Alver, A. Menteşe, Ü. Menteşe, A. Sümer, F. Uçar, et D. Us Altay, « Anti-Carbonic Anhydrase II Antibodies in End-Stage Renal Disease Patients », *Medical Principles and Practice*, vol. 4, no 23, p. 331-335, 2014, doi: 10.1159/000362667.

Tableau 5: la distribution génotypique et allélique le SNP d'IRF5 rs2004640 G/T selon les caractéristiques cliniques, immunologiques et histopathologiques des patients SS

IRF5 rs2004640	Distribution génotypique		Distribution Allélique	La valeur p Si significatif OR (IC95%)		
Manifestations cliniques	TG (n=36)	TT (n=18)	T (n=72)	p _a	p _b	p _c
Sécheresse buccale	63.3	28.6	60.2	$p_{cF}=1$	$p_{cF}=0.68$	$p \leq 0.9$
Sécheresse oculaire	65.3	28.6	61.2	$p_{cF}=0.45$	$p_{cF}=0.68$	$p \leq 0.9$
Sécheresse urogénitale	68.8	31.3	65.6	$p=0.66$	$p=0.78$	$p \leq 0.5$
Sécheresse cutanée	44.4	44.4	66.7	$p=0.03$	$p=0.07$	$p \leq 0.5$
Parotidomégalie	75	27.5	45.8	$p_{cY}=0.59$	$p_{cY}=0.16$	$p \leq 0.1$
Atteinte articulaire	66.7	26.2	59.5	$p=0.52$	$p_{cY}=0.73$	$p \leq 0.9$
Atteinte musculaire	64.7	17.6	50	$p=0.97$	$p_{cY}=0.38$	$p \leq 0.2$
Atteinte rénale	33.3	66.7	83.3	$p_{cY}=0.12$	$p_{cF}=0.02$ 6.17 (1.3-28.5)	$p \leq 0.05$ 3.6 (1-13.6)
Atteinte pulmonaire	50	40	65	$p_{cY}=0.5$	$p_{cF}=0.49$	$p \leq 0.9$
Atteinte hématologique	57.7	34.6	63.5	$p=0.33$	$p=0.63$	$p=1$
Atteinte endocrinienne	72.7	22.2	58.3	$p=0.29$	$p=0.33$	$p \leq 0.9$
Atteinte cutanée (purpura)	80	20	60	$p_{cF}=0.65$	$p_{cF}=1$	$p=1$
Phénomène de Raynaud	57.1	35.7	64.3	$p=0.59$	$p_{cY}=0.83$	$p \leq 0.9$
Neuropathies périphériques	50	41.7	66.7	$p_{cY}=0.41$	$p_{cY}=0.44$	$p \leq 0.5$
Vascularite	66.7	33.3	66.7	$p_{cF}=1$	$p_{cF}=1$	$p \leq 0.9$
Bilan immunologique	TG	TT	T	p _a	p _b	p _c
Hypergammaglobulinémie	52.2	34.8	60.7	$p=0.24$	$p=0.67$	$p \leq 0.9$
SS séropositif/ séronégatif	59.5	29.7	79.7	$p_{cF}=0.08$	$p_{cF}=0.17$	$p \leq 0.1$
ANA	55.6	33.3	62.5	$p=0.26$	$p=0.47$	$p \leq 0.9$
Anti-SSA/Ro seul	61.3	29	59.7	$p=0.61$	$p_{cY}=1$	$p \leq 0.9$
Anti-SSA/Ro + Anti-SSB/La	61.5	15.4	42.8	$p=0.69$	$p_{cF}=0.45$	$p \leq 0.1$
Facteur rhumatoïde	42.9	35.7	57.1	$p_{cY}=0.12$	$p_{cY}=0.6$	$p \leq 0.9$
Hypocomplémentémie C ₄	80	0	40	$p_{cF}=1$	$p_{cF}=1$	$p \leq 0.5$
Histopathologie	TG	TT	T	p _a	p _b	p _c
BGMS positif/négatif	65.2	30.4	82.6	$p_{cF}=0.61$	$p_{cF}=0.58$	$p \leq 0.9$
BGMS stade III	57.1	38.1	66.7	$p=0.58$	$p=0.59$	$p \leq 0.9$
BGMS stade IV	68.4	26.3	60.5	$p=0.4$	$p=0.34$	$p \leq 0.5$

p_a : la valeur p de TG vs TT+GG, p_b : la valeur p de TT vs TG+GG, p_c : la valeur p de l'allèle T vs l'allèle G, p_{cY} : la valeur p corrigé par la correction de Yates p_{cF} : la valeur p corrigé par le test de Fischer, OR : Odds Ratio, IC95% : Intervalle de Confiance 95%