PLAN

ABREVIATIONS

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : THEORIQUE 3

LE CONCEPT DES SPONDYLARTHROPATHIES 4

I- DEFINITION 5

II- EPIDEMIOLOGIE DES SPONDYLARTHROPATHIES 7

1) Epidémiologie de la spondylarthrite ankylosante 7

2) Epidémiologie du rhumatisme psoriasique 8

3) Epidémiologie des arthrites réactionnelles 8

4) Epidémiologie du syndrome SAPHO 9

III- ANATOMIE PATHOLOGIQUE 9

IV- PHYSIOPATHOLOGIE 11

1) Rôle des facteurs de l'environnement 12

2) Mécanisme auto-immun probable 13

3) Rôle des facteurs génétiques 14

3-1. Rappel du système HLA 14
3-2. Rôle de la molécule HLAB27 18

ETUDE CILNIQUE 21

I- INTRODUCTION 22

II- TYPE DE DESCRIPTION : la SPA 22

1) Définition 22

2) Différents syndromes 23

2-1. Syndrome pelvien 23
2-2. Syndrome rachidien 25
2-3. Syndrome articulaire périphérique 27
2-4. Syndrome enthésique 28

2-5. Syndrome extra-articulaire 29

III- CRITERES DE DIAGNOSTIC 29

IV- ETIOLOGIES 31

1) Le rhumatisme psoriasique 31

1-1. Formes cliniques du rhumatisme psoriasique 32
1-2. Critères de classification du rhumatisme psoriasique 32

2) Le syndrome SAPHO 35

2-1. Manifestations osteo-articulaires 35
2-2. Manifetations cutannees 36

3) Les arthrites réactionnelles 36

3-1. Manifestations cliniques 36
3-2. Biologie 37
3-3. Bactériologie 37

4) Les spondylarthropathies des entérocolopathies 38

4-1. Les atteintes axiales 38
4-2. Les atteintes périphériques 39

V- TRAITEMENT 39

1) Le traitement symptomatique 39

1.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens 39
1.2. La corticothérapie 39

2) Le traitement de fond 40

3) La rééducation fonctionnelle 41

4) Le traitement chirurgical 41

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE 42

MATERIELS ET METHODES 43

1) But de l'étude 44

2) Recrutement des patients atteints de SPA..... 44

2-1. Lieu de recrutement: 44
2-2. Méthode de recrutement : 45

3) Déroulement de l'étude 45

4) Méthode statistique..... 45

5) Typage HLA B27..... 46

RESULTATS..... 48

1) Caractéristiques générales des patients 49

2-1. Mode de début..... 50
2-2. Manifestations extra-articulaires 50
2-3. Manifestations périphériques de la SPA..... 51

3) Examens complémentaires effectues par les patients..... 52

3-1. Radiographies standards..... 52
3-2. Vitesse de sédimentation (vs)..... 53
3-3. Recherche du gène HLA B27 54

4) Traitements reçus par les malades..... 56

DISCUSSION..... 57

CONCLUSION..... 65

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti-TNFα : Tumor necrosis factor alpha

AR : Arthrites réactionnelles

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

ESSG **:** European Spondylarthropathy Study Group

EULAR **:** European League Against Rheumatism

HLA **:** Human leukocyte antigen

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

PCR : Polymerase Chain Reaction

RP : Rhumatisme psoriasique

SAPHO : Synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite

Sp **:** Spondylarthropathies

SPA : Spondylarthrite ankylosante

TCR : T Cell receptor

TDM : Tomodensitométrie

INTRODUCTION

Les spondylarthropathies (Sp) sont des rhumatismes inflammatoires chroniques ayant des caractéristiques communes, parmi lesquelles figure une prédisposition génétique forte et partagée par les différentes entités du groupe. On distingue parmi les gènes qui en sont responsables, ceux liés au complexe majeur d'histocompatibilité, dominés par le HLA-B27 (Human leukocyte antigen).

Son rôle direct est actuellement démontré, et sa présence figure parmi les critères de diagnostic et de classification des Sp comme les critères d'Amor et de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) [1,2].

Le diagnostic précoce des rhumatismes inflammatoires chroniques a un intérêt pronostique et thérapeutique. Pour les Sp, les critères du diagnostic précoce en cours d'élaboration par l'EULAR (European League Against Rheumatism), donnent une place très importante au marqueur génétique HLA B27.

Il est donc nécessaire d'établir la prévalence du gène HLAB27 dans la population marocaine et chez le patient atteint de Sp, afin de pouvoir appliquer les critères au patient marocain.

Rapport-Gratuit.com

PREMIERE PARTIE:

ETUDE THEORIQUE

LE CONCEPT

DES SPONDYLARTHROPATHIES

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

I. Définition

En 1976, Moll & Wright [3] ont réussi, dans un effort de classification, à regrouper sous le vocable de Sp, des rhumatismes inflammatoires considérés jusque là, comme des entités différentes, en remarquant les points communs de ces maladies. Depuis cette date, cette présentation a largement été confirmée par le progrès des connaissances scientifiques.

Le concept de Sp se définit comme un ensemble de rhumatismes, touchant indifféremment et éventuellement simultanément le rachis et les articulations périphériques, et regroupant (Fig. 1) [4] :

- La spondylarthrite ankylosante (SPA)
- Le rhumatisme psoriasique (RP)
- Les arthrites réactionnelles (AR)
- Les rhumatismes associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
- Le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite).

Et quelques autres entités plus rares et aux limites du concept.

Ces entités ont en commun :

- Des facteurs génétiques de susceptibilité.
- Une cible anatomique particulière constituée par l'enthèse.
- Des caractéristiques cliniques.
- Des caractéristiques radiologiques.

Le concept de Sp est né de l'observation de familles multiples regroupant plusieurs individus atteints de pathologies rhumatismales à première vue distinctes, mais comportant des points en commun [5].

La description d'une forte association de l'antigène HLA B27 a chacun de ces rhumatismes a contribué a valider ce regroupement nosologique, en identifiant une prédisposition génétique commune [6].

Ce regroupement a conduit a l'élaboration de critères de classification internationalement reconnus : les critères d'Amor et les critères de l'ESSG.

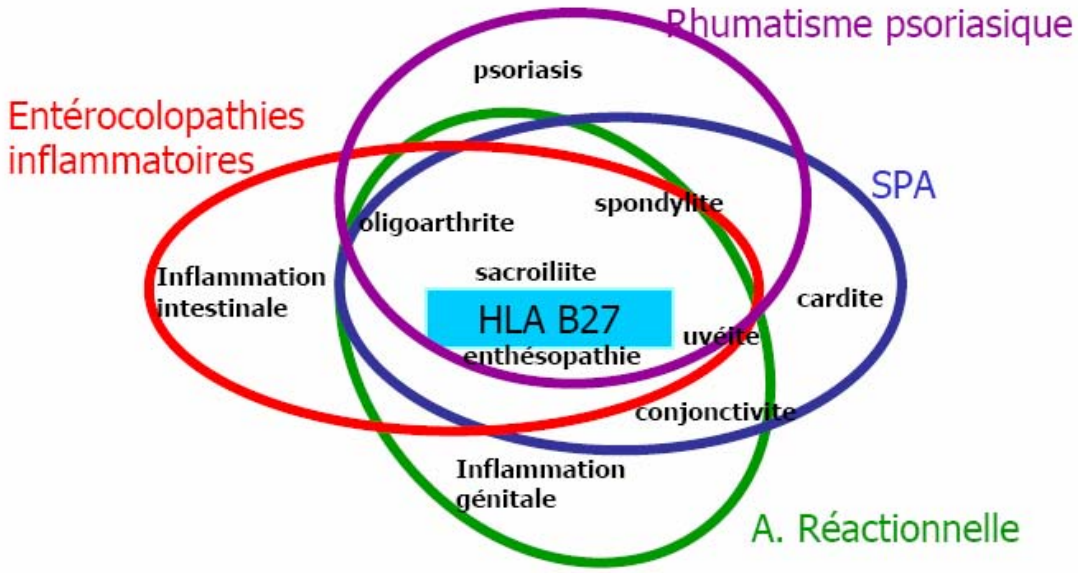


Figure1: Schématisation en nébuleuse du concept des spondylarthropathies [4]

II. Epidémiologie des spondylarthropathies

La prévalence des Sp a été peu étudiée dans le monde, et moins encore en Afrique. Le regroupement des différentes maladies qui s'articulent autour de ce concept, ainsi que la description de critères de classification communs, doivent maintenant permettre la réalisation de travaux épidémiologiques que le morcellement rendait impossible.

Il semble exister un gradient Nord-sud, avec une prévalence des Sp supérieure à 1,5 % par exemple chez les esquimaux Inupiats de sexe masculin, ce qui va de pair avec la forte prévalence de l'HLA B27 dans ces populations (jusqu'à 40 % chez les Yupik) [7,8].

1) Epidémiologie de la spondylarthrite ankylosante

La SPA suit en fréquence la polyarthrite rhumatoïde dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. Sa prévalence est de 0,1-1,4 % en Europe occidentale [9, 10, 11].
En Afrique noire, la prévalence de la SPA semble très faible, et les observations de Sp étaient exceptionnellement rapportées avant l'éclosion de l'infection par le VIH. En deux ans, l'examen systématique de tous les patients hospitalisés pour un rhumatisme inflammatoire dans le centre hospitalier de la capitale du Rwanda (Kigali) n'a retenu aucun cas de SPA. Cette apparente rareté semble être due à la faible prévalence de l'allèle HLA B27 chez les africains [12]. Des arthrites réactionnelles sont néanmoins observées, surtout dans un contexte vénérien, chez des patients infectés par le VIH et sans association avec HLA B27 [12, 13].

En Asie, peu de travaux sont disponibles, mais Wigley et coll [14] ont observé que la prévalence de la spondylarthrite ankylosante est de l'ordre de 0,26 % en Chine, au nord comme au sud. Ces chiffres semblent proches de ceux observés dans les populations caucasiennes, et la prévalence de l'allèle HLA B27 dans la population chinoise est aussi proche de celle observée dans les populations caucasiennes.

2) Epidémiologie du rhumatisme psoriasique

La prévalence exacte du RP est méconnue en raison de l'absence de critères diagnostiques consensuels, et du faible nombre d'études. Une étude suédoise, rappelant la prévalence du psoriasis cutané, évaluée à 2–3 % de la population générale, a montré la présence d'arthrites chez 30 % des patients psoriasiques, estimant ainsi de façon grossière la prévalence du RP à environ 1 % de la population [15] .

Une étude française visant à estimer la prévalence des Sp par une enquête téléphonique auprès de 9395 personnes, a abouti à un taux standardisé de prévalence pour les Sp de 0,30 % (0,17–0,46), similaire chez les femmes (0,29) et les hommes (0,31), et identique à celui de la polyarthrite rhumatoïde (0,31 %) [16]. Le taux standardisé de prévalence du RP était, dans cette étude, de 0,19 % (0,08–0,35), probablement sous-estimé en raison de la méthode employée.

3) Epidémiologie des arthrites réactionnelles

Les AR sont ubiquitaires, et touchent autant les hommes que les femmes. Si l'incidence globale dans la population n'est que de 10 à 40 pour mille, une arthrite réactionnelle se développe chez 1 à 4 % des patients présentant une infection des muqueuses. Ce chiffre augmente même jusqu'à 25 % chez les porteurs de l'antigène HLA-B27. Inversement, 50 à 80 % des patients développant une arthrite réactionnelle sont HLA-B27 positifs [17].

4) Epidémiologie du syndrome SAPHO

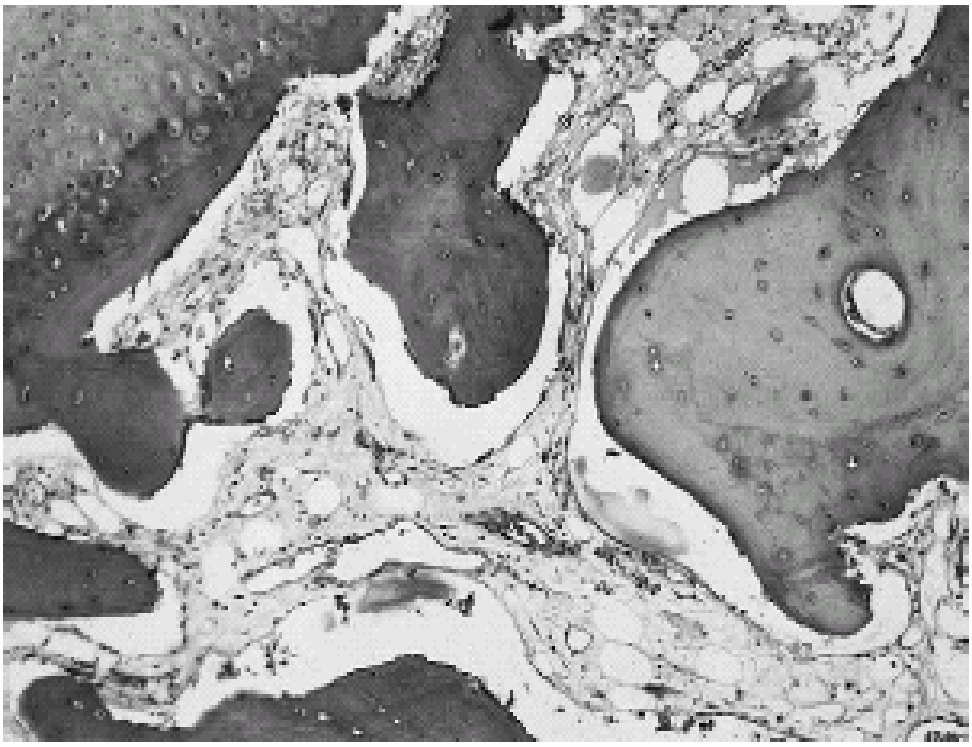
La fréquence d'atteinte de la population du syndrome SAPHO est difficile à évaluer, vu la rareté de l'affection, et l'absence du recensement précis et global des cas avérés.

III. Anatomie pathologique

Peu de travaux sont disponibles concernant le domaine anatomopathologique de l'atteinte des enthèses dans la SPA. Les études concernent surtout l'atteinte de l'enthèse périphérique.

Nous avons retrouvé une étude des lésions des formes précoces de la maladie, ne portant que sur quelques cas [18]. Les travaux de John Ball ont apporté les principales informations actuellement disponibles sur le sujet [19].

La première constatation issue de ces travaux est qu'un foyer d'enthésite dans la spondylarthrite ankylosante est en fait un ensemble de microfoyers, à des stades inflammatoires différents les uns des autres, et séparés par des zones « saines ». C'est ce qui explique la grande variabilité des lésions d'un endroit à l'autre d'une coupe histologique d'une même enthèse inflammatoire (Fig. 2).



<u>Figure 2 : Enthèse du vaste externe d'un patient atteint de spondylarthrite ankylosante.</u>
On peut observer l'oedème de la moelle osseuse au centre, avec un infiltrat disperse de cellules mononuclées, et une hyperplasie du fibrocartilage. HES (x100). [19]

La deuxième grande constatation est que la lésion inflammatoire initiale semble être un foyer osseux sous « chondral » érosif. Ceci est en accord avec des corrélations radiologiques, qui ont montré que l'érosion, de petite taille habituellement, semble bien être effectivement la lésion initiale de l'enthésite.

Déjà en 1970, John Ball décrivait des anomalies des espaces médullaires immédiatement sous-jacents à la lésion, pouvant être assimilées à des foyers d'ostéomyélite subaiguë ou chronique. Ces foyers étaient en effet oedémateux, pauvres en tissu hématopoïétique et en lymphoplasmocytes, et plus ou moins fibreux.

Enfin, l'évolution de ces lésions érosives se fait vers une « cicatrisation » consistant en l'apposition d'os réactionnel au sein d'un tissu conjonctif fibreux sans précession par la formation de cartilage [20]. Pour certains auteurs, l'ossification se ferait plutôt selon un mode endochondral [21]. Cet os nouveau a tendance à remplir le défect osseux initial, joignant l'os plus profond à la terminaison érodée du ligament, formant ainsi une nouvelle enthèse en relief par rapport à l'enthèse initiale [20]. Au total, chaque foyer inflammatoire au sein d'une enthèse périphérique semble évoluer pour son propre compte en suivant la séquence : érosion, fibrose, ossification [20].

D'autres travaux sont venus par la suite confirmer ces aspects d'enthésite périphérique [22,23]. L'enthèse n'est pas la cible exclusive dans les Sp. La plupart des Sp s'accompagne d'atteintes articulaires périphériques, caractérisées par une synovite. Pour certains auteurs, cette synovite serait secondaire à l'enthésopathie, le processus inflammatoire se propageant de l'enthèse à la synoviale.

IV. Physiopathologie

La physiopathogénie des Sp est encore mal comprise comme en témoigne les nombreuses hypothèses détaillées dans la littérature [24, 25].

Ces hypothèses essayent toutes d'intégrer à des degrés divers l'interaction de :

- Certains organismes bactériens.
- Des facteurs génétiques : HLA B27
- Le système immunitaire
- La muqueuse intestinale.

1) Rôle des facteurs de l'environnement

Le rôle des facteurs de l'environnement dans la pathogénie des Sp est indéniable. Ceci est connu chez l'homme depuis les travaux épidémiologiques ayant montré qu'à la suite d'infections collectives par certains pathogènes (***Salmonelles, Campylobacter***), certaines personnes génétiquement prédisposées développaient des signes articulaires et des enthésites pouvant se chroniciser et aboutir au diagnostic de Sp [26].

Les exemples sont nombreux, nous rapportons celui d'une infection collective à *Salmonelles* lors d'un congrès chez un groupe de médecins suédois. L'infection était responsable de 96 % de cas de diarrhée, et 15 % d'arthrite réactionnelle transitoire [27]. Ceci a été démontré de manière encore plus formelle par le modèle du rat Lewis transgénique pour HLA-B27. En effet pour que les signes articulaires et digestifs apparaissent, il faut que ces animaux ne soient *pas* élevés en cages stériles [28].

De manière intéressante, selon les cages dans lesquelles les rats B27 sont élevés, et pour une même lignée, ces rats font plutôt des diarrhées ou plutôt des arthrites, ce qui suggère que l'environnement bactérien est non seulement nécessaire aux troubles, mais module aussi leur expression [28].

La liste des pathogènes candidats à l'initiation des Sp s'est allongée. L'imputabilité semble établie pour *Samonella enteridis* et *Thyphimurium*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica* et *Pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, et *Ureaplasma urealyticum*.

Toutefois, des tableaux de Sp ont été aussi décrits après infection par ***Shigella sonnei***, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Chlamydia pneumoniæ*, *Chlamydia psitacci*, *Mycobacterium bovis*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidia*, *Entamœba histoloytica*, et même *Tænia saginata* [29].

Rapport-Gratuit.com

Il paraît en effet probable que certaines cellules présentatrices de la sous-muqueuse intestinale ne puissent contrôler totalement l'infection dans leur cytoplasme (cellules dendritiques et/ou macrophages chargés d'antigènes bactériens et/ou contenant des formes « dormantes » de germes). Bien qu'encore non démontré, il est très plausible que ces cellules acquièrent ensuite la capacité de migrer, des muqueuses vers les articulations et les enthèses, comme fortement suggéré par la présence d'ADN bactérien dans les articulations (ces germes ayant une faible capacité de survie en milieu extracellulaire) [28].

Dans cette hypothèse, l'atteinte élective des enthèses (voire de l'œil) dans les Sp pourrait soit résulter d'une affinité particulière pour ces sites de macrophages et cellules dendritiques infectées [28], soit d'une « ambiance cytokinique » locale à proximité des enthèses et dans la chambre antérieure de l'œil. En effet celle-ci pourrait faciliter la réactivation de formes « dormantes » de bactéries au sein de cellules dendritiques ou macrophages ayant migré jusqu'en ces sites [30].

2) Mécanisme auto-immun probable

La deuxième grande hypothèse développée dans ces dernières années, fait appel essentiellement à un mécanisme auto-immun [31]. Les auteurs pointent tout particulièrement le fait que de nombreux arguments sont en faveur d'un rôle primordial de l'os lui-même dans les symptômes et les lésions des Sp [32]. Les anomalies osseuses, radiologiques et scintigraphiques des Sp sont connues depuis longtemps [33].

Des travaux histologiques, ont bien mis en évidence cette ostéite œdémateuse et inflammatoire, ou ostéomyélite, siégeant immédiatement sous l'enthèse ou sous le cartilage des sacro-iliaques [34].

3) Rôle des facteurs génétiques

3-1. Rappel du système HLA

On appelle système HLA le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de l'homme. Ce terme désigne un ensemble de gènes étroitement liés sur un même chromosome, identifié initialement par ses effets majeurs dans le rejet des greffes (histocompatibilité). Ces gènes codent pour un panel de glycoprotéines qui jouent un rôle de « présentoirs » permettant la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T. Elles participent ainsi à la discrimination entre le « soi » et le « non soi » et à la régulation de la réponse immunitaire

- **Structure**

Le système HLA est situé chez l'homme sur le bras court du chromosome 6. Il est divisé en trois régions (Fig. 3) :

- La région de **classe I** télomérique (gènes classiques HLA-A,B,C et gènes non classiques tels que HLA-E, F, G, MICA et MICB) .

- La région de **classe II** centromérique (HLADR, DQ et DP)

- La région de **classe III** qui comporte des gènes non apparentés au CMH, comme des gènes du complément (C2, Bf, C4A et C4B)…

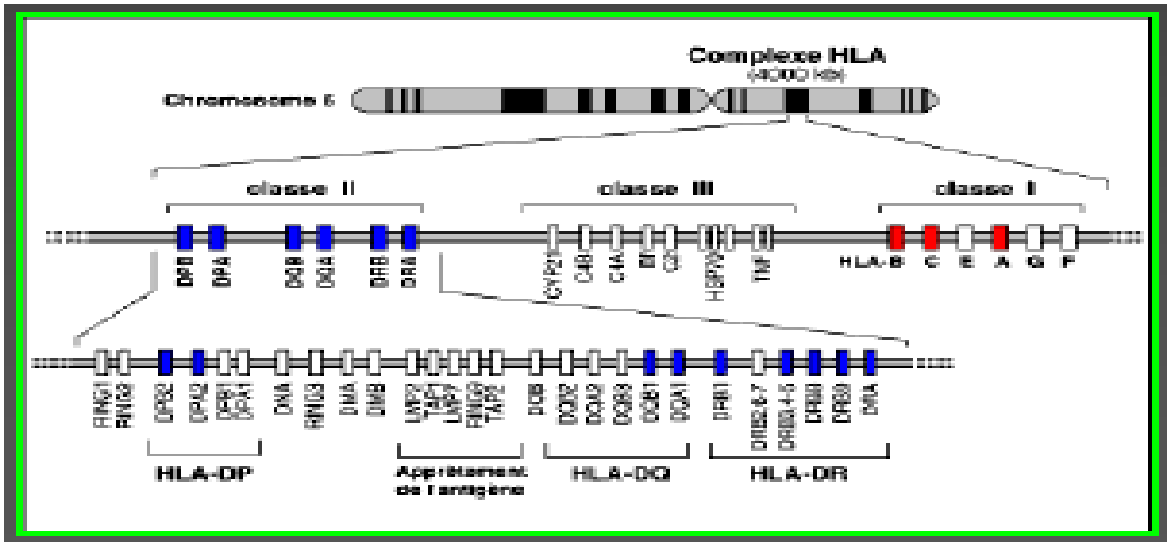


Figure 3 : Organisation génomique de la région HLA, seuls les principaux gènes sont indiqués [35].

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Les molécules HLA de classe I sont distribuées sur l'ensemble des cellules nucléées et sur les plaquettes d'un individu et sont organisées en hétérodimères (une chaîne lourde α a trois domaines α1, α2 et α3 et une chaîne de β2-microglobuline) (Fig. 4).

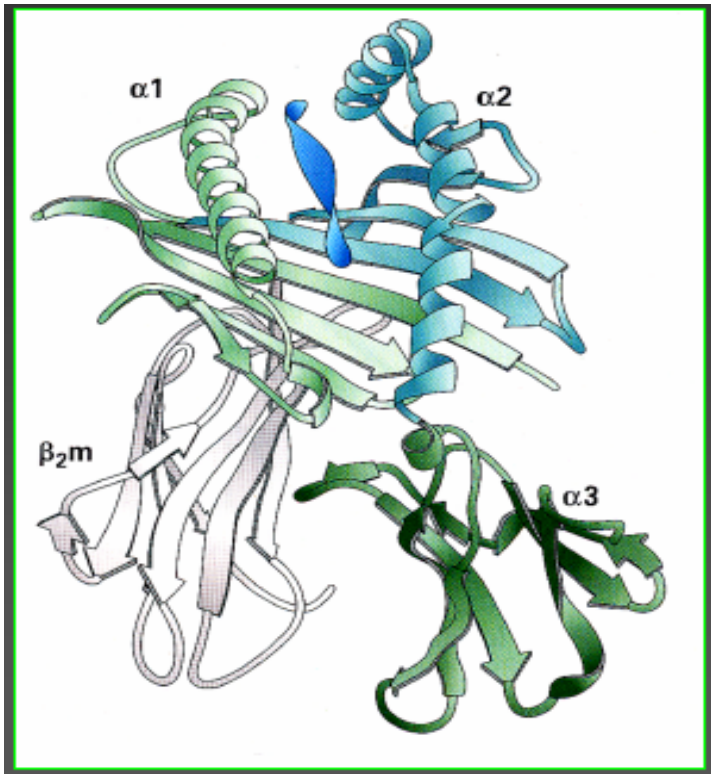


Figure 4 : structure tridimensionnelle de l'hétérodimère HLA de classe I [35]

Les molécules HLA de classe II ont une distribution tissulaire restreinte aux lymphocytes T activés, aux lymphocytes B, aux monocytes, aux macrophages et aux cellules dendritiques. Elles sont également organisées en hétérodimeres : une chaîne α (avec un domaine α1et un domaine α2) et une chaîne β (avec un domaine β1 et un domaine β2) (Fig. 5).

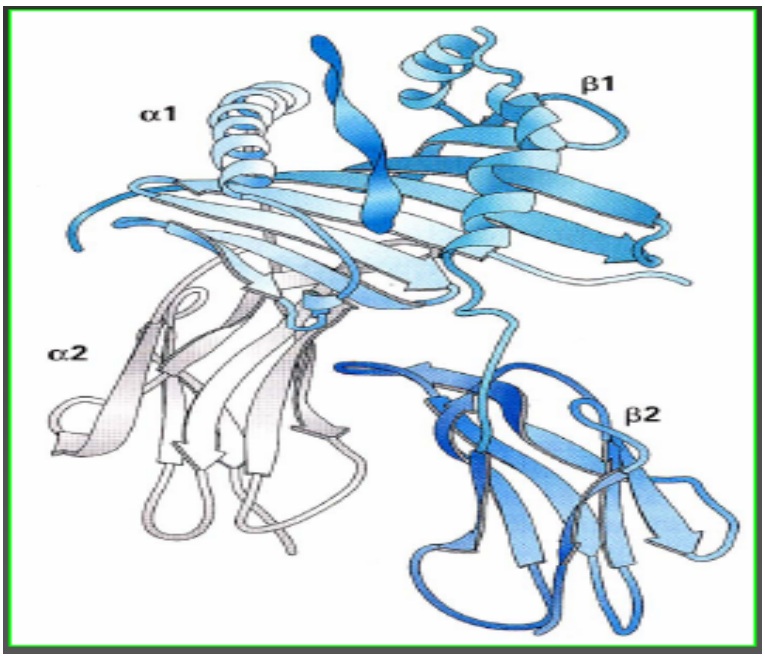


Figure 5 : structure tridimensionnelle de l'hétérodimère HLA de classe II [35].

- **Fonction**

Du point de vue fonctionnel, les molécules HLA sont les initiatrices de la réponse immunitaire par leur capacité de présentation de peptides immunogènes aux lymphocytes T, qui les reconnaissent via leur récepteur spécifique TCR (T Cell receptor).

L'autre grande fonction est de participer a la formation, dans le thymus, d'un répertoire de lymphocytes T matures et éduqués pour reconnaître le "soi " du "non soi"

- **Nomenclature HLA**

La nomenclature du système HLA est standardisée et normative, elle est mise a jour régulièrement.

La nomenclature internationale désigne chaque molécule HLA par la lettre indiquant le locus ou elle est codée, suivie d'un nombre qui lui est propre. Par exemple HLA B27 : ce nombre correspond au numéro d'ordre de découverte de l'allèle.

Actuellement, la nomenclature HLA repose sur le séquençage des allèles. Son principe est illustré par la nomenclature des allèles HLA-DRB (Fig. 6).

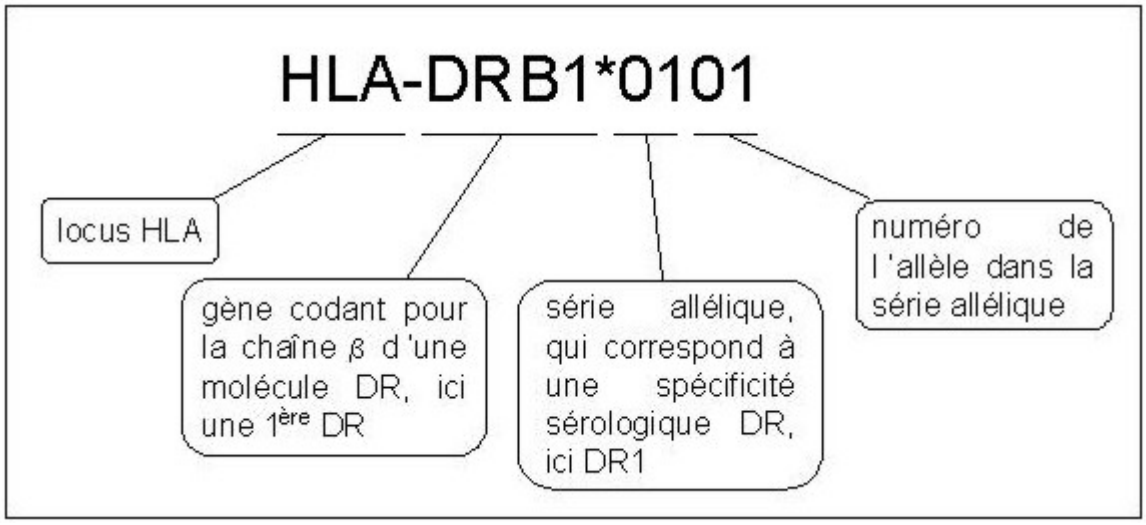


Figure 6 : Principe de la nomenclature des allèles HLA-DRB.

La nomenclature des allèles HLA-DRB repose sur la correspondance qui est établie entre les spécificités sérologiques HLA-DR et les allèles HLA-DRB (Fig. 6). Le nom de chaque allèle indique (i) le locus DRB (DRB1, DRB3, DRB4 ou DRB5), (ii) la série allélique, qui correspond en fait à une spécificité sérologique, et (iii) le numéro de l'allèle dans la série allélique.

Le nom de l'allèle peut s'allonger:

HLA-DRB1*0101**N**: indique un allèle nul (non exprimé)

HLA-DRB1*0101**2**: indique un allèle qui diffère de HLA-DRB1*0101 par une mutation synonyme

HLA-DRB1*0101**102**: indique un allèle qui contient une mutation en dehors de la région codante

HLA-DRB1*0101**102N**: indique un allèle nul qui contient une mutation en dehors de la région codante

- **Polymorphisme HLA**

Le nombre d'allèles HLA de classe I et de classe II est variable, et est souvent élevé. De nouveaux allèles sont régulièrement décrits. La liste mise à jour des allèles HLA avec leurs caractéristiques est périodiquement publiée, permettant une définition précise du polymorphisme du système HLA.

Le nombre considérable de combinaisons d'allèles pour l'ensemble des loci HLA de classe I et II explique la très grande diversité du système au niveau de la population.

Il existe pour les deux bras du chromosome 6p de chaque individu plus de 10^{10} combinaisons génotypiques possibles. Ceci explique pourquoi la probabilité de trouver deux individus non apparentés HLA identiques dans la population générale est extrêmement faible.

L'antigène HLA-B27 a été subdivisé en 25 allèles qui codent pour 23 protéines distinctes. L'allèle ancestral dont dériveraient les autres par mutation, serait le HLA-B*2705, majoritaire dans les populations caucasiennes.

3-2. Rôle de la molécule HLA B27

Le rôle direct de L'HLA B27 est maintenant généralement admis, le modèle expérimental du rat transgénique pour le HLA B27 a contribué à cette démonstration, puisque ces rats développent spontanément une maladie très proche de celle de l'homme, comportant des arthrites, des lésions cutanées psoriasiques et une inflammation digestive.

Si l'hypothèse d'un excès de réponse immune (notamment à des antigènes du soi) favorisé par la molécule HLA-B27 (réaction croisée ou excès de présentation d'un peptide autologue) n'a pas été exclue définitivement pour expliquer certains aspects des Sp [36],ll Il semble bien que la molécule HLA-B27 soit surtout pathogène, de par le fait qu'elle rend certaines cellules des lignées macrophagiques ou dendritiques plus susceptibles à une infection chronique par des bactéries à développement intra-cellulaire.

En effet il a été avancé et montré [37, 38 et 39] que la chaîne lourde d'HLA-B27 avait, par rapport à d'autres molécules HLA de classe I, une plus grande tendance à se dimériser avec elle-même au sein du réticulum endoplasmique en l'absence de molécules chaperones (comme la calnexine, la calréticuline, voire la tapasine ou la protéine BiP [40]. Le rôle de ces molécules chaperones est de « protéger » et « conformer » la chaîne lourde après sa traduction pour qu'elle puisse ensuite s'associer à la bêta-2 microglobuline et charger alors un peptide bactérien ou du Soi au sein du cytosol [41] (Fig. 7).

En conditions normales (pas d'infection intra-cellulaire), les molécules chaperones protègent assez de molécules HLA-B27 pour qu'elles puissent se lier à la bêta-2 microglobuline afin d'assurer une réponse immune normale, et le nombre de molécules HLA mal repliées est faible. Par contre, en cas d'infection massive, la plupart des molécules HLA-B27 synthétisées en excès du fait de l'infection, pourraient rester mal repliées ou dimériques, et s'accumuleraient dans le cytoplasme [41]. On peut spéculer que ceci pourrait tenir à une compétition pour l'accès aux molécules chaperones « stabilisatrices » entre HLA-B27 et certains peptides bactériens. En effet, certains partagent des homologies de séquence avec HLA-B27.

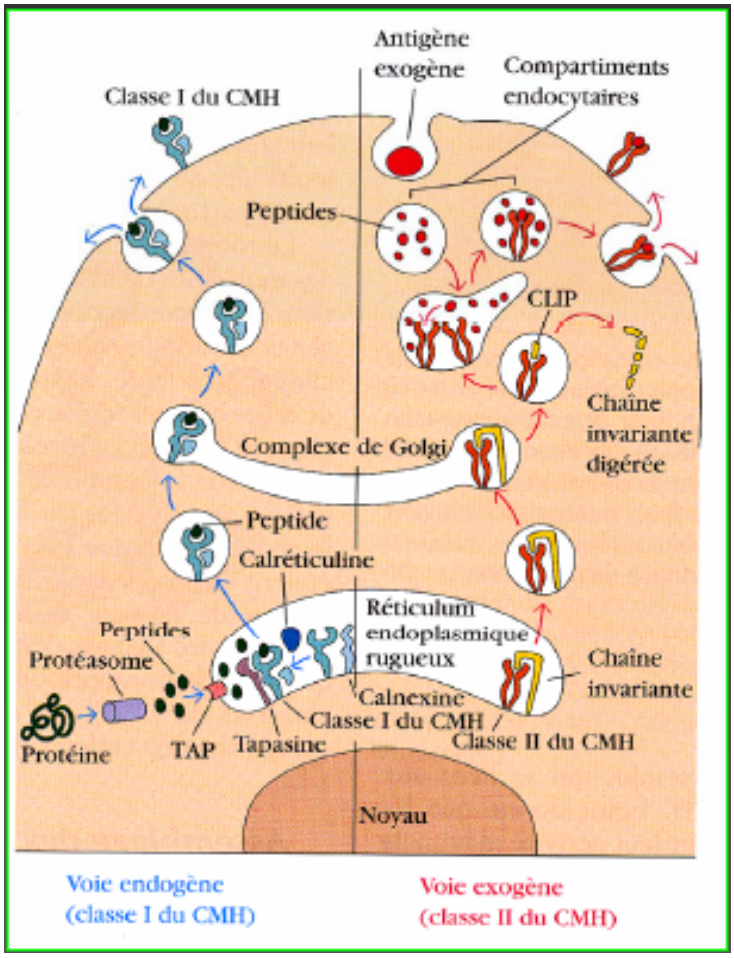


Figure 7 : présentation des peptides antigéniques par les molécules HLA de classe I et de classe II [35].

Toutefois, la principale hypothèse avancée à ce jour est que des stress oxydatifs intra-cellulaires induits par la présence de bactéries intra-cellulaires, majoreraient la formation de ponts disulfures au sein de la molécule HLA-B27 et la tendance de celle-ci à se dimériser [38].

L'hypothèse que la forte corrélation entre HLA-B27 et les Sp s'explique surtout par cette tendance accrue des molécules B27 à se dimériser entre elles (notamment en cas d'infections massives) cadre bien avec le fait que la majorité des variants de HLA-B27 (dont il existe 20 sous-types) sont associés à la survenue des Sp, bien que ces variants présentent des peptides sensiblement différents (ce qui est un argument supplémentaire contre l'hypothèse de réactions croisées entre « un » peptide et certaines protéines du Soi facilitées par B27 [42].

Par ailleurs les seuls sous-types moins corrélés à la survenue d'une Sp (B2706 en Afrique du Sud et B2709 en Sardaigne [43]) semblent être aussi ceux qui se replient le moins mal dans le réticulum endoplasmique [38]. Ceci pourrait tenir au fait que B2706 et B2709 partagent la présence d'un résidu aspartate en position 116 qui s'oppose à la tendance des chaînes lourdes HLA-B27 à mal se replier [30]. À l'inverse, la tendance au repliement est favorisée par la présence d'une cystéine en position 67 dans l'hélice alpha-1 des molécules HLA-B27 [30] que l'on retrouve aussi sur d'autres molécules HLA de classe I associées aux Sp que HLA-B27, comme HLA-B39, très surreprésenté dans les Sp japonaises [28].

Résulterait de ce phénomène un manque relatif en molécules HLA-B27 fonctionnelles pour présenter les peptides bactériens [42], lesquels sont de ce fait présentés préférentiellement par d'autres HLA. Il a effectivement été observé que, lors de l'infection des rats transgéniques pour HLA-B27, la réponse T-CD8 cytotoxique à l'égard des peptides bactériens n'était pas restreinte par les molécules HLA-B27 (malgré la forte expression du gène) mais plutôt par les autres molécules HLA de classe I [43]. En résulterait aussi l'exportation possible à la surface des cellules de molécules HLA-B27 dimériques qui pourraient y présenter de manière non fonctionnelle des peptides bactériens, y compris des peptides de grande taille (jusqu'à 33 acides aminés au lieu de 8 à 12 [43]) ou n'ayant pas été traités dans le cytosol [28].

ETUDE CLINIQUE

I. INTRODUCTION

Les Sp sont un groupe de rhumatismes inflammatoires chroniques connus par l'association variable d'une :

- Atteinte axiale (rachis et sacro-iliaques)
- Atteinte de l'enthèse
- Atteinte articulaire périphérique
- Manifestations extra-articulaires variables (oculaires, cardiaques, cutanées…)
- Terrain génétique : HLAB27

Il existe deux types de spondylarthropathies :

1- La forme idiopathique est la spondylarthrite ankylosante

2- Les formes secondaires ou associées :

- Rhumatisme psoriasique
- Rhumatisme des entérocolopathies (Crohn – rectocolite hémorragique)
- Arthrites réactionnelles
- Syndrome SAPHO

II. TYPE DE DESCRIPTION : La SPA

1) Définition

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par une topographie axiale de l'atteinte.

Le rachis et les articulations sacro-iliaques sont au devant de la scène de l'atteinte.

La SPA est le chef de file des Sp, et occupe par sa fréquence le deuxième rang des rhumatismes inflammatoires chroniques après la polyarthrite rhumatoïde.

Rapport-Gratuit.com

Une reconnaissance précoce et un traitement continu doivent permettre d'éviter l'évolution défavorable vers l'ankylose en mauvaise position.

2) Différents syndromes

2-1. Syndrome pelvien :

Des douleurs fessières inflammatoires sont fréquemment révélatrices de la maladie. Elles sont très évocatrices quand elles sont à bascule ou s'accompagnent d'une boiterie à la marche. Parfois existe une irradiation dans la face postérieure de la cuisse jusqu'au creux poplité, donnant une douleur « pseudo-sciatique ».

L'examen clinique, souvent pauvre, recherchera douleur fessière localisée à la palpation ou aux autres manœuvres d'examen des sacro-iliaques.

La radiographie du bassin de face ou le cliché de De Sèze montrera une sacro-iliite bilatérale. Celle ci évolue en plusieurs stades:

Stade I : absence d'anomalie spécifique.

Stade II : pseudo-élargissement de l'interligne et flou des berges (Fig. 8)

Stade III : érosions et ostéosclérose des berges (Fig. 9)

Stade IV : ankylose totale.

La sacro-iliite est hautement caractéristique de la SPA mais elle n'est pas toujours présente au moment des premiers symptômes cliniques de la maladie. En pratique, il est inutile de recourir à une exploration supplémentaire quand les sacro-iliaques sont normales ou manifestement pathologiques (stades III et IV). Dans les cas douteux, la tomodensitométrie (TDM) ou mieux l'imagerie par résonance magnétique (IRM) feront découvrir des lésions plus étendues que ne le laissaient prévoir les radiographies standards ou révéleront une atteinte bilatérale là où la radiographie n'évoquait qu'une atteinte unilatérale

Figure 8 : Radiographie du bassin de face
montrant une sacro-iliite bilatérale stade II [44].

Figure 9 : Radiographie du bassin de face
montrant une sacro-iliite bilatérale stade III [4].

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

2-2. Syndrome rachidien:

Des rachialgies inflammatoires sont quasi-constantes au cours de la SPA. Elles touchent souvent le rachis lombaire haut et dorsal bas (la jonction dorso-lombaire) mais tout le rachis peut être intéressé. Elles s'améliorent souvent avec l'exercice physique, s'aggravent avec le repos, et s'accompagnent d'une raideur matinale caractéristique durant souvent plus de trente minutes orientant ainsi le diagnostic.

L'examen clinique, souvent normal aux stades précoces de la maladie, mettra en évidence avec l'évolution de la maladie, une raideur du segment du rachis intéressé.

Les radiographies du rachis de face et de profil rechercheront les signes caractéristiques de la maladie :

- Syndesmophytes : ponts osseux à base étroite et direction verticale, discrets ou diffus. aboutissant au maximum à l'aspect de « colonne bambou » (Fig. 10).
- Erosion du coin supérieur de la vertèbre (spondylite de Romanus).
- Mise au carré des vertèbres (squaring) (Fig. 12).
- Arthrite inter-apophysaire postérieure évoluant vers l'ankylose (Fig. 11).
- Ostéoporose avec parfois fractures vertébrales ou aspect de vertèbres biconcaves.

Les études densitométriques ont montré l'existence d'une ostéoporose chez plus du tiers des patients même aux stades précoces de l'affection. En outre, l'importance de la perte osseuse est corrélée à la sévérité symptomatique et structurale de la SPA [45, 46].

Figure 10 : Radiographie du rachis lombaire de face montrant l'aspect de colonne en ''bambou'' [4].

Figure 11 : Radiographie du rachis cervical de profil montrant une fusion des surfaces articulaires postérieures [4].

Figure 12 : Mise au carré ''squaring'' des vertèbres du rachis lombaire [4].

2-3. Syndrome articulaire périphérique :

L'atteinte la plus évocatrice est une oligoarthrite asymétrique prédominant aux membres inférieurs. L'examen clinique et les radiographies trouvent les signes classiques de l'arthrite.

Trois localisations particulières sont à connaître ; l'une pour sa signification pronostique : c'est la **hanche** que l'on suspecte devant une limitation douloureuse de l'articulation ; l'autre en raison de sa grande valeur diagnostique : **les orteils**. On recherchera le classique **« orteil en saucisse »** avec atteinte des trois « étages » d'un même orteil : métatarsophalangienne, interphalangienne proximale et interphalangienne distale, qui serait très caractéristique d'une spondylarthropathie secondaire a un psoriasis. Et la troisième est le rachis cervical en raison du risque de compression médullaire lors de la luxation atloido-axoidienne.

2-4. Syndrome enthésique:

La maladie peut être inaugurée par des talalgies. Celles-ci doivent faire évoquer la SPA chez un adulte jeune notamment lorsqu'elles sont de localisation inférieure (insertion de l'aponévrose plantaire profonde) ou postérieure (insertion du tendon d'Achille), présentes le matin au réveil lors du « premier pas » ou à la reprise de l'appui après un repos prolongé. A l'examen, l'enthèse est douloureuse à la pression et peut même être tuméfiée en regard de l'insertion du tendon d'Achille. D'autres enthésopathies ne sont pas rares telles l'atteinte de la paroi thoracique antérieure, du grand trochanter, du tendon rotulien ou de l'apophyse tibiale antérieure. L'enthésopathie est plus fréquente dans les formes à début juvénile réalisant le syndrome enthésite arthrite.

Les radiographies sont caractéristiques lorsqu'elles montrent au calcanéum un aspect d'épine à parois irrégulières (Fig. 13), ou au bassin un « ischion barbu ».

Figure 13 : Radiographie du talon de profil
montrant une enthesopathie calcanéenne inférieure [4].

2-5. Syndrome extra-articulaire :

- **Atteinte oculaire** : une uvéite antérieure aiguë, bilatérale et alternée peut se voir dans environ 10% des cas. Se révélant par un œil rouge douloureux, le diagnostic doit impérativement être confirmé par un ophtalmologiste. Elle est volontiers récidivante mais met rarement en jeu le pronostic visuel.
- **Atteinte intestinale** : des études utilisant des endoscopies systématiques ont mis en évidence une atteinte intestinale infra-clinique dans presque 2/3 des cas dont la signification n'est toujours pas établie. Cette atteinte peut être recherchée par une technique non invasive qui est la scintigraphie abdominale aux polynucléaires neutrophiles marqués [47].

- **Autres atteintes** : de multiples atteintes systémiques sont décrites [48, 49] :
  - Atteinte pulmonaire
  - Atteinte cardiaque
  - Syndrome de la queue de cheval
  - Néphropathie à Ig A
  - Amylose
  - Fibrose rétro-péritonéale

III- CRITERES DIAGNOSTIQUES

Un diagnostic précoce est capital, car le pronostic en dépend. La difficulté de ce diagnostic réside dans le début insidieux de la maladie, et l'absence de caractéristiques pathognomoniques. Plusieurs années peuvent en effet s'écouler entre le début des symptômes et l'apparition des signes radiologiques caractéristiques. D'où l'élaboration de critères diagnostiques internationaux : les plus utilisés sont les critères d'AMOR et critères de l'ESSG [1,2]. Ces critères sont indispensables pour les études cliniques, mais n'aident pas à poser le diagnostic au début de la maladie (Tableau I, Tableau II).

Tableau I : Critères d'AMOR des spondylarthropathies [1].

Critère	Points
Douleurs nocturnes ou raideur matinale de siège lombaire ou dorsal	1
Oligoarthrite asymétrique	2
Douleurs fessières sans précision Douleurs fessières à bascule	1
Doigt ou orteil en saucisse	2
Talalgies ou autre enthésopathie	2
Iritis	2
Urétrite non gonococcique ou cervicite (< 1 mois avant arthrite)	1
Diarrhée moins d'un moins avant une arthrite	1
Présence ou antécédents : psoriasis et/ou balanite et/ou entérocolopathie	2
Sacro-iliite radiologique unilatérale (stade 3) ou bilatérale (stade 2)	3
Présence de l'antigène HLA B27 et/ou antécédent familial : SPA, Reiter, psoriasis, uvéite, entérocolopathie	2
Efficacité rapide (48 h) des AINS ou rechute rapide (48 h) après arrêt	2

Spondylarthropathies si 6 points ou plus. Sensibilité : 92 %, spécificité : 98 %

Tableau II : Critères du Groupe Européen d'Etude des Spondylarthropathies (ESSG) [2].

Critère
Critères majeurs : - Rachialgies inflammatoires - Synovite asymétrique ou prédominant aux membres inférieurs
Critères mineurs : - Histoire familiale de spondylarthropathie ou d'uvéite ou d'entérocolopathie - Psoriasis - Entérocolopathie inflammatoire - Enthésopathie - Sacro-iliite radiologique

Spondylarthropathies si 1critère majeur + au moins 1 critère mineur.
Sensibilité : 87 %, spécificité : 96 %

IV- ETIOLOGIES

1) Le rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique (RP) est classé nosologiquement dans le groupe des Sp, même si les critères de classification de ces dernières lui sont peu applicables et si l'antigène HLA B27 est moins fréquent que dans la spondylarthrite ankylosante (SA) (surtout présent dans les formes avec sacro-iliite) [50].

Les manifestations cliniques du rhumatisme psoriasique (RP) sont très variées. De nombreuses classifications décrivant les différentes formes cliniques ont été proposées. Des critères diagnostiques ainsi que des critères de classification ont été ensuite élaborés.

1-1. Formes cliniques du RP

Dans la plupart des publications, la description clinique retenue est celle de Moll et Wright qui repose sur l'expérience clinique des auteurs [51]. Elle individualise cinq sous groupes distincts :

- Atteinte prédominante des interphalangiennes distales
- Arthrite mutilante
- Polyarthrite séronégative symétrique
- Mono- ou oligoarthrite asymétrique
- Atteinte axiale (pelvirachidienne)

Ce polymorphisme clinique et les différences constatées entre les différentes équipes justifient l'élaboration de critères de classification validés afin d'être utilisés pour une meilleure reconnaissance de ce rhumatisme inflammatoire.

1-2. Critères de classification du RP

Récemment, le CASPAR (*classification of psoriatic arthritis*), réunissant 32 rhumatologues experts du RP et des dermatologues sous la direction de P. Helliwell de Leeds, s'est constitué afin d'actualiser et de valider des critères de classification [52].

Les résultats préliminaires, présentés à l'EULAR 2005, suggèrent que les critères de Vasey et Espinoza sont les plus intéressants [53]. Neanmoins il existe d'autres critères de classifications, nous avons choisi d'en citer ceux de Fournier en raison de leur utilisation courante en pratique clinique.

Rapport-Gratuit.com

❖ **Classification de Vasey et Espinoza [53]**

Un rhumatisme est considéré comme psoriasique en présence du critère obligatoire et d'un critère secondaire.

· **Critère obligatoire**

- Psoriasis cutané et unguéal

· **Critères secondaires**

- Douleur et gonflement articulaires des interphalangiennes distales durant plus de quatre semaines.

- Douleur et gonflement articulaires, asymétriques, des articulations périphériques durant plus de quatre semaines.

- Arthrite périphérique symétrique durant plus de quatre semaines, en l'absence de facteur rhumatoïde et de nodules sous-cutanés.

- Radiographies (atteinte périphérique) : ostéolyse en « pointe de crayon » dans une cupule, érosion des phalangettes, périostite irrégulière, ankylose osseuse.

- Douleur et raideur rachidienne et limitation des mobilités durant plus de quatre semaines.

- Radiographie (atteinte axiale) : sacro-iliite bilatérale de stade II ou unilatérale de stade III ou IV.

❖ **Critères de Fournier [53]**

Tableau III : critères de Fournier

Critère	Points
A: Signes cliniques ou histoire clinique	
Psoriasis antérieur ou concomitant au début du rhumatisme.	6
Psoriasis familial en l'absence de psoriasis personnel ou psoriasis postérieur au début du rhumatisme.	3
Arthrite d'une interphalangienne distale.	3
Atteinte cervico-dorsale inflammatoire.	3
Mono ou oligo-arthrite asymétrique.	1
Talalgie, pygalgie, douleur du plastron sterno-costo-claviculaire d'horaire inflammatoire ou enthésalgies diffuses sensibles aux AINS.	2
B: Signe radiologique	
Un des Critères Radiologiques des Doigts ou des Orteils (CRDO).	5
C: Signes biologiques	
Présence de l'antigène HLA B 16 (38, 39) ou B17.	6
Absence de facteur rhumatoïde.	4

Un patient sera classé RP si la somme des points est égale ou supérieure à 11 points

La sensibilité est de 95% et la spécificité de 97,5%.

Critères Radiologiques des Doigts et des Orteils [53]

CRDO1 = arthrite érosive d'une articulation interphalangienne distale
CRDO2 = ostéolyse interphalangienne donnant un interligne anormalement élargi et des surfaces adjacentes très nettement délimitées.
CRDO3 = ankylose d'une articulation interphalangienne
CRDO4 = périostite juxta-articulaire en spicule ou en bande d'un doigt ou d'un orteil
CRDO5 = résorption de la houppe phalangienne ou ostéo-périostite de la phalangette

2) Le syndrome SAPHO

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

L'acronyme SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire (PPP), Hyperostose et Ostéite) a été proposé en 1987 par l'équipe de Bichat à partir d'une enquête de la Société Française de Rhumatologie [54].

2-1. Manifestations osteo-articulaires

Cliniquement, l'atteinte ostéo-articulaire peut être aiguë ou chronique, elle réalise l'aspect d'une ostéite inflammatoire particulièrement évocatrice du diagnostic lorsqu'elle intéresse la paroi thoracique antérieure ou le pubis. L'atteinte articulaire concerne les articulations contiguës à l'atteinte osseuse telles que les articulations sterno-claviculaires et les sacro-iliaques. Les articulations périphériques sont également atteintes prenant parfois l'allure pseudo-septique [55]. Le rachis est également fréquemment atteint.

L'aspect radiologique est celui d'images hypertrophiantes et condensantes. Des lésions d'ostéolyse sont également décrites. L'atteinte thoracique est la plus fréquente et se voit dans 58 % des cas, facilitant ainsi le diagnostic. L'atteinte isolée des vertèbres et des os longs, essentiellement le fémur et le tibia, est moins fréquente et pose le problème de diagnostic différentiel avec une lésion infectieuse ou tumorale [56, 57]. Une sacro-iliite souvent unilatérale est observée dans le tiers des cas. L'atteinte de la mandibule est également décrite, elle représenterait 10 % des localisations osseuses [58]. La scintigraphie osseuse au Tc^{99m} est très précieuse pour le diagnostic dans la mesure ou la fixation de l'isotope peut précéder les manifestations cliniques et même radiologiques notamment au niveau de la paroi thoracique.

2-2. Manifestations cutanées

L'atteinte cutanée n'est pas indispensable au diagnostic diagnostic. Elle est présente dans 89% des cas [58, 59]. Il peut s'agir d'une acné conglobata, d'une acné fulminans, d'une pustulose palmo-plantaire ou d'un psoriasis pustuleux. L'atteinte cutanée peut précéder, accompagner ou survenir longtemps après l'atteinte ostéo-ariculaire [60, 61].

3) Les arthrites réactionnelles

Il n'existe pas de critères diagnostiques établis d'arthrite réactionnelle. Par définition, une arthrite réactionnelle, ou arthrite réactive, est une inflammation stérile de l'articulation qui se développe à distance ou secondairement à une infection.

C'est en 1916 que Fissinger et Leroy ont rapporté quatre cas associant une urétrite, une arthrite et une conjonctivite qu'ils dénomment «syndrome oculo-urétro-synovial».

Toutefois, toutes les infections ne sont pas responsables d'arthrite réactionnelle, mais principalement celles d'origine digestive ou uro-génitale.

3-1. Manifestations cliniques

Le tableau clinique articulaire le plus fréquent est caractérisé par la survenue d'une atteinte périphérique aiguë, typiquement mono- ou oligo-articulaire, asymétrique et prédominante au niveau des grosses articulations des membres inférieurs. Néanmoins, toute articulation peut être touchée. L'atteinte articulaire peut également s'exprimer par une arthrite chronique ou récurrente, ou plus rarement par un aspect de doigts en saucisse. Finalement, certains tableaux sont encore plus évocateurs d'une spondylarthropathie avec une atteinte axiale, de type sacro-iliite ou spondylite, ou une atteinte de type enthésopathie et ténosynovite [62].

Les atteintes extra-articulaires ne sont pas spécifiques et sont limitées aux quelques descriptions livresques typiques. Une cystite, une prostatite, ou une cervicite. Cette dernière a la même valeur sémiologique que d'autres atteintes uro-génitales telle que une balanite circinée

ou une urétrite. On retrouve aussi fréquemment la présence de lésions cutanéo-muqueuses avec des manifestations de type psoriasis-like, plus rarement un kératoderma blennorrhagicum,

une pustulose palmo-plantaire, des dystrophies unguéales ou des aphtes buccaux. Sur le plan oculaire, le patient peut présenter une conjonctivite, une épisclérite, une kératite, des ulcérations cornéennes, ou une uvéite antérieure. L'atteinte cardiaque type cardite ou aortite est beaucoup plus rare.

3-2. Biologie :

- Le syndrome inflammatoire peut être très intense.
- L'examen du liquide articulaire montre un liquide inflammatoire, riche en polynucléaires neutrophiles, sans cristaux ni germe. La recherche par PCR (Polymerase Chain Reaction) peut mettre en évidence la présence de l'ADN des germes en cause.
- Le bilan immunologique est négatif (absence de facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-nucléaires).

3-3. Bactériologie:

Les hémocultures restent un examen nécessaire lors de suspicion d'une atteinte infectieuse systémique. En cas d'anamnèse d'atteinte gastro-intestinale, les cultures des selles demeurent souvent négatives. Les sérologies sont plus sensibles, et elles peuvent démontrer une infection par une entérobactérie associée aux arthrites réactives, démonstration qui ne modifiera néanmoins pas l'attitude thérapeutique.

Par contre, une recherche de chlamydia par PCR des urines semble raisonnable, puisqu'un résultat positif nous ferait proposer un traitement antibiotique au patient et à son partenaire. Finalement, il faut noter que l'infection déclenchante peut passer totalement inaperçue. Les symptômes infectieux peuvent également rester limités au partenaire, et le développement d'une arthrite réactionnelle n'est pas forcément proportionnel à la sévérité de l'infection primaire.

Tableau IV : Bactéries associées au développement d'une arthrite réactionnelle (D'après Leirisalo-Repo [17]) (?: relation douteuse)

Bactéries entériques	Salmonella Shigella Yersinia Campylobacter Clostridium difficile
Bactérie sources d'infections uro-génitales	Chlamydia trachaumatis Mycoplasma genitatium (?) Ureaplasma urealyticum (?)
Bactéries sources d'infections des voies respiratoires	Chlamydia pneumoniae Streptococcus β-hemolytique (?)

4) Les spondylarthropathies des entérocolopathies

Les manifestations articulaires sont relativement fréquentes au cours de l'évolution d'une MICI. Elles varient de 3 à 23 % des cas. D'après Greestein, ces manifestations sont beaucoup plus souvent présentes en cas d'atteinte recto colique qu'en cas de localisation iléale [63]. Leur expression clinique est polymorphe, leur survenue peut précéder ou accompagner l'affection intestinale. L'évolution est souvent indépendante de cette dernière. Leur pronostic est généralement bon [64].

Les localisations articulaires sont représentés par :

4-1. Les atteintes axiales

Elles sont dominées par la sacro-iliite isolée (4 à 18 % des cas). Elle est souvent asymptomatique et de découverte fortuite, habituellement sur un cliché de lavement baryté prenant les sacro-iliaques [65].

Sur le plan chronologique, les manifestations axiales peuvent inaugurer l'atteinte intestinale comme elles peuvent la précéder de plusieurs années. Leur évolution semble totalement indépendante de celle des MICI [66].

4-2. Les atteintes périphériques

Elles accompagnent dans 40 % des cas les MICI [66]. Elles se caractérisent par l'absence de l'antigène HLA B27. Elles surviennent et évoluent de façon parallèle aux poussées intestinales dans 15 -20 % des cas. Elles intéressent une ou plusieurs articulations et touchent par ordre de fréquence décroissante les genoux, les tibiotarsiennes, les coudes, les poignets et les métacarpo-phalangiennes [67]. Les arthrites ne sont pas déformantes.

V. LE TRAITEMENT

1) Traitement symptomatique

1-1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Ils sont tellement efficaces qu'ils figurent sur les critères d'Amor. Ils sont considérés par certains comme le véritable traitement de fond de la maladie. En général, leur efficacité est évidente. Cette efficacité explique parfois le retard diagnostique chez des patients auto-médiqués. Les AINS pourraient être donnés à la demande dans les formes bénignes ou prescrits au long cours dans les formes actives.

1-2. La corticothérapie :

La voie générale n'a en général pas de place dans le traitement de la SPA. Cependant un bolus de methylprednisolone pourrait être utile ponctuellement pour passer un cap inflammatoire important. Par contre les infiltrations locales sont souvent d'un grand intérêt que ce soit pour les arthrites échappant au traitement général ou pour les enthésopathies.

2) Le traitement de fond :

Plusieurs médicaments ont été tentés pour stopper ou du moins ralentir l'évolution de la SPA. Les plus efficaces et donc les plus utilisés sont :

· **La sulfasalazine (salazopyrine*)** : elle a montré une réelle efficacité essentiellement dans les formes associées à une MICI et dans les formes périphériques de la SPA. Elle aurait aussi un effet protecteur vis à vis des récidives d'uvéites. Son efficacité dans les formes axiales pures est très modeste.

· **Le méthotrexate** : introduit récemment dans le traitement des Sp après son succès dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Il a montré une réelle efficacité essentiellement dans les formes périphériques.

· **La thalidomide** : L'efficacité de ce produit a été démontrée dans les formes réfractaires de la SPA probablement en rapport avec une action anti-TNFα. Son utilisation nécessite la prescription d'une contraception efficace et une surveillance rigoureuse à cause de ses nombreux effets indésirables.

· **Les anti-TNFα** (Tumor necrosis factor alpha) : dans le cadre de la biothérapie ou thérapeutiques ciblées, les anti-TNFα montrent un effet spectaculaire sur toutes les atteintes et toutes les formes de Sp réfractaires [67]. Il s'agit de l'infliximab et l'etanercept. D'autres anti-TNFα sont en cours de développement et seront probablement commercialisés dans les années à venir. L'infliximab et l'etanercept viennent d'avoir l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication SPA et RP. Néanmoins, le coût très élevé ne permet pas, du moins pour le moment, d'envisager une généralisation de ces traitements à tous les malades. La principale complication infectieuse, particulièrement tuberculeuse, reste un deuxième frein à leur prescription dans notre contexte. Ils restent réservés actuellement aux formes sévères et réfractaires aux AINS (afssaps).

3) La rééducation fonctionnelle :

Elle constitue un volet majeur du traitement. Des séances de kinésithérapie vertébrale et respiratoire sont toujours très utiles associées à une auto-rééducation reposant sur des exercices que le malade doit apprendre à réaliser chez lui de façon quotidienne. Elle doit être démarré le plus tôt possible, immédiatement après l'obtention de l'indolence grâce aux AINS et doit se poursuivre tout au long de la vie du patient.

4) Le traitement chirurgical :

Les progrès réalisés dans la chirurgie prothétique ont transformé la vie des malades atteints de SPA. C'est ainsi que les patients handicapés par une coxite sévère ont pu récupérer une fonction convenable après une prothèse totale de hanche. Les interventions visant à corriger les déformations vertébrales sont plus hasardeuses et réservées à certains centres spécialisés.

DEUXIEME PARTIE:
ETUDE PRATIQUE

Rapport-Gratuit.com

MATERIELS ET METHODES

1) But de l'étude

Le gène HLA B27 se rencontre avec une fréquence de 90 % a 95 % dans la SPA caucasienne [68] et de ce fait il représente un critère diagnostique. Il est couramment utilisé chez nous dans le même but. Cependant nous ne connaissons pas la prévalence avec laquelle le HLAB27 survient dans la population générale et chez les malades atteints de SPA dans notre contexte.

Notre travail est une étude transversale à visée descriptive qui se fixe comme objectif d'étudier la prévalence de l'antigène HLAB27 chez les patients atteints de SPA dans la wilaya de Marrakech.

2) Recrutement des patients atteints de SPA

Cette étude a concerné 49 patients recrutés a partir des consultations de rhumatologues, aussi bien du secteur privé que public.

Sont inclus dans l'étude les patients répondants aux critères d'Amor et de l'ESSG.

2-1. Lieu de recrutement:

- CHU (Centre Hospitalier Universitaire) Mohammed VI :
  - Service de rhumatologie (Hôpital Ibn Tofail)
  - Service de médecine interne (Hôpital militaire Avicenne)
- Hôpital régional Avenzoar :
  - Service de médecine interne, consultation de rhumatologie du **Dr.Benarrou**
- Consultation privée :
  - Consultation du **Dr. Sarif** (Rhumatologue)
  - Consultation du **Dr. Chahli** (Rhumatologue)
  - Consultation du **Dr. Baroudi** (Rhumatologue)

2-2. Méthode de recrutement :

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Les patients retenus pour l'étude ont été contactés par téléphone à deux reprises.

Une première fois pour leur expliquer le but de l'étude et les convaincre d'y participer, et une deuxième fois afin de les convoquer pour les prélèvements.

3) Déroulement de l'étude

Une journée de prélèvements collectifs a été organisée au centre de biologie du CHU Mohammed VI à l'hôpital Ibn Tofail, avec la collaboration de l'administration et la participation du personnel du service de rhumatologie et des agents de sécurité de l'hôpital.

Nous avons effectué des prélèvements de 4cc de sang veineux sur des tubes héparinés.

La conservation des prélèvements a été faite au congélateur avant leur acheminement au laboratoire de biochimie immunologie à la faculté des sciences de l'université Mohammed V de Rabat, ou ils ont été analysés par l'équipe du **Pr. Bakri Youssef.**

Une fiche clinique (annexe I) a été remplie pour chaque patient, ou sont notées les données descriptives des malades : L'age au moment de l'étude, l'age de début de la maladie, son mode de début: pelvi-rachidien ou périphérique.

Le descriptif clinique et radiologique de la maladie ont été précisés.

La vitesse de sédimentation (VS) est notée de même que la réponse aux AINS et le recours a d'autres traitements.

4) Méthode statistique:

L'étude statistique a été réalisée avec la collaboration du Dr. Mohammed Amine du service d'épidémiologie à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. L'exploitation des données a été réalisée grâce a un logiciel de statistique (EPI INFO 6eme version)

5) Typage HLA B27

Le typage a été effectué par amplification du HLA B27 par PCR-SSP (Sequence-Specific Primers)

L'AND génomique a été purifié en utilisant un kit commercial d'extraction d'ADN selon les instructions du manufacturer (wizard® Genomic DNA purification kit, Promega, WI, USA).
L'exon 2 du gène HLA-B27 a été amplifié en utilisant les amorces d'oligonucleotides décrits par Sayer *et al.* 1999 (68). L'amorce sens HLA27s (5'-GTGGGCTACGTGGACGACACGCT-3') et l'amorce anti-sens HLA27as (5'-GTCAGT CTGTGCCTTGGCCTTGC-3') permettent d'amplifier un fragment de 150-paires de bases (pb) d'une région de l'exon 2. Comme contrôle interne, nous avons utilisé l'amorce G6PDs sens (5'-GGA GAT GGT GCAGAA CCT CAT GG-3') et l'amorce G6PDas anti-sens (5'-CCA GAC ACA GCATCT GCA GTA GG-3') permettant d'amplifier un fragment de 739-pb du gène G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). Ces amorces étaient synthétisées par GibcoBRL, France.

La PCR-SSP conventionnelle du HLA B27 a été réalisée dans un volume final de 50 µl contenant 25 µl du tampon PCR Master Mix 2x (50 unités/ml de Taq DNA polymérase dans un tampon de réaction, pH 8,5, 400 µM de chaque dNTP, 3 mM $MgCl_2$) (GibcoBRL, Lifetechnologies, France), 2,5 µl de chaque amorce HLA B27 (10 µM), 2,5µl de chaque amorce G6PD (10 µM), 10 µl d'eau stérile DNase-free et 5 µl d'ADN génomique purifié à partir du sang des patients. La PCR a été réalisée dans un thermocycleur TechGene PCR System thermocycler (Cambridge, UK), en utilisant un cycle initial de dénaturation à 95˚C pendant 5 min; deux cycles à 95˚C pendant 45 s, puis 72˚C pendant 1 min; suivi de 30 cycles à 95˚C pendant 45 s, 60˚C for 40 s, puis 72˚C pendant 45 s, et une extension finale à 72˚C pendant 7 min. 20 µl des produits de PCR ont été séparés sur un gel d'agarose à 2% dans un tampon TBE (Tris-Borate-EDTA), le Bromure d'ethidium a été utilisé pour visualiser l'ADN par un transilluminator à ultraviolets.

Le gel a été photographié et analysé pour l'expression du HLA B27. Un marqueur de taille 100-bp (GibcoBRL, Lifetechnologies, France) a été utilisé pour comparer les tailles des produits de PCR. Un exemple de résultats du test HLA-B27 par la PCR-SSP est montré dans la figure 14 pour 4 patients.

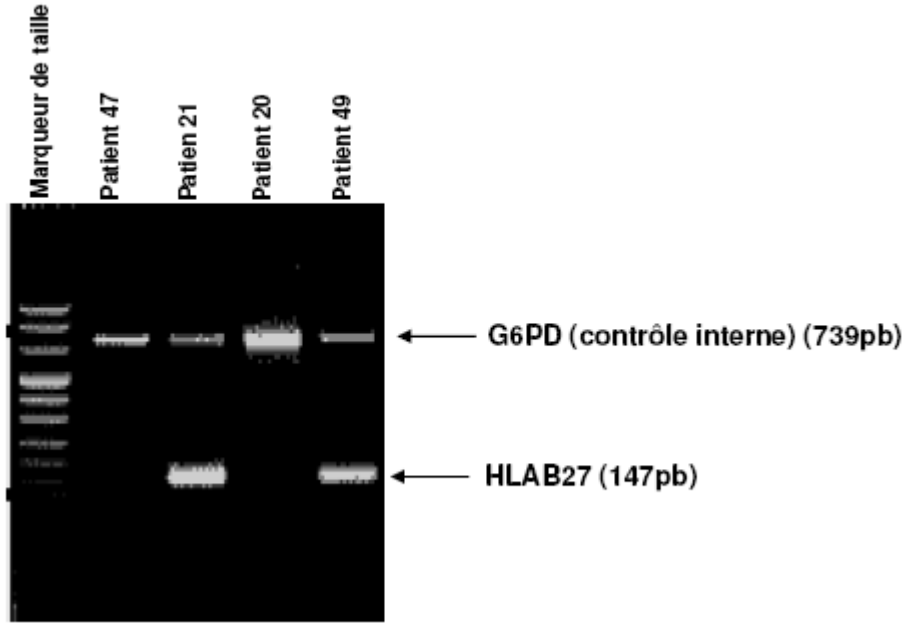


Figure 14 : Photographie d'un gel agarose 2% marqué au bromure d'éthidium des produits de la PCR-SSP. Les amorces HLA-B27 amplifient une région de 150-pb de l'exon 2 du HLA-B27. Les amorces contrôle (G6PDs et G6PDas) amplifient un produit de 739-pb. Les échantillons d'ADN des patients 21 et 49 sont positifs pour l'allèle HLA-B27.

RESULTATS

1) Caractéristiques générales des patients :

Notre série comporte 49 patients âgés en moyenne de 37,6 ans [14-72]. La répartition des malades a montré que 49,2 % se situent entre 20 et 45 ans (Fig. 1). L'âge de début de la symptomatologie est en moyenne de 28.7 ans [9-58].

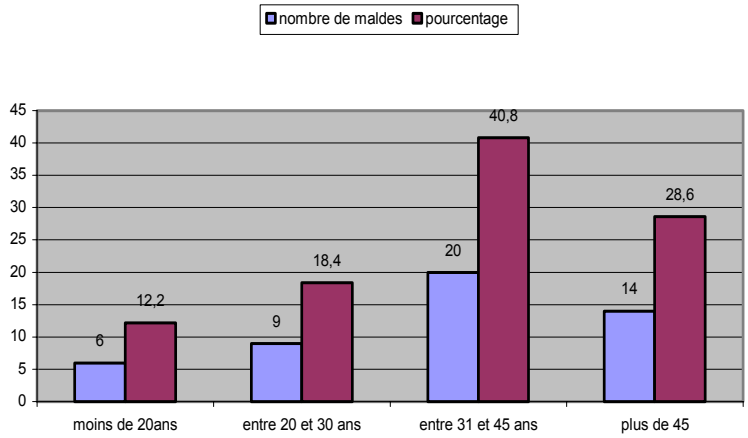


Figure 15 : Répartition des cas selon l'âge.

Le sex-ratio de notre population est de 1,5 avec 29 hommes et 20 femmes.

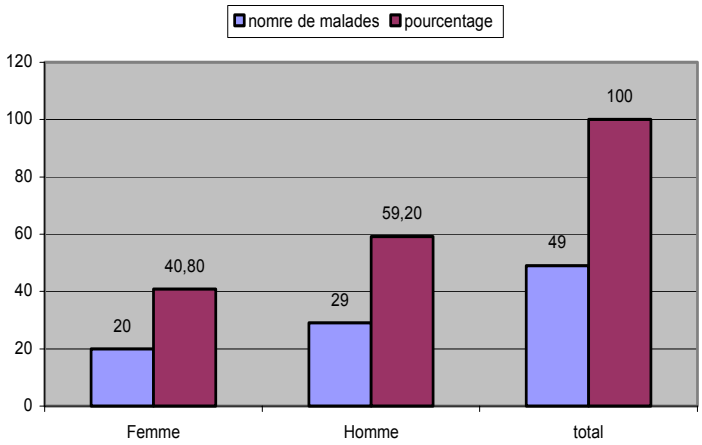


Figure 16 : Répartition des cas selon le sexe.

2) Particularités cliniques de la spondylarthrite ankylosante :

2-1. Mode de début :

Le mode de début est pelvi-rachidien pur dans 17 cas (34.7 %) et mixte dans 32 cas (65,3 %).

Aucun cas de mode de début périphérique pur n'a été noté.

Les douleurs rachidiennes et sacro-iliaques sont présentes chez 85,7 % et 81,6 % des patients respectivement.

Vingt trois patients (47%) ont présenté des enthésopathies à type de talalgies inférieures ou postérieures inflammatoires, et 7 cas (14.2%) avaient d'autres enthésopathies périphériques à type de douleurs costo-sternales ou de cruralgies.

Le syndrome articulaire périphérique est observé chez 32,7 % des patients, il s'est présenté, essentiellement, sous forme d'une oligoarthrite des membres inférieurs.

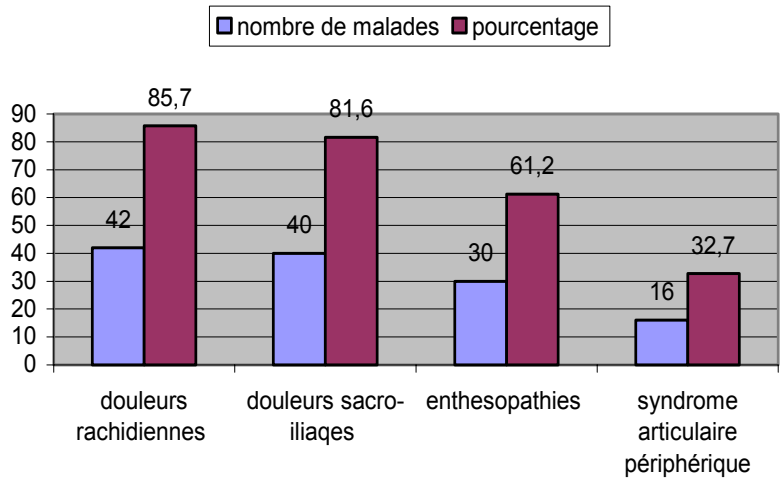


Figure 17 : Caractéristiques cliniques de la SPA chez les malades.

2-2. Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires sont observées chez 16 patients (32%), avec 5 cas d'atteinte digestive à type de : maladie de crohn (2cas), RCH (1cas), diarrhées d'étiologie indéterminée (2cas), 4 cas d'atteinte cutanée à type de : lésions psoriasiformes, pustulose palmo-plantaire et aphtoses buccales, 4 cas d'atteinte génitale à type d'urétrite (3cas) et cervicite (1cas), et en fin deux uvéites.

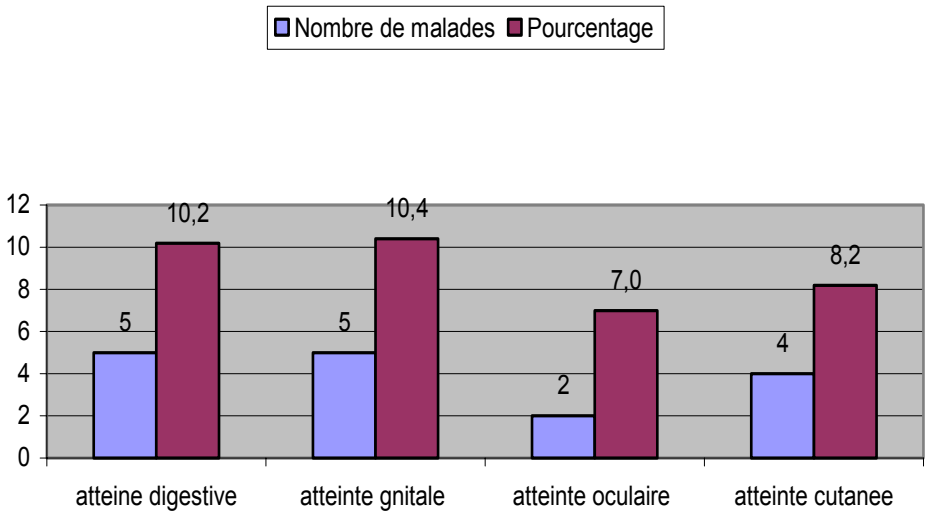


Figure 18 : Les manifestations extra-articulaires chez les patients

2-3. Manifestations périphériques de la SPA

L'atteinte périphérique à type de coxite est retrouvée chez 17 patients (42.5 %). Dix-neuf patients ont présenté une atteinte cervicale dont le type n'a pas été précisé.

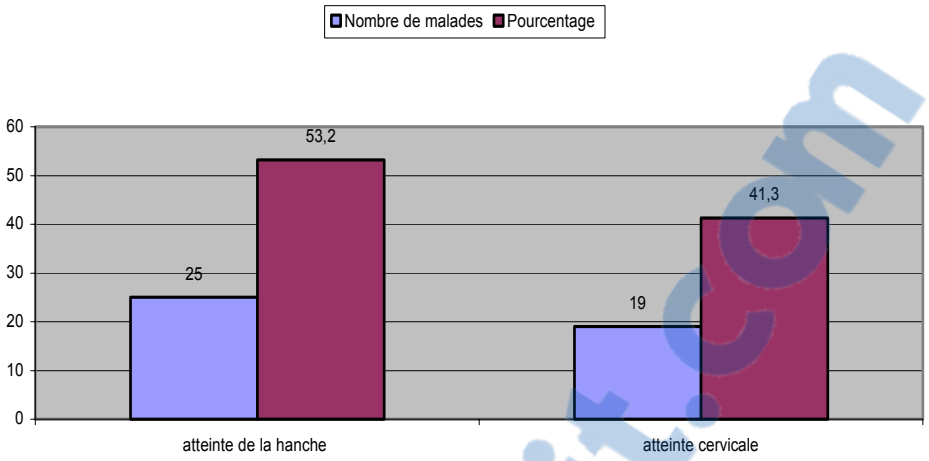


Figure 19 : Manifestations périphériques de la SPA.

3) Examens complémentaires effectués par les patients

3-1 Radiographies standards

Les patients inclus dans l'étude ont effectués des examens complémentaires lors des consultations chez leurs médecins. On a eu 47 radiographies des sacro-iliaques, 38 radiographies du rachis, 4 tomodensitométries et une IRM des sacro-iliaques (Fig. 6).

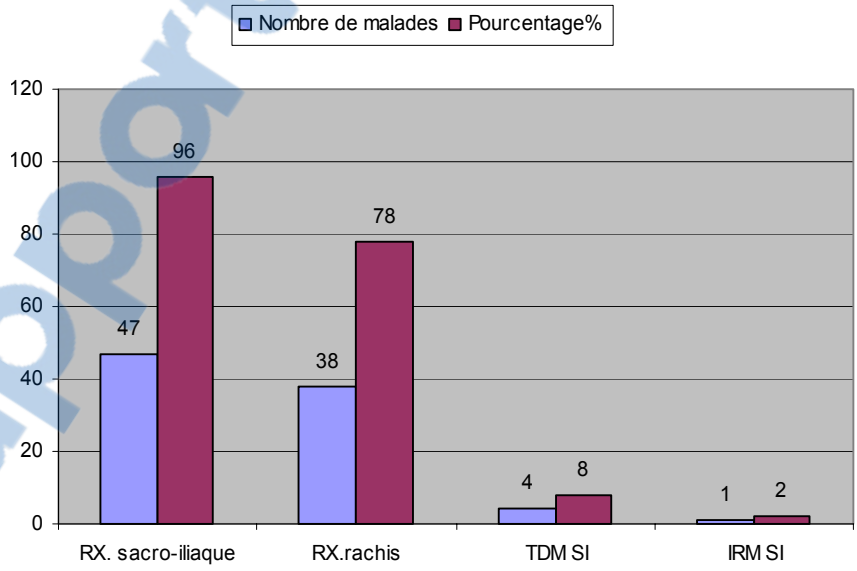


Figure 20 : Examens complémentaires effectues par les patients

Rapport-Gratuit.com

La lecture des clichés radiologiques du rachis a montré que 13 patients avait des anomalies entrant dans le cadre de la SPA a type de :

- Syndesmophytes (8cas)
- Mise au carré (1cas)
- Colonne de bambou (1cas)
- Fusion des IAP (2cas).

Le reste des patients avait des radiographies du rachis normales.

Les données radiologiques des sacro-iliaques étaient disponibles chez 47 patients. Une sacro-iliite radiologique est présente chez 47 patients (96%), dont les caractéristiques sont précisées dans la figure 7.

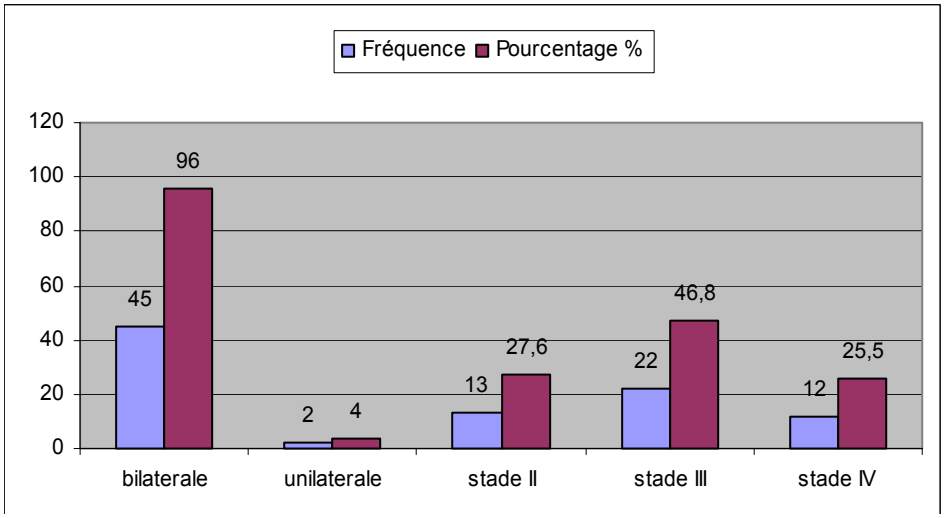


Figure 21 : Caractéristiques de la sacro-iliite chez les malades

3-2. Vitesse de sédimentation (vs)

La VS n'a pas été réalisée chez tous les patients qui se sont présentés aux prélèvements. Elle était demandée chez 44 patients et élevée chez 34 d'entre eux (Fig. 8).

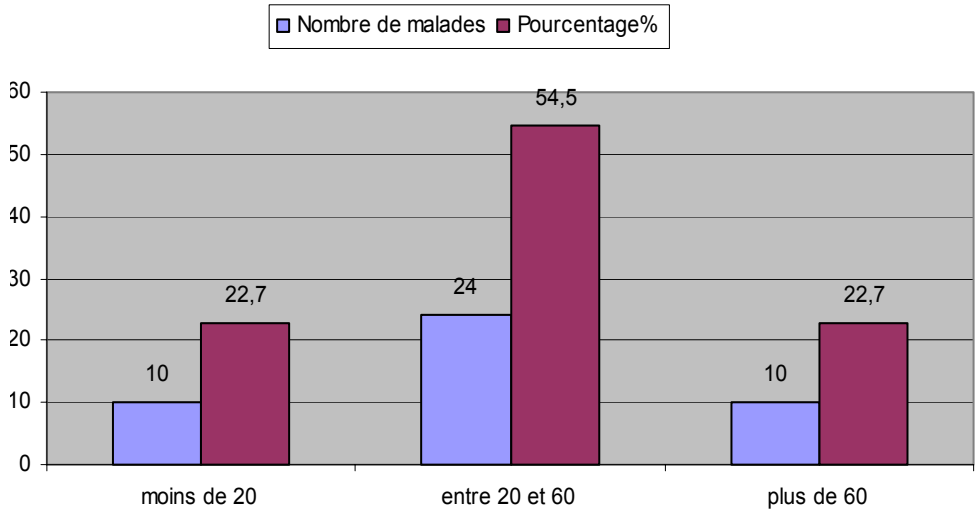


Figure 22 : Répartition des cas selon la valeur de la vitesse de sédimentation

3-3 Recherche du gène HLA B27

Le HLA B27 a été recherché chez tous les patients de notre série, il était positif chez 33 patients, ce qui nous donne une prévalence de 67,3 % (Fig. 8).

Tableau V : Résultats du typage HLA B27 chez les patients

Numéro du Patient	Statut HLA-B27
32	+
36	+

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

23	-
43	+
25	-
10	+
22	+
11	+
18	-
12	+
4	+
26	+
43bis	+
8	-
19	-
47	-
21	+
20	-
49	+
3	+
37	-
38	-
35	+
48	-
6	+
30	+
27	+
50	+
42	-
17	+
31	-
24	-
13	+
7	-
9	-
5	-
14	+
28	+
15	+
1	+
51	+
34	-
16	+
29	+
39	+
33	+
40	+
2	+

Nombre total de patients testés
49

Nombre de patient HLA-B27 +
33

Fréquence B27 chez les patients SPA
67,3%

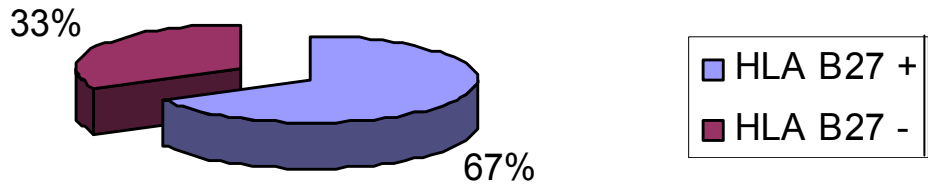


Figure 23 : Répartition des cas selon la positivité de HLA B27

4) Traitements reçus par les malades

Tous les malades recevaient un AINS, les infiltrations ont été réalisées chez 9 patients : 8 patients recevaient un traitement de fond a base de sulfasalazine pour 7 patients et sels d'or pour un patient (Fig. 9).

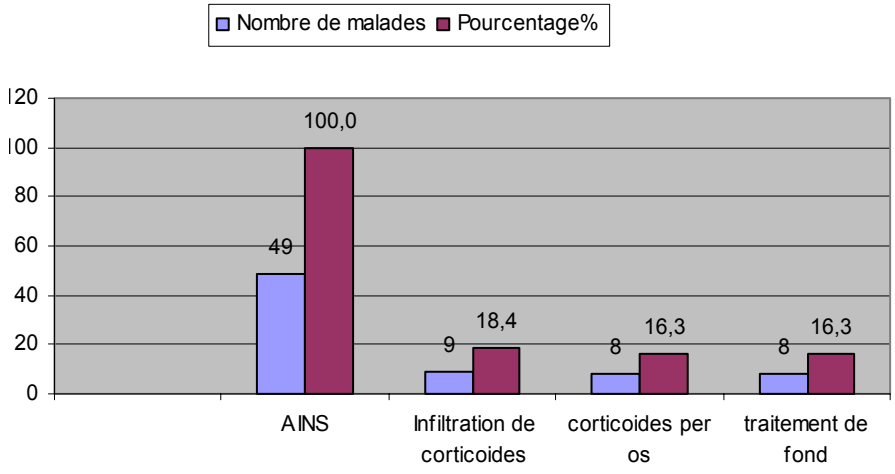


Figure 24 : Traitements reçus par les malades

DISCUSSION

La première description d'une association entre un allèle HLA et une maladie complexe le fut pour la spondylarthrite ankylosante il y a près de 30ans [69].

La spondylarthrite ankylosante et la plus fréquente des maladies du groupe des Sp. Sa pathogénie (bien qu'incomplètement connue a l'heure actuelle [70]) est fortement liée a l'antigène de classe I du CMH HLA B27 dont il a été prouvé par l'étude d'animaux transgéniques qu'il est le plus important facteur génétique de susceptibilité [71]. Cependant, l'importance de cette association varie en fonction de l'origine ethnique des patients. Chez les malades blancs originaires de l'Europe de l'Ouest, HLA B27 est retrouvé chez 80 à 95 % des cas de spondylarthrite ankylosante contre environ 8% dans la population générale [69].

Notre étude, est le premier travail épidémiologique au Maroc concernant la prévalence de l'HLA B27 chez les malades atteints de spondylarthrite ankylosante.

Nous avons travaillé sur une série de 49 malades atteints de spondylarthrite ankylosante recrutés à partir des consultations de rhumatologues aussi bien du secteur privé que public dans la wilaya de marrakech. Sont inclus dans l'étude les patients répondant aux critères d'Amor et de l'ESSG [1, 2].

Notre population de spondylarthrite ankylosante est conforme a celle d'autres études [72, 73, 74, 75] en ce qui concerne les caractéristiques principales des patients (Tableau VI). Seul le sex-ratio est inhabituel, ce rapport change entre les différentes études, de 6.3 en Jordanie à 2.7 en Tunisie [72, 74].

Dans l'étude de Frikha et Marzouk [72], le mode de début était essentiellement pelvi-rachidien (54%), de même que dans l'étude thaïlandaise de Deesomchok et Tumrasvin (78.68 %) [76]. Alors qu'il était essentiellement mixte dans notre série (65,3 %).

Tableau VI : caractéristiques des patients selon les auteurs

	Nombre de malades	Sex-ratio H/F	Age moyen	Age de début de la maladie
Notre série	49	29/20 (1.5)	37.6	28.7
Frikha et Marzouk (Sfax, Tunisie) [71]	83	61/22 (2.7)	38.8	30.5
Alamanos et Papadopoulos (Grèce du nord) [72]	113	93/20 (4.6)	39.8	30.5
Askari et Al-Bdour (Jordanie) [73]	22	19/3 (6.3)	33.8	---------
Burch et Issacs [74] (sud Afrique)	35	29/6 (4.8)	----------	28.7

Nous avons observé un syndrome articulaire périphérique chez 33 % des patients.

Il s'est présenté, conformément aux données de la littérature, sous forme d'une oligoarthrite des membres inférieurs dans la majorité des cas. Ce qui est comparable aux résultats des autres études (tableau II) sauf pour Deesomchok et Tumrasvin qui ont rapporté 72,3 % d'atteintes articulaires périphériques [76].

Dans notre série, l'atteinte périphérique à type de coxite est retrouvée chez 42,5 %, un pourcentage important par rapport a ce que Frikha et Marzouk ont rapporté (20 %). Ceci rejoint les constatations de l'étude de Benamour et Bettal [77] qui ont essayé, à partir d'une série de 334 cas colligés dans le service de médecine interne de Casablanca en 20 ans, de relater les différents aspects des spondylarthropathies dans le contexte marocain et de définir leurs spécificités particulières. Ceux-ci jugent que les spondylarthropathies marocaines sont sévères en raison de la fréquence et de la gravité des coxites.

Tableau VII : particularités cliniques de la SPA selon les auteurs

	Synd.articulaire périphérique	Manif.extra-articulaire	uvéite	Sacro-iliite Bilatérale
Notre étude	32,7 %	32 %	4 %	95,7 %
Alamanos et Papadopoulos	35,4 %	13,3 %	Manif. principale	100 %
Deesomchok et Tumrasvin [75]	72,13 %	14,75 %	11,47 %	98,36 %
Askari et Al-Bdour	44 %	28 %	22 %	100 %
Burch et Issacs	54 %	17 %	17 %	100 %

Les manifestations extra-articulaires sont observées chez 32 % des patients. Nous avons observé seulement deux cas d'uvéite, ce qui est très peu par rapport a ce qui a été décrit dans les autres études. Ceci est du probablement au fait que le bilan ophtalmologique n'a pas été demandé chez la majorité des patients de notre série ou bien au fait que la relation exacte entre les pathologies axiales et l'uvéite n'est toujours pas claire. L'uvéite associée a la spondylarthrite ankylosante et au syndrome de Reitre touche fréquemment un seul œil avec une grande tendance de récidive dans l'autre œil [78].

La prévalence de l'antigène HLA B27 dans notre population est de 67 %, Ce qui est un peu loin des résultats caucasiens (95 %)[69], et de ce qui a été décrit dans d'autres études européennes ou la prévalence est de 94 % en Espagne, 80 % en Grèce [79, 73].

Cette prévalence, bien que inférieure à celles précédemment citées, reste un résultat important témoignant d'une association très probable entre la spondylarthrite ankylosante et le HLA B27 dans notre pays. La détermination de la prévalence du HLA B27 dans la population générale est nécessaire afin de pouvoir conclure en l'association HLA B27 et SPA et en l'intérêt diagnostique de la recherche du gène HLA B27 dans la SPA si le tableau clinique de celle-ci est incomplet.

Askari et Al Bdour [74] ont rapporté que la prévalence de l'HLA B27 change de manière significative entre les différents pays du moyen orient avec des pourcentages allant de 90 % et 75 % respectivement en Iran et en Jordanie à 25,7 % en Kuwait [80, 81], ce qui prouve qu'il y a une différence génétique importante entre ces différentes populations vu le brassage ethnique favorisé par plusieurs phénomènes dont le colonialisme et l'émigration qu'ont connu les arabes surtout au moyen orient.

La prévalence du HLA B27 dans notre travail était très proche des résultats d'autres études africaines : 60 % en Afrique du sud et 52,8 % en Tunisie [75, 72]. Sauf pour l'Afrique sub-saharienne [82]. En effet Mijiyawa a trouvé que le HLA B27 est pratiquement absent chez la population de l'Afrique sub-saharienne ce qui va avec l'extrême rareté de la spondylarthrite ankylosante dans ces régions. Le HLA B27 n'est présent que chez 6 % des malades atteints de SPA. Ainsi il a conclut que le HLA B27 ne peut être utilisé comme un outil de diagnostic chez les africains noirs.

Tableau VIII : Prévalence du HLA B27 selon les auteurs

Série	Nombre de malades	Prévalence du HLA B27
Frikha et Marzouk (Sfax, Tunisie) [71]	83	52.8 %
Alamanos et Papadopoulos (Grèce du nord) [72]	11	80.5 %
Askari et Al-Bdour (Jordanie) [73]	22	75 %
Burch et Issacs [74] (sud Afrique)	35	60 %
Fernandez-Sueiro et Alonso (Espagne)	106	94.3 %
Deesomchok et Tumrasvin [75] (Thaïlande)	61	91.07 %
Notre série	49	67, 3 %

Ces constatations peuvent suggérer qu'il existe une différence de la distribution génétique entre les africains noirs et blancs. Ceci a été infirmé par Burch et Issacs qui ont mené une étude comparative entre les noirs et les blancs en Sud Afrique. Ils ont confirmé la rareté de la spondylarthrite ankylosante chez les africains noirs, mais ils ont montré que le profil de la maladie est le même entre les deux groupes ainsi que la prévalence de l'HLA B27.

Dejelo et al. ont aussi étudiés des patients atteints de SPA et issus de deux ethnies différentes : Américains blancs et noirs, et ils ont trouvé une distribution génétique similaire entre les deux groupes [83].

Rapport-Gratuit.com

Brown et Jepson ont remarqué que la spondylarthrite ankylosante est extrêmement rare en Gambie alors que la prévalence de l'HLA B27 (6 %) est similaire a celle remarqué dans les populations caucasiennes [84].

Toutes ces études sus-citées suggèrent la possible intervention de plusieurs facteurs dans la prédisposition à la spondylarthrite ankylosante. Parmi ces facteurs nous citons :

✠ Le polymorphisme du gène HLA B27

Le HLA B27 est un marqueur sérologique correspondant à 25 allèles : HLA B* 2701 à HLA B* 2723. Ces allèles sont aussi nommés sous-types HLA B27. La survenue de spondylarthrite ankylosante est associée a chacun des dix premiers sous-types [69].

Le HLA B* 2703 est relativement fréquent en Gambie et il diffère de l'HLA B* 2705 le sous-type caucasien prédominant par la substitution d'un seul acide aminé : une tyrosine par une histidine en position 59.

Brown et jepson ont supposé que la rareté de la spondylarthrite ankylosante dans de l'Afrique sub-saharienne peut être due au faible risque de développer une SPA chez les individus porteurs du HLA B*2703 par rapport aux autres sous-types associés a cette pathologie.

Une hypothèse qu'ils n'ont pas retenue vu que leur étude a révélé que ni le HLA B*2703 ni le HLA B*2705 ne sont associés à la spondylarthrite ankylosante en Gambie.

✠ L'intervention d'autres facteurs génétiques que le HLA B27

Les résultats d'études épidémiologiques et familiales de fratrie et de jumeaux font penser que l'intervention d'autres facteurs génétiques que le HLA B27 est très vraisemblable.

En effet le risque de développer une SPA chez les apparentés B27 d'un sujet HLA B27 atteint est nettement plus élevé que le risque observé chez sujets HLA B27 de la population générale [85]. Il a en outre été rapporté des formes familiales de spA, en l'absence même du HLA B27 [86].

Askari et Al Bdour rapportent dans leur étude un cas de deux frères atteints de SPA. L'un est HLA B27 positif et l'autre est HLA B27 négatif. Nous avons aussi observé dans notre étude un cas de SPA familiale avec deux frères et une sœur, deux étaient HLA B27 positif, et le troisième était HLA B27 négatif.

Les études de jumeaux font état d'un taux de concordance pour la SPA de 63 % entre jumeaux monozygotes (génétiquement identiques), alors que ce taux n'est que de 23 % entre jumeaux dizygotes (dans la ressemblance génétique est équivalente à celle de germains non jumeaux) partageant le HLA B27, ce qui confirme, outre la très forte composante génétique de la maladie, que d'autres facteurs génétiques que le HLA B27 y contribuent [87].

Parmi les gènes candidats, ceux de la région HLA (HLA B, HLA-DR, TNF&….) ont été les plus étudiés.

Brown et al. [88] Ont étudié une importante population anglaise de patients B27+ et de témoins B27+ (n = 13634) et ils ont noté une discrète, mais significative association entre le DR1 et la SPA, sans lien avec la HLA B27. Dans une population anglaise, encore, Brown et Wordsworth ont trouvé la même association entre le DR1 et la SPA indépendamment du HLA B27, ainsi qu'une faible association avec un autre allèle HLA-DR (DR8).

Des études épidémiologiques et familiales suggèrent l'influence de l'action d'autres facteurs génétiques en dehors de la région HLA. La recherche de ces gènes de susceptibilité est devenue réaliste grâce aux techniques de localisation au hasard sur l'ensemble du génome.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

CONCLUSION

Notre étude est le premier travail épidémiologique au Maroc qui se fixe comme objectif d'étudier la prévalence du gène HLA B27 chez les malades atteints de spondylarthrite ankylosante.

Dans cette étude le gène HLA B27 est retrouvé chez 67 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Selon donc une prévalence moins importante de celles rapportées dans les études Européennes, mais qui reste comparable a ce qui a été décrit dans d'autres études africaines.

Les résultats de cette étude suggèrent qu'il existe une association entre la spondylarthrite ankylosante et le HLA B27 au Maroc, La détermination de la prévalence du HLA B27 dans la population générale est nécessaire afin de pouvoir conclure en cette association et en l'intérêt diagnostique de la recherche du gène HLA B27 dans la SPA si le tableau clinique de celle-ci est incomplet.

RESUMES

Résumé

L'association entre le HLA B27 et la spondylarthrite ankylosante est une des plus fortes associations connues entre une molécule de classe I du CMH et une maladie. Il n'existe pas d'études épidémiologiques évaluant la prévalence de l'antigène HLA B27 chez le patient marocain. Notre étude est le premier travail épidémiologique au Maroc qui se fixe comme objectif d'étudier la prévalence du gène HLA B27 chez les malades atteints de spondylarthrite ankylosante.

Nous avons travaillé sur 49 patients recrutés à partir des consultations de rhumatologues, aussi bien du secteur privé que public. Sont inclus dans l'étude les patients répondants aux critères d'Amor et de l'ESSG. Les prélèvements ont été réalisé à l'hôpital Ibn Tofail, et ont été analysés au laboratoire de biochimie immunologie à la faculté des sciences de l'université Mohammed V de rabat.

Les données démographiques de notre population sont identiques aux données de la littérature en ce qui concerne les caractéristiques principales des patients et la présentation clinique de la maladie, en dehors d'une fréquence plus élevée des coxites qui font la gravité de la spondylarthrite ankylosante au Maroc. Le gène HLA B27 est retrouvé chez 67 % des patients de notre série, Selon donc une prévalence moins importante de celles rapportées dans les études Européennes, mais qui reste comparable a ce qui a été décrit dans d'autres études africaines.

Les résultats de cette étude suggèrent qu'il existe une probable association entre la spondylarthrite ankylosante et le HLA B27 au Maroc, qui fait de ce dernier un marqueur génétique de susceptibilité à la maladie.

La détermination dans la population générale du gène HLA B27 est nécessaire afin de pouvoir conclure en l'association HLA B27 et SPA et en l'intérêt diagnostique de Sa recherche dans les situations de diagnostic douteux.

Summary

The association between the HLA B27 and the ankylosing spondylitis is one of the strongest known associations between a molecule of class1 of MHC (Major Histocompatibility Complex)and a disease. There are no epidemiological studies that evaluate the prevalence of the HLA B27 antigen among Moroccan patients. Our study is the first epidemiological work in Morocco aiming at studying the prevalence of the HLA B27 gene among people with an ankylosing spondylitis.

We have worked on 49 patients gathered from the consulting of rheumatologists from both the private and public sectors. Only patients satisfying the diagnostic criteria of Amor and the ESSG were included in the study. The taking away were carried out at Ibn Tofail hospital and analyzed at the laboratories of biochemistry and immunology of the faculty of science of Mohammed V University in Rabat.

The demographic data about our population are identical to those found in the literature as far as the major characteristics of patients and the clinical presentation of the disease are concerned, apart from a higher frequency of coxite which makes the ankylosing spondylitis serious in Morocco. The HLA B27 gene is found in 67% of patients in our study with less important prevalence than that reported in European studies. Yet, it remains comparable to what has been described in other African studies.

The results of this study suggest that there is an association between ankylosing spondylitis and HLA B27 in Morocco, which makes of the latter a genetic marker of sensitiveness to the disease. Studying the prevalence of the HLA B27 gene among general population is necessary to confirm this association and the interest of looking for HLA B27 in doubtful diagnosis of ankylosing spondylitis

ملخص

يعتبر الربط بين الجين الوراثي HLA B27 والتهاب العمود الفقري التيبسي من بين أقوى الصلات المعروفة بين جزيئة الدرجة1 ل MHC ومرض ما. لا توجد أية دراسات إبيدميولوجية تقيم انتشار المولد المضاد HLA B27 لدى المرضى المغاربة. وتعتبر دراستنا أول عمل إبيدميولوجي في المغرب يهدف إلى دراسة انتشار الجين الوراثي HLA B27 لدى المرضى المصابين بالتهاب العمود الفقري التيبسي.

لقد اشتغلنا على 49 مريضا تمت معاينتهم من طرف اختصاصيين في أمراض الروماتيزم في كلا القطاعين الخاص والعام. وقد أدرج في الدراسة المرضى الذين يوافقون معايير تشخيص "أمور" والمجموعة الأوروبية لدراسة التهاب الفقرات (ESSG). أخذت العينات بمستشفى ابن طفيل وتم تحليلها بالمختبرات البيوكيميائية والمناعتية بكلية العلوم التابعة لجامعة محمد الخامس بالرباط.

وجدنا أن المعطيات الديموغرافية لساكنتنا مطابقة لما كتب في هذا المجال فيما يتعلق بالمميزات الرئيسية للمرضى والتقديم السريري للمرض ماعدا فيما يخص ترددا أكثر ارتفاعا لمفاصل الورك التي تمثل خطورة التهاب العمود الفقري التيبسي بالمغرب. وجد الجين الوراثي HLA B27 عند 67% من مرضى دراستنا مما يشكل انتشارا أقل أهمية من ذاك المنقول في الدراسات الأوروبية، لكنه يظل مشابها لما تم وصفه في الدراسات الإفريقية.

تشير نتائج هذه الدراسة إلى وجود صلة بين التهاب العمود الفقري التيبسي وHLA B27 في المغرب مما يجعل هذا الأخير عامل وراثي لقابلية اكتساب المرض.
إن تحديد انتشار الجين الوراثي HLA B27 بين الساكنة العامة أمر ضروري لتأكيد الربط بين التهاب العمود الفقري التيبسي وHLA B27 و أهمية البحث عن هذا الأخير في حالة التشخيص الغير المؤكد.

BIBLIOGRAPHIE

1- **Amor B;, Dougados M, Mijiyawa M; critères diagnostiques des spondylarthropathies.**

Rev rhum Mal Ostéoartic 1990 ; 57.

2- **Dougados M., Van Der Linden S., Jihlin R. et coll. The Eeuropean Spondylarthropathy Stady** Group preliminary criteria for the classification of spondylarhropathy; Arthritis Rheum 1991; 34

3- **Moll J.M. Haslock I., Macrae I.F., Wright V. Association between ankylosing spondylitis,** psoriatic arthritis, reiter's disease, the intestinal arthropathies, and behçet's syndrome. Medicine (Baltimore) 1974; 53.

4- **Figure disponible sur : www.Rhumato.info**

5- **Hochberg M.C., Bias W.B., Arnett F.C. Family stadies in HLA B27 associated arthritis.** Medicine 1978; 57.

6- **Amor B., Feldmann J.L., delbarre F. et coll. HLA antigen W27 a genetic link between** ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome?. N Engl J Med 1974.

7- **Boyer GS, Lanier AP, Templin W, Bulkow L. Spondylarthropathy and rheumatoid arthritis in** an Alaskan Yupik Eskimos. J Rheumatol 1990 ; 17 : 489-95.

8- **Oen K, Postl B, Chalmers IM, Ling N, Schroeder ML, Baragar FD, et al. Rheumatic diseases in** an Inuit population. Arthritis Rheum 1986 ; 29 : 65-74.

9- **Gran JT, Husby G, Hordvik M. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in** a young middle-aged population of Tromso, northern Norway
Ann Rheum Dis 1985; 44:359-67

10- **Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of** spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum 1998;41:58-67.

Rapport-Gratuit.com

11- **Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing** ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population.
Arthritis Rheum 1984; 27:241-9.

12- **Adebajo A.O, Davis P. Rheumatology on the dark continent :not so dark as it was.** J.Rheumatol 1992 ; 19:195-7

13- **Blanche P,Saraux A,Taelman H, sicard D Menkes C.J. arthrites au cours de l'infection par** le VIH.etude prospective menée au Rwanda sur 76 cas. Présse Med 1993 ; 22 :1128-32

14- **Wigley R.D Zhang N.Z Zeng Q.Y et Coll.Rheumatic diseases in china. J.Rheumatol** 1994;21:1484-90

15- **H. Zachariae, Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for** therapy, *Am. J. Clin. Dermatol.* 4 (2003), pp. 441–447

16- **Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, LeBihan E et al.** Prevalence of spondylarthropathies in France – 2001. Ann. Rheum. Dis. Apr 7 2005

17- **Leirisalo-Repo M. Early arthritis and infection. Curr Opin Rheumatol 2005;17:433-9.**

18- **McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbo W, Hawkey P, Henshaw K, et al.** Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy.
Ann Rheum Dis 2002;61:534-7.

19- **Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis.**

Ann Rheum Dis 1971;30:213-23.

20- **Fassbender HG. Pathological aspects and findings of Bechterew's sundrome** and osteoarthropathia psoriatica. Scand J Rheumatol 1979(suppl 32):50-60.

21- Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:316-21

22- **Paolaggi JB, Durigon M, Pie Pou P, Struz P, Le Parc JM. Étude anatomopathologique des** enthésopathies des spondylarthropathies inflammatoires. Rev Rhum 1987;54:249-53.

23- **Sieper S, Braun B. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen,** autoimmunity or both? Arthritis Rheum 1995;38: 1547-54.

24- **Berthelot J-M, Glemarec J, Guillot P, Laborie Y, Maugars Y. New pathogenic hypotheses** for spondyloarthropathies. Joint Bone Spine 2002;69:114-22.

25- **S. Van der Linden and D. van der Heijde , Clinical aspects, outcome assessment, and** management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis. *Curr Opin Rhumatol* 12 (2000), pp. 263–268.

26- **H. Locht, E. Kihlström and F.D. Lindström , Reactive arthritis after Salmonella** among medical doctors-Study of an outbreak. *J Rheumatol* 20 (1993), pp. 845–848

27- **J. Taurog, S.D. Maika, N. Satumtira, M.L. Dorris, I.L. McLean and H. Yanagisawa** , Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Immunol Rev* 169 (1999), pp. 209–223.

28- **T. Schaeverbeke, J. Sibilia and C. Bébéar , Micro-organismes impliqués dans les arthrites** réactionnelles. *Réflexions Rhumatologiques* 8 (1998), pp. 11–24.

Rapport-gratuit.com
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

29- **J.C. Edwards, P. Bowness and J.R. Archer , Jekyll and Hyde : the transformation** of HLA-B27. *Immunol Today* 21 (2000), pp. 256–260.

30- **Maksymowych W. Ankylosing spondylitis. At the interface between bone and cartilage.** J Rheumatol 2000;27:2295-301.

31- **Gaucher A, Péré P, Régent D, Grandhaye P, Aussedat R, Vivard T. Spondylarthropathies or** ossifying polyenthesitis. Scintigraphic and scanographic evidence. Rev Rhum 1987;54:243-8.

32- **Shichikawa K, Tsujimoto M, Nishioko J, Nishibayashi Y, Matsumoto K. Histopathology** of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis. In: Ziff M, Cohen SB, editors. Advances in Inflammatory Research: The Spondylarthropathies, 9. New York: Raven Press; 1985.

33- **I. Alvarez and J. Lopez de Castro , HLA-B27 and immunogenetics** of spondylarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 12 (2000), pp. 248-253.

34- **R.A. Colbert , HLA-B27 misfolding and spondylarthropathies : not so groovy after all ?.** *J Rheumatol* 27 (2000), pp. 1107-1109.

35- **figure disponible sur : www.cryst.bbk.ac.uk**

36- **R.L. Allen, C.A. O'Callaghan, A.J. McMichael and P. Bowness , Cutting edge : HLA-B27 can** form a novel beta-2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol* 162 (1999), pp. 5045-5048.

37- **R.L. Allen, P. Bowness and A.J. McMichael , The role of HLA-B27 in spondyloarthritis.** *Immunogenetics* 50 (1999), pp. 220-227.

38- **J.P. Mear, K.L. Schreiber, C. Münz, X. Zhu, S. Stevanovic, H.G. Rammensee *et al.*,** Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondylarthropathies. *J Immunol* 163 (1999), pp. 6665-6670.

39- **X. Ling, T. Tamaki, Y. Xiao, S. Kamangar, C. Clayberger, D.B. Lewis *et al.*, An** immunosuppressive and anti-inflammatory HLA class I-derived peptide binds vascular cell adhesion molecule-1. *Transplantation* 70 (2000), pp. 662-667. |

40- **E. Nossner and P. Parham , Species-specific differences in chaperone interaction of** human and mouse major histocompatibility complex class I molecules. *J Exp M* 181 (1995), pp. 327-337.

41- **M.A. Khan , Polymorphism of HLA-B27 and association with disease. *J Rheumatol*** 27 (2000), pp. 1110-1114.

42- **G. Falgarone, H.S. Blanchard, B. Riot, M. Simonet and M. Breban , Cytotoxic T-cell** mediated response against Yersinia pseudotuberculosis in HLA-B27 transgenic rat. *Infect Immun* 67 (1999), pp. 3373-3379.

43- **R.G. Urban, R.M. Chicz, W.S. Lane, J.L. Strominger, A. Rehm, M.J. Kenter *et al.*, A subset of** HLA-B27 molecules contains peptides much longer than nonamers. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (1994), pp. 1534-1538.

44- **figure disponible sur : www.pathexo.fr**

45- **El Maghraoui A, Borderie D, Edouard R, Roux C, Dougados M. Osteoporosis, body** composition and bone turnover in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1999; 26 : 2205-9

46- **El Maghraoui A, Chaouir S, Bezza A, Tabache F, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V,** Archane MI. Evaluation de la densité minérale osseuse par tomodensitométrie quantitative au cours de la spondylarthrite ankylosante. Rev Mar Rhum 2003; 15 :129-33

47- **El Maghraoui A, Dougados M, Freneaux E, Chaussade S, Amor B, Breban M. Concordance** between abdominal scintigraphy using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labelled leucocytes and ileocolonoscopy in patients with spondyloarthropathies and without clinical evidence of inflammatory bowel disease. Rheumatology 1999; 38: 543-6

48- **El Maghraoui A, Chaouir S, Abid A. Bezza A, Tabache F, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon** V, Archane MI. Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings, and pulmonary function testing. Clin Rheum 2004 (in press)

49- **Abouzahir A, El Maghraoui A, Tabache F, Bezza A, Chaari J, Ghafir D, Ohayon V, Archane** MI.Sarcoïdose et spondylarthrite ankylosante. A propos d'un cas et revue de la littérature. Ann Méd Int 2002; 153:407-10g

50- **Goupille P, Jeannou J, Roulot B, Valat JP. Rhumatisme psoriasique. Encycl Méd Chir** (Elsevier, Paris), Appareil Locomoteur, 14-240-A-10, 10p.

51- **J.M.H. Moll and V. Wright , Psoriatic arthritis.** ***Semin Arthritis Rheum*** 3 **(1973), pp. 51-78.**

52- **P.S. Helliwell and W.J. Taylor, Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis,** *Ann. Rheum. Dis.* 64 (2005)

53- **W.J. Taylor, P.S. Helliwell, D.D. Gladman, P. Mease, M. Mielants and A. Marchesoni, A** validation of current classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis – preliminary results of the CASPAR study, *Ann. Rheum. Dis.* 64 (2005)

54- **CHAMOT (A.M)., BENHAMOU (C.L)., KAHN (M.F)., BERANECK (L.), KAPLAN (G.), PROST (A.).** Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO) : résultats d'une enquête nationale. – Rev. Rhum. 1987, 54,

55- **LE GOFF (P.), BARON (D.), LE HENAFF (C.), EHRHART (A.), LEROY (J.P.). Arthrites** destructrices périphériques au cours de la pustulose palmo-plantaire. A propos de trois observations.- Rev. Rhum. 1992, 59,

56- **BERANECK (L.), KAPLAN (G.), GIRARDET (J.) PH. Ostéite chronique récurrente multifocale.** Rapport avec le SAPHO. – Rev. Rhum. 1990, 57,

57- **LE GRAND (E.), AUDRAM (M.), ROUSSELET-CHAPEAU (M.C.), LE LEVIER (F.), BRITHNER (L.),** VIGOUROUX (B.), PIDHORZ (L.), BREGEON (CH.). Syndrome SAPHO et ostéosarcome iliaque. – Rev. Rhum. 1995, 62,

58- **BOUCHAUD-CHABOT (A.), HAYEM (G.), MEYER (O.), PALAZZO (E.), KAHN (M.F.). Etude** rétrospective de 72 cas de SAPHO avec un suivi moyen de 14 ans. – Rev. Rhum. 1994

59- **GERSTER (J.C.). Manifestations ostéo-articulaires des pustuloses, acnés et syndromes** apparentés. Encycl Méd Chir (Paris – France), Appareil locomoteur 14-241 -A10, 1993

60- **BENHAMOU (C.L.), CHAMOT (A.M.), KAHN (M.F.). Le syndrome synovite acné pustulose** hyperostose ostéite (SAPHO). – Ann. Dermatol. Venerol. 1988, 115, 613-618

61- **KAHN (M.F.), BOUVIER (M.B.), PALAZZO (E.), TEBIB (J.), COLSON (F.). Stermoclavicular** pustulotic osteitis (SAPHO). 20 years interval between skin and bone lesions. - J. Rheumatol. 1991

62- **Toivanen A, Toivanen P. Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004;18.**
1 Leirisalo-Repo M. Early arthritis and infection. Curr Opin Rheumatol 2005;17

63- **A.J. GREENSTEIN et coll. The extra-intestinal complications of crohn's disease and** ulcérative colitis a study of 700 patients. Medicine 1976, 55

64- **EM. GAVALLESE, F.G. KANTROWITZ. Arthritic manifestations of inflammatory bowel** disease. Am. J. Gastroentérol. 1988, 83

65- **J.L. LE QUINTREC. Signes d'appel inhabituels de la maladie de crohn.**
Gazette Med, 1987, 94

66- **Y. BOUHNIK et coll. Revue Marocaine de Rhumato, 1996 , 6** Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody infliximab. Arthritis Rheum 2000; 43

67- Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody infliximab. Arthritis Rheum 2000; 43

68- **Sayer, D.C., Cassell, H.S. and Christiansen, F.T. 1999. HLA-B*27 typing by sequence** pecific amplification without DNA extraction. Mol. Pathol. 52, p. 300.

69- **Eliaou J F. Région HLA et pathologies ostéoartiulaires. Encycl Med Chir,** Appareil locomoteur, 14-011-A-10, 2002

70- **S. Gonzales, J. Martinez-Borra and C. Lopez-Larrea, Immunogenetics, HLA B27 and** spondylarthropathies. Curr Opin Rheumatol 11. 1999.

71- **R.E. Hammer, S.D. Maika, j.A. Richardson, J.P. Tang and J.D. Taurog, spontaneous** inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA B27 and human beta 2m: an animal model of HLA B27-associated human disorders. Cell 63. 1990

72- **F. Frikha[a], S. Marzouk[a], M. Jallouli[a], M. Frigui[a], N. Kaddour[a], S. Jribi[a], S. Meftah[a],** S. Grine[a] and Z. Bahloul[a] , la spondylarthrite ankylosante: étude d'une série de 83 cas, Revue du Rhumatisme Volume 73, Issues 10-11 , November 2006, Page 1251

73- **Y. Alamanos, N. G. Papadopoulos[1], P. V. Voulgari[1], A. Karakatsanis, C. Siozos[2]** and **A. A.** Drosos[1] , Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983–2002, Rheumatology 2004; 43: 615–618

74- **Ayman Askari, Muawyah D Al-Bdour, Abdalla Saadeh, Amr H Sawalha,** Ankylosing spondylitis in north Jordan: descriptive and analytical study, *Ann Rheum Dis* 2000;59:571

75- **Vanessa C. Burch, Sedick Issacs, and Asgar A. Kalla, Ethlicity and Patterns of** spondyloarthritis in South Africa- Analysis of 100 patients. The Journal of rheumatology 1999; 26.

76- **Deesomchok U, Tumrasvin T, Clinical study of Thai patients with ankylosing spondylitis;** Clin Rheumatol. 1985 Mar;4(1):76-82.

77- S. Benamour, S. Bettal, A. Moudatir, O. Jalal, H. El Kabli, Spondylarthropathies : 6tude de 334 cas ; Rev M&t Interne 2001 ; 22 Suppl 1

78- **Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the** spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:771-784

79- **Fernandez-Sueiro JL, Alonso C, Blanco FJ, Rodriguez-Gomez M, Galdo F, Gonzalez-Gay MA**, Prevalence of HLA-B27 and subtypes of HLA-B27 associated with ankylosing spondylitis in Galicia, Spain, Clin Exp Rheumatol. 2004 Jul-Aug;22(4):465-8.

80- **Davatchi F, Nikbin B, Ala F, Histocompatibility antigens (HLA) in rheumatic diseases in** Iran. J Rheumatol Suppl. 1977;3:36-8

81- **Alharbi SA, Mahmoud FF, Al Awadi A, Al Jumma RA, Khodakhast F**, Alsulaiman SM, Association of MHC class I with spondyloarthropathies in Kuwait, Eur J Immunogenet. 1996 Feb;23(1):67-70

82- **Mijiyawa M, Oniankitan O, Khan MA. Spondylarhtropathies in sub-saharan Africa.** J Rheumatol1993 ; 20

83- **C. L. Dejelo, W.E. Braun, M.A. Khan and J. D. Clough, HLA-DR antigens and ankylosind** spondylitis. Transplantation Proceeding 10 1978: 971-972.

84- **M A Brown, A Jepson, A Young, H C Whittle, B M Greenwood, B P Wordsworth Ankylosing** spondylitis in West Africansevidence for a non-HLA-B27 protective effect, *Ann Rheum Dis* 1997;56:68-70 (January)

85- **Calin A. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis** and B27 positive healthy controls. Arthritis Rheum 1983; 26: 1460-4.

86- **Enlow R.W., Bias W.B., Arnett F.C. The spondylitis og inflammatory bowel disease.** Evidence for non-HLA linkes axial arthropathy. Arthritis Rheum 1997; 40: 1823-8.

87- **Brown M.A., Kennedy L.G. MacGregor A.J. et coll. Susceptibility to ankylosing spondylitis** in twins; The role of genes HLA, and the environement . Arthritis Rheum 1997; 40:1823-8.

88- **M.A. Brown, L.G. Kennedy, C. Darke, K. Gibson, K.D. Pile, J.L. Shatford, A. Calin and B.P.** Wordsworth, the effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. Arthritis rheum 41 1998:460-5

Rapport-Gratuit.com