

UNIVERSITE D'ALGER

INSTITUT DES SCIENCES MEDICALES



# THESE

pour l'obtention du titre de Docteur en Sciences Médicales

soutenue le ..... 1985

par

**Monsieur DJOUDI HACHEMI**

Docteur en Médecine

## ETUDE

DU SYSTEME HLA DANS LA POPULATION  
APPLICATIONS EN RHUMATOLOGIE

32-610

32-610-44-1

UNIVERSITE D'ALGER

INSTITUT DES SCIENCES MEDICALES

TH. 61-341  
Ex 1

# THESE

pour l'obtention du titre de Docteur en Sciences Médicales

soutenue le ..... 1985

par

**Monsieur DJOUDI HACHEMI**

Docteur en Médecine



## ETUDE

**DU SYSTEME HLA DANS LA POPULATION  
APPLICATIONS EN RHUMATOLOGIE**

## REMERCIEMENTS

Je remercie,

Le Professeur B.ANOR, mon directeur de thèse; qui nous a fait l'honneur de nous confier ce passionnant travail de thèse.

Le Professeur M.DRIF, pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son service, et sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé.

Le Professeur P.COLONNA, mon rapporteur de thèse; il a partagé avec nous les difficultés rencontrées dans la réalisation de ce travail.

Mme M.BENHALIMA-BOUALI et Mme H.BENYAHIA qui ont contribué à la réalisation de ce travail dans un esprit d'équipe.

Tout le personnel médical et para-médical des services de Rhumatologie d'Alger, Douera, et du service de Réanimation -Toxicologie d'Alger.

DEDICACES

Je dédie cette thèse;

à ma femme et mes enfants,

à mes parents et toute ma famille,

à mes beaux-parents et ma belle famille,

à tous mes maîtres de la Faculté et par-

ticulièrement à;

mon maître le Professeur H.KLIOUA,

et monsieur le Professeur M.BAYOU,

à tous mes amis et collègues.

PLAN

- INTRODUCTION.

- RAPPEL SUR LE SYSTEME HLA ET SES APPLICATIONS.

\* MATERIEL-METHODOLOGIE ET METHODES

\* RESULTATS.

1) ETUDE DE LA POPULATION TEMOIN.

PLAN

a) Etude antigénique.

b) Etude des fréquences haplotypiques  
et déséquilibre de liaison.

c) Discussion.

2) ETUDE DES SPONDYLARTHRIITES ANKYLOSANTES.

1) Etude antigénique.

2) Etude haplotypique et déséquilibre  
de liaison.

3) Les spondylarthrites ankylosantes B27-.

- Etude antigénique. PLAN

- Etude haplotypique et déséquilibre de liaison.

- INTRODUCTION.

4) ETUDE DES SpA JUVENILES.

- RAPPEL SUR LE SYSTEME HLA ET SES APPLICATIONS.

CO - MATERIEL-METHODOLOGIE ET METHODES

BI - RESULTATS.

1) ETUDE DE LA POPULATION TEMOIN.

a) Etude antigénique.

b) Etude des fréquences haplotypiques  
et déséquilibre de liaison.

c) Discussion.

2) ETUDE DES SPONDYLARTHrites ANKYLOSANTES.

1) Etude antigénique.

2) Etude haplotypique et déséquilibre  
de liaison.

3) Les spondylarthrites ankylosantes B27-.

- Etude antigénique.
- Etude haplotypique et déséquilibre de liaison.

4) ETUDE DES SpA JUVENILES.

5) ETUDES FAMILIALES.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION.

## INTRODUCTION.

La spondylarthrite ankylosante est une affection rhumatismale à tendance ankylosante de pronostic sévère dans les pays du Maghreb.

Des liens avec l'antigène HLAB27, sont connus depuis les travaux INTRODUCTION. et Schlosstein en 72-73.

Des études ont été consacrées à ce thème en Algérie et dans les pays du Maghreb. C'est pourquoi, nous avons jugé utile d'entreprendre:

- une étude HLA d'une population témoin du Grd-Alger
- et une étude HLA des spondylarthrites algériennes afin:
  - de définir la population témoin nous servant de référence.



INTRODUCTION.

La spondylarthrite ankylosante est une affection rhumatismale à tendance ankylosante de pronostic sévère dans les pays du Maghreb.

Ses liens avec l'antigène HLAB27, sont connus depuis les travaux de Brewerton et Schlosstein en 72-73.

Peu d'études ont été consacrées à ce thème en Algérie et dans les pays du Maghreb. C'est pourquoi, nous avons jugé utile d'entreprendre:

- une étude HLA d'une population témoin du Grd-Alger
- et une étude HLA des spondylarthrites algériennes afin:
  - de définir la population témoin nous servant de référence.

- d'établir le profil et les particularités HLA des SpA algériennes.
- de tenter de déterminer la prévalence des spondylarthrites ankylosantes dans la population étudiée, prévalence établie à partir de sujets sains, porteurs de l'antigène HLA B27.

RAPPEL SUR LE SYSTEME HLA ET SES  
APPLICATIONS.

## 1) Rappel:

Le système HLA de découverte récente offre des perspectives multiples et variées.

C'est un système complexe, en plein remaniements. Il est formé de plusieurs loci, à chaque locus correspondent des gènes polyalléliques différents et exclusifs. Chaque gène est codominant. Tous les gènes sont portés par le bras court du chromosome 6.

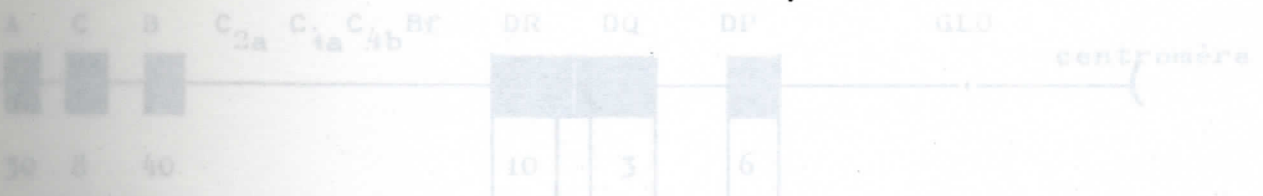
### RAPPEL SUR LE SYSTEME HLA ET SES

On lui reconnaît le locus A, le locus B, le locus C, le locus D, et le locus E. Pour ce dernier, il s'agit en fait d'une véritable région chromosomique; il est formé provisoirement du locus DR, du locus DQ, du locus DP (initialement DR, DC et SB).

-(cf schéma provisoire).

Il est caractérisé par son grand polymorphisme faisant de lui un marqueur individuel exceptionnel d'une extrême finesse: le nombre de combinaisons génotypiques est de l'ordre de  $10^{12}$ .

La transmission de parents à enfants se fait en bloc, par haplotype, en dehors de rares recombinaisons entre différents loci qui ont permis de déterminer la distance entre les différents loci et leur emplacement sur le chromosome.



I) Rappel:

Le système HLA de découverte récente offre des perspectives multiples et variées.

C'est un système complexe, en plein remaniements. Il est formé de plusieurs loci, à chaque locus correspondent des gènes polyalléliques différents et exclusifs. Chaque gène est codominant. Tous les gènes sont portés par le bras court du chromosome 6.

On lui reconnaît le locus A, le locus C, le locus B, et le locus D. Pour ce dernier, il s'agit en fait d'une véritable région chromosomique; il est formé provisoirement du locus DR, du locus DQ, du locus DP (initialement DR, DC et SB).

-(cf schéma provisoire).

Il est caractérisé par son grand polymorphisme faisant de lui un marqueur individuel exceptionnel d'une extrême finesse: le nombre de combinaisons génotypiques est de l'ordre de  $10^{12}$ .

La transmission de parents à enfants se fait en bloc, par haplotype, en dehors de rares recombinaisons entre différents loci qui ont permis de déterminer la distance entre les différents loci et leur emplacement sur le chromosome.

Le système HLA est subdivisé en deux grandes classes de gènes. Les différences apparaissent :

- dans leur structure bio chimique
- dans leur distribution cellulaire
- dans leurs propriétés naturelles
- dans leurs propriétés à la réponse allogénique (de greffe)
- dans leur moyen de détection.

Shématiquement, les antigènes de la première classe sont ubiquitaires, ils appartiennent aux loci A, C et B. Ils permettent la reconnaissance entre le "soi" et le "non soi"; les cellules différentes sont éliminées, qu'il s'agisse de cellules altérées, de cellules tumorales ou de cellules étrangères.

C'est le mode d'élimination des cellules infectées par les virus

- les antigènes de la deuxième classe, de distribution plus restreinte, sont codés par la région HLA D. Ce sont les antigènes de la coopération cellulaire entre cellules immuno-compétentes :

- macrophage- cellules T
- cellules T- cellules T et ou
- cellules T- cellules B.

Le système HLA est subdivisé en deux grandes classes de gènes. Les différences apparaissent:

- dans leur structure bio chimique
- dans leur distribution cellulaire
- dans leurs propriétés naturelles
- dans leurs propriétés à la réponse allogénique (de greffe)
- dans leur moyen de détection.

Shématiquement, les antigènes de la première classe sont ubiquitaires, ils appartiennent aux loci A, C et B. Ils permettent la reconnaissance entre le "soi" et le "non soi"; les cellules différentes sont éliminées, qu'il s'agisse de cellules altérées, de cellules tumorales ou de cellules étrangères.

C'est le mode d'élimination des cellules infectées par les virus

- les antigènes de la deuxième classe, de distribution plus restreinte, sont codés par la région HLA D. Ce sont les antigènes de la coopération cellulaire entre cellules immuno-compétentes:

- macrophage- cellules T
- cellules T- cellules T et ou
- cellules T- cellules B.

- une troisième classe de gènes code pour certaines fractions du complément de la voie classique  $C_2$ ,  $C_{4a}$   $C_{4b}$  et de la voie alterne Bf, qui jouent un rôle certain dans le déclenchement de lésions tissulaires.

Cette dernière classe comporte en outre des gènes qui codent pour des antigènes variés:

- érythrocytaires: Chido, Rodger.
- phosphoglucomutase (PGM<sub>3</sub>).
- pepsinogène.
- glyoxalase-érythrocytaire (GLO)...

## II) Les applications du système HLA :

Elles sont nombreuses:

- Dans la greffe et plus particulièrement dans la greffe de cellules immunocompétentes (greffe de moëlle osseuse) où l'identité HLA entre membres d'une même fratrie est un principe de règle.
- les gènes qui constituent le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) agissent en synergie lors de la réponse immunitaire.

Les gènes de la classe I représentent les cibles principales dans le rejet de greffe, ceux de la classe II permettent la coopération cellulaire et l'induction des effecteurs (cellules effectrices et anticorps). Il existerait en outre des gènes de la régulation immunitaire ( $I_R$ -like) qui expliqueraient en partie leur rôle possible dans la susceptibilité à certaines maladies.

- En médecine légale:

Le polymorphisme du système HLA en fait un marqueur des plus précieux et des plus subtil de l'individualité.

C'est actuellement l'outil le plus performant dans l'exclusion de paternité. Dans certains cas, on peut désigner le père avec une très grande probabilité.

Seule la première application est légalement admise.

- Dans l'étude des populations:

L'étude des antigènes et de fréquences géniques ont permis d'individualiser différentes populations. C'est ainsi qu'on décrit :

- d'une part les caucasoïdes (population blanche),



et les négroïdes (population noire)

- d'autre part, les mongoloïdes (amérindiens et extrêmes orientaux) et les australoïdes (aborigènes d'Australie).

Il a donc été possible de construire des cartes de répartition géographique; les différentes études utilisent les mêmes antisérums et la même technique. Elles ont pu montrer que:

- certains gènes sont plus fréquents dans certaines populations comme par exemple:

A1 chez les caucasoïdes.

BW21 dans le pourtour méditerranéen.

B17, AW36, BW42 et BW43 chez les négroïdes.

BW22 et B13 chez les australoïdes

AW31 chez les amérindiens....

( cf figure empruntée à Degos ).

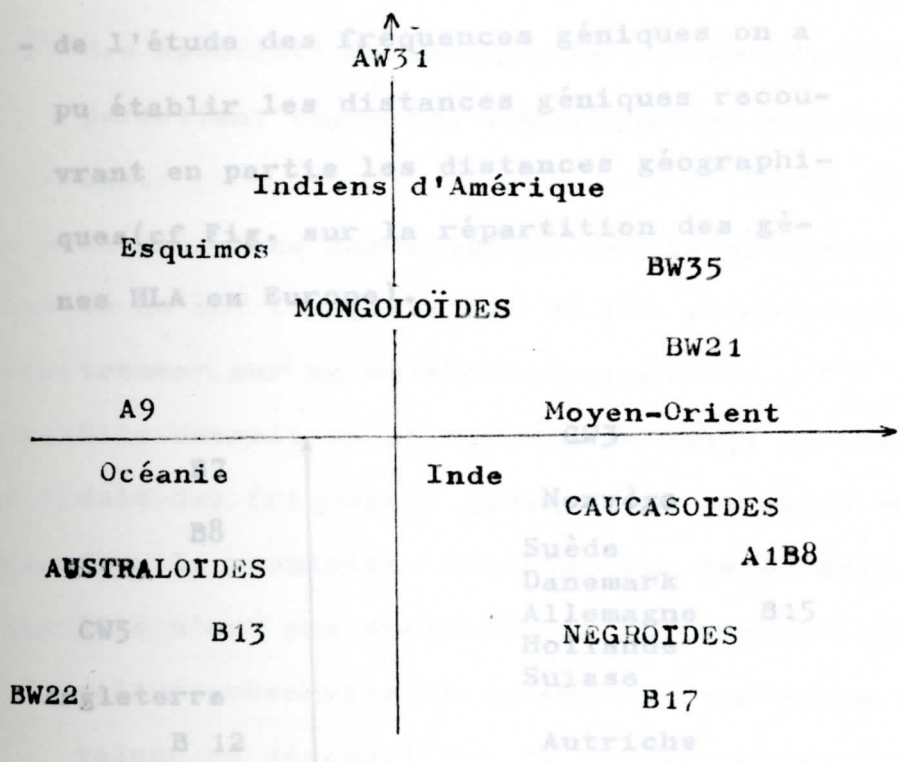
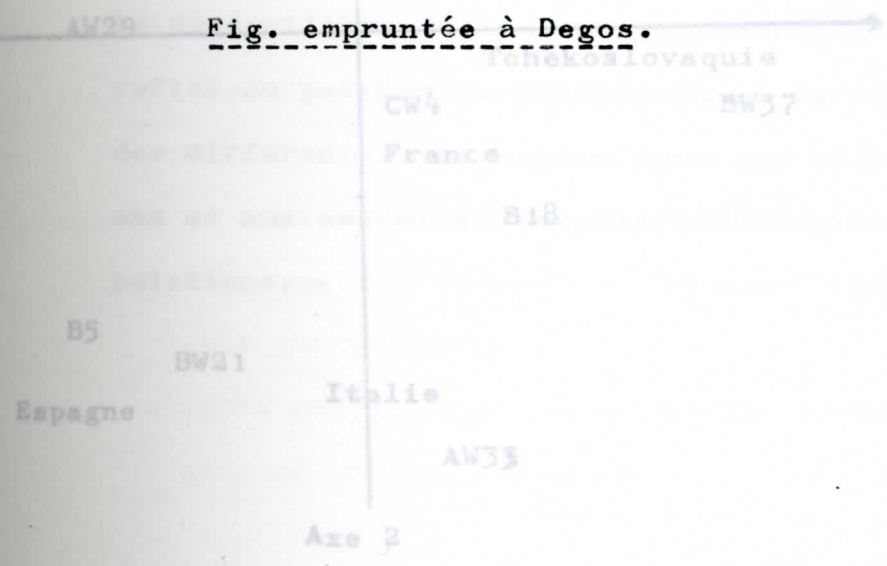


Fig. empruntée à Degos.



- l'étude des fréquences haplotypiques ou mieux

des associations gamétiques préférentielles

permettent une étude dynamique des populati-

ons.

La fréquence haplotypique est la probabili-

té qu'ont les gènes A1, B8 par exemple de se

trouver sur un même chromosome.

Elle devrait en principe être égale au pro-

duit des fréquences géniques de A1 et de B8

dans la population étudiée. Or, cette éga-

lité n'est pas observée; la différence entre

valeurs observées et attendues représente la

valeur du déséquilibre de liaison ou associa-

tion gamétique préférentielle.

Le déséquilibre de liaison représenterait le

reflet du patrimoine génétique, et le reflet

des différentes influences dues aux migrati-

ons et aux assimilations des différentes po-

pulations.

elles ont souvent un caractère famili-

al plus ou moins prononcé.

- l'étude des fréquences haplotypiques ou mieux

des associations gamétiques préférentielles

permettent une étude dynamique des populati-

ons.

La fréquence haplotypique est la probabili-

té qu'ont les gènes A1, B8 par exemple de se

trouver sur un même chromosome.

Elle devrait en principe être égale au pro-

duit des fréquences géniques de A1 et de B8

dans la population étudiée. Or, cette éga-

lité n'est pas observée; la différence entre

valeurs observées et attendues représente la

valeur du déséquilibre de liaison ou associa-

tion gamétique préférentielle.

Le déséquilibre de liaison représenterait le

reflet du patrimoine génétique, et le reflet

des différentes influences dues aux migrati-

ons et aux assimilations des différentes po-

pulations.

elles ont souvent un caractère famili-

al plus ou moins prononcé.

- Dans ses relations avec les maladies:

environnement jouant un rôle prépondérant.

Cette notion a été introduite en 1972-73 par Brewerton et Schlosstein à propos de l'association spondylarthrite ankylosante et H LA B37. Depuis de nombreux travaux sont venus ajouter un nombre impressionnant d'affections semblant être liées au système HLA.

Il est intéressant de noter que la majorité des associations intéressent les antigènes du locus B et du locus D.

De plus les maladies répondent à certains critères :

- elles ne sont ni infectieuses aiguës, ni malignes.

1) Epidémiologie Elles ne possèdent pas d'agent pathogène évident.

Prévalence de la maladie, déterminée à partir des sujets sains porteurs de l'antigène.  
- elles présentent certains caractères qui sont les suivants:

2) Nosologie  
- ce sont pour la plupart des affections subaiguës ou chroniques évoluant souvent par poussées.

Le système HLA a permis de démembrer certaines arthropathies, et d'en regrouper certaines autres.  
- elles ont souvent un caractère familial plus ou moins prononcé.

- Elles sont plurifactorielles; les facteurs d'environnement jouant un rôle prépondérant.

- Elles s'accompagnent souvent de manifestations immunologiques:

- infiltrat lymphoplasmocytaire.

- anticorps variés.

- Elles présentent des caractères de maladies auto-immunes.

Les implications d'une telle relation sont nombreuses.

Nous allons brièvement passer en revue les plus importantes en rhumatologie:

#### 1) Epidémiologique:

Prévalence d'une maladie, déterminée à partir des sujets sains porteurs du marqueur génétique (HLA).

#### 2) Nosologique:

Le système HLA a permis de démembrer certaines arthropathies, et d'en regrouper certaines autres.

### 3) Diagnostic:

Le groupage HLA ne peut à lui seul faire le diagnostic mais intégré au contexte clinique, il est d'un apport certain dans quelques formes particulières d'arthropathies inflammatoires.

### 4) Pronostic:

Dans certains cas le typage HLA peut présager de l'évolution:

L'haplotype B8 DRW2 et DRW3 accompagnent une polyarthrite rhumatoïde qui prédispose aux incidents et accidents d'intolérance aux sels d'or.

L'antigène B27 qui accompagne les arthrites réactionnelles serait un argument péjoratif pour l'évolution.

### 5) Physiopathologique:

Les liens HLA-maladies ouvrent des perspectives pathogéniques intéressantes.

En bref, deux grandes théories se partagent le champ des discussions :

- la première implique les gènes codant pour les antigènes HLA; plusieurs mécanismes ont été proposés :

- théorie du self altéré de Zinkernagel, les molécules HLA pourraient servir de récepteur à d'éventuels agents exogènes, infectieux (virus) induisant une réponse immune.

Cette théorie est peu vraisemblable en raison de la diversité des germes et du grand polymorphisme HLA.

- mimétisme moléculaire :

les gènes HLA présenteraient des structures similaires avec certains agents infectieux qui conduiraient à un état de tolérance immune.

Arguments en faveur d'une telle thèse :

- corrélation entre la présence de Klebsiella-



pneumonia dans les selles de sujets présentant une SpA B27 et les poussées. (Ebringer, Eastmond, Kuberski.)

- mise en évidence du même germe dans les selles des sujets présentant une SpA avec uvéite. (Eastmond).

- les sérums de lapin anti B27 réagissent avec les antigènes Klebsielliens, et avec des extraits de Yersinia antérolytica et Shigella sonnei, ainsi que les sérums humains mnospécifiques anti B27. (Ebringer).

- les TTL de lymphocytes B27 à l'antigène Klebsiellien montre une réaction diminuée par rapport aux témoins B27.

- activité cytotoxique des sérums anti klebsielliens de lapin immunisé vis à vis de lymphocytes de SpA B27 et non avec les SpA sans B27 et les témoins B27 et sans B27. Cette activité n'est retrouvée qu'avec quelques sérotypes F43, 27, F28. (Geczy, Edmonds).

- modification de réactivité des lymphocytes B27 des sujets sains après incubation avec du filtrat de F43, vis à vis des sérums anti-Klebsiella et mise en évidence d'un facteur soluble qui se fixerait sur les lymphocytes B27. (Edmonds).

- Elévation fréquente des stigmates d'une infection intestinale : augmentation des IgA parallèlement à la VS globulaire et la CRP au cours des poussées (Trull et coll.).

Ces constatations n'expliquent pas :

- les SpA sans B27
- l'absence de réactions croisées avec des germes qui semblent impliqués dans le déclenchement d'une SpA: Chlamidia trachomatis-Shigella flex neri-Yersinia enterocolitica-Y.tuberculosis-Salmonella...

Ni Shigella sonnei, ni S.dysenteriae ne semblent impliqués dans la génèse des SpA.

- que seules quelques rares souches de K.pneumoniae soient responsables de modifications structurales.

En fait de nombreux travaux vont à l'encontre d'une telle proposition pathogénique :

- pas de différence significative en ce qui concerne la recherche de K. pneumoniae chez

les sujets porteurs d'une SpA et les témoins.(Brewerton, Eastmond- Hunter.).

- pas d'activité cytotoxique du sérum de lapin contre aucun lymphocyte qu'il soit porteur ou non de l'antigène B27, qu'il soit associé ou non à une SpA(Kimsella).

- pas de trace d'une élévation des IgA antibactériens chez les SpA et les uvéites(Wasson- Brewerton).

- l'étude de la structure de l'antigène B27 des sujets ayant une SpA n'est pas différente de celle des témoins(Kar et coll.)...

Quoiqu'il en soit ces résultats contradictoires n'élèvent en rien au mérite de cette théorie qui a l'intérêt de souligner la notion et l'importance du milieu extérieur dans l'implication des SpA et des affections apparentées.

D'ailleurs Bohemen l'éclaire d'un jour nouveau.

L'antigène B27 comporte deux variantes  $M1^+M2^+$  et  $M1^+M2^-$ .(Grunet).

Après séparation des différents épitopes le sous groupe anti M1 montre des réactions avec les antigènes

S.flexneri(type 2a), région HLA leur déficit pourrait con-  
le sous groupe anti M2 réagit avec ceux de Y.entérolytica  
type 9 et de K.pneumoniae type K21 et 43. ont le mérite de  
Aucune réaction n'est notée pour les antigènes Y.entéroli-  
tica type 3, S.typhi-murium et Enterobacter-aerogenes.  
Ces différentes réactions croisées pourraient avoir une im-  
plication pathogénique intéressante quant au rôle exact des  
différents germes dans le déclenchement des SpA et des mala-  
dies apparentées.

- La deuxième plus séduisante implique des gènes  
de susceptibilité de la maladie proches des gè-  
nes HLA et en fort déséquilibre de liaison avec  
eux.

Connaissant l'existence de gènes Ir de la régulation et de la  
réponse immune, il est tentant d'imaginer un trouble de la ré-  
ponse immunitaire.(trouble fonctionnel immunologique ou non  
immunologique.).

De plus certaines fractions du complément sont codées par des

gènes situés dans la région HLA leur déficit pourrait concourir à l'induction d'une dysrégulation immunitaire.

Quoiqu'il en soit les différentes théories ont le mérite de souligner deux faits importants:

- la notion de terrain génétique
- et la notion du milieu environnant,

qui caractérisent les affections liées au système HLA.

#### MATERIEL ET METHODES

MATERIEL.

I) Les populations étudiées.

Nous avons retenu pour cette étude :

- 400 sujets, apparemment sains, non apparentés résidant dans le Grand-Alger.

- et MATERIEL ET METHODES ankylosantes, de père et de mère algériens.

Tous les sujets ont été prélevés et typés dans le même service, avec la même batterie d'antisérums et par le même personnel.

II) Les Antisérums:

Les spécificités testées sont les suivantes :

-HLA-A: A1, A2, A3, A9, A10, A11, AW23(9)  
AW24(9), AW25(10), AW26(10), A28,  
A29, A(W30+31), AW32, AW33, AW37.

**A) MATERIEL.**

**I) Les populations étudiées.**

Nous avons retenu pour cette étude :

-400 sujets, apparemment sains, non apparentés résidant dans le Grand-Alger.

-et 100 spondylarthrites ankylosantes, de père et de mère algériens.

Tous les sujets ont été prélevés et typés dans le même service, avec la même batterie d'antisérums et par le même personnel.

**II) Les Antisérums:**

Les spécificités testées sont les suivantes :

**-HLA-A:** A1, A2, A3, A9, A10, A11, AW23(9)  
AW24(9), AW25(10), AW26(10), A28,  
A29, A(W30+31), AW32, AW33, AW37.

HLA-B:

B5. B7. B8. B12. B13. B14. B15. B17. B18. BW21. BW22. BW35.  
B37. BW38.(16) BW39(16). B40. BW41. BW47.

Nous avons utilisé, pour déterminer les antigènes HLA:

- 3 à 4 lots différents monospécifiques pour:

A1. A2. A3. A9. A10. A28. A29. B5. B7. B8.  
B12. B13. B14. B15. B16. B18. BW21. BW22  
BW27. BW35. B40.

- un lot monospécifique pour: AW32. AW33. AW47. en  
raison de leur rareté dans le commerce.

- un lot monospécifique pour BW41 et 2 lots en asso-  
ciation avec BW22 et un avec B7, pour les mêmes rai-  
sons.

Cela explique en partie la faible fréquence de ces anti-  
gènes dans les populations étudiées, en particulier  
pour AW33.

La batterie test a été constituée à partir d'antisérums  
provenant des laboratoires Mérieux et Boehringer.



B) METHODOLOGIE.

I) La préenquête.

La préenquête a duré une année. Elle a été réalisée dans le laboratoire de rhumatologie de l'hôpital Cochin, où nous avons pu établir, tester et affiner notre fiche technique.

II) Les contacts.

Dans nos objectifs, nous devons commencer l'étude en France et la poursuivre en Algérie.

III) Pour cela, nous avons pris divers contacts:

- 1) en France où devait se dérouler la première partie à savoir: l'étude de HLA d'un échantillon de la population algérienne vivant en France, et l'étude clinique radiologique et HLA des spondylarthrites ankylosantes recrutées dans le service de rhumatologie de l'hôpital Cochin. Nos démarches auprès des autorités algériennes

accréditées à Paris: Ambassade, Consulats de la région  
parisienne, Amicale des algériens, divers organismes  
algériens, ont été vaines.

Nous nous sommes heurtés à un refus; l'enquête compor-  
tant, entre autre, un prélèvement sanguin!

2) en Algérie; pour la suite de notre travail, compor-  
tant les mêmes étapes, nous avons trouvé l'appui et  
la collaboration du service de Réanimation-Toxicolo-  
gie où s'est entièrement déroulée notre étude.

### III) Choix des populations étudiées: critères d'inclusion.

#### a) Population de référence:

Les prélèvements ont été effectués chez 400 su-  
jets volontaires, sains, non apparentés, appar-  
tenant au corps médical, paramédical, étudiant  
du CHU Mustapha.

Il n'y a pas eu de tirage au sort, pour le  
choix de la population témoin.

b) Population de malades.

1) Critères retenus.

Les critères de New-York nous ont servi pour porter le diagnostic de SpA.

Les spondylarthrites ankylosantes associées ont été éliminées: (Reiter, entérocolites inflammatoires, psoriasis, maladie périodique...)

2) Provenance ( lieu de recrutement. )

Toutes les SpA retenues, provenaient des services de rhumatologie d'Alger ( Béni-Messous, Douéra ) et de notre consultation.

Il s'agissait pour la plupart de spondylarthrites ankylosantes avérées, souvent hospitalisées, et suivies depuis plusieurs années. Cela explique que toutes les SpA présentaient radiologiquement une sacroiliite bilatérale et une syndesmophytose dorsolombaire.

V) Déroulement de l'enquête.

5) Examen des sujets.

L'enquête s'est déroulée comme suit:

1) SpA selon le protocole établi lors de la pré-enquête, il comportait notamment:

1) Prélèvement sur tube hépariné de 10cc de sang veineux.

un examen clinique

2) Enregistrement dans un fichier central où sont notés:

nom, prénom(s), date et lieu de naissance, origine

géographique(des parents). Population témoin(PT), spondylarthrite ankylosante(SpA).

insuffisance aortique).

3) Détermination des antigènes d'incompatibilité:

Elle s'est effectuée sur cellules fraîches; le jour du prélèvement.

d'une spondylarthrite ankylosante.

4) Résultats: ces derniers ont été notés dans le cahier de lecture avec les caractéristiques mentionnées ci-dessus, dans le cahier PT, ou le cahier HLA-maladies, dans la rubrique SpA.

Une carte de groupage a été établie et délivrée à l'intéressé.

c) 5) Examen des sujets.

1) SpA: selon le protocole établi lors de la pré-  
La détermination des Antigènes d'histocompatibilité  
enquête, il comportait notamment:  
A et B a été réalisée à partir de 10cc de sang  
un examen clinique

veineux sur tube hépariné, dans le service de Ré-  
-radiologique  
animation-Toxicologie.  
-ophtalmologique à la lampe à fente  
(recherche d'une Uveite).

1) Techniques:

-cardiovasculaire (recherche d'une  
insuffisance aortique).

Nous avons utilisé la méthode de microlymphocyto-  
xité, au plaque de Terasaki, préalablement pré-

2) Les sujets sains: B27(+) ont été convoqués pour  
parés dans le laboratoire avec un microlitre  
un examen clinique radiologique, à la recherche  
d'antisérum sous praffine; le tout conservé au  
d'une spondylarthrite ankylosante.  
congélateur à 80°C.

Elle comprend les étapes suivantes:

a) Isolément des lymphocytes:

- Dépôt de sang dilué au 1/10 avec du sérum  
physiologique au dessus de 10ml de Ficoll.
- Centrifugation à 1800 tours/mn pendant 20mn.

C) LES METHODES.

La détermination des Antigènes d'histocompatibilité A et B a été réalisée à partir de 10cc de sang veineux sur tube hépariné, dans le service de Réanimation-Toxicologie.

1) Technique:

Nous avons utilisé la méthode de microlymphocytotoxicité, en plaque de Térasaki, préalablement préparée dans le laboratoire avec un microlitre d'antisérum sous paraffine; le tout conservé au congélateur à 80°C.

Elle comprend les étapes suivantes:

- a) Isolement des Lymphocytes:
  - Dépôt de sang dilué au 1/2 avec du sérum physiologique au dessus de 10ml de Ficoll.
  - Centrifugation à 1800 tours/mn pendant 20mn.

C) LES METHODES.

La détermination des Antigènes d'histocompatibilité A et B a été réalisée à partir de 10cc de sang veineux sur tube hépariné, dans le service de Réanimation-Toxicologie.

1) Technique:

Nous avons utilisé la méthode de microlymphocytotoxicité, en plaque de Térasaki, préalablement préparée dans le laboratoire avec un microlitre d'antisérum sous paraffine; le tout conservé au congélateur à 80°C.

Elle comprend les étapes suivantes:

a) Isolement des Lymphocytes:

- Dépôt de sang dilué au 1/2 avec du sérum physiologique au dessus de 10ml de Ficoll.
- Centrifugation à 1800 tours/mn pendant 20mn.

- Prélèvement de l'anneau de Lymphocytes au dessus du Ficoil.
- 2 lavages successifs de la suspension obtenue avec de la solution de Hanks, à 4000 tours/mn.
- Numération des Lymphocytes en mallassez.
- Reconstitution de la suspension à 3000 éléments par ml.

Lecture au microscope: objectif 10/0,25 après 15mn.

#### b) Technique du test:

- Résultats:

- Dépôt d'un microlitre de la suspension cellulaire au contact de l'antisérum, dans la plaque de Térakaki.
- Incubation pendant 30mn à la température du laboratoire.
- Dépôt de 6 microlitres de Complément de lapin au contact du mélange précédant.
- Incubation de 1 heure à la température du laboratoire.
- Décantation, afin d'éliminer la paraffine et le surnageant.



- Coloration au bleu de trypan, la solution est préparée au moment de l'emploi: 3 volumes de bleu pour un volume de solution de Hanks hypertonique à pH neutre.

c) Le bleu de trypan a la propriété de ne pénétrer que les cellules lysées.

Lecture au microscope: objectif 10/0,25 après 15mn.

- Résultats:

- Tests positifs: les cellules mortes apparaissent en bleu.

- Tests négatifs: les cellules vivantes sont brillantes, réfringentes, rondes, sphériques.

d) Calcul du déséquilibre de liaison:  $\Delta$  déduit de la

2) Méthodes statistiques.

a) Les Fréquences antigéniques: déterminées par comptage simple.

b) Les Fréquences géniques: déduites de la formule de Hardy Weinberg.

$$P = \sqrt{\frac{(1-F)(bc)^2}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)n}}$$

où: P = Fréquence génique.  
F = Fréquence antigénique.

où: A = au nombre des haplotypes portant les 2 anti-

- c) Les Fréquences haplotypiques: calculées à partir de la formule suivante :

b = au nombre des haplotypes portant le 1<sup>er</sup> anti-gène sans le second.

$$P(AB) = PA \times PB + \Delta$$

où: PA = Fréquence génique de A.  
PB = Fréquence génique de B.  
 $\Delta$  = Déséquilibre de liaison.

d = nombre des haplotypes ne portant aucun des 2 antigènes.

- d) Calcul du déséquilibre de liaison:  $\Delta$  déduit de la formule suivante:

e) Analyse statistique des populations:

Elle est basée sur le test  $\chi^2$  à 2 à 2 la fréquence des marqueurs dans les populations consi-

$$\Delta = \sqrt{\frac{d}{n}} - \sqrt{\frac{(b+c)(c+d)}{n^2}}$$

La signification de l'estimation du  $\Delta$ , quand il est différent de zéro est testée par le KHI2.

f) Risque relatif: tiré de la formule de Wolff 1955 .

$$P = \sqrt{\frac{1 - F}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}} \quad \text{où: } P = \text{Fréquence génique.}$$

$$F = \text{Fréquence antigénique.}$$

où : A = au nombre des haplotypes portant les 2 anti-

- c) Les Fréquences haplotypiques: calculées à partir de la formule suivante :

b = au nombre des haplotypes portant le 1<sup>er</sup> anti-gène sans le second.

$$P(AB) = PA \times PB + \Delta$$

où: PA= Fréquence génique de A.  
 PB= Fréquence génique de B.  
 $\Delta$  = Déséquilibre de liaison.

d = nombre des haplotypes ne portant aucun des 2 antigènes.

- d) Calcul du déséquilibre de liaison:  $\Delta$  déduit de la formule suivante:

e) Analyse statistique des populations

Elle est basée sur le test de chi-carré 2 à 2 la fréquence des marqueurs dans les populations consi-

$$\Delta = \sqrt{\frac{d}{n}} - \sqrt{\frac{(b+e)(c+d)}{n^2}}$$

La signification de l'estimation du  $\Delta$ , quand il est différent de zéro est testée par le KHI2.

f) Risque relatif: tiré de la formule de Wolff 1955 .

$$X^2 = \sqrt{\frac{(ad-bc)^2 n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}}$$

peu représente la fréquence de l'antigène chez les malades  
 où : a = au nombre des haplotypes portant les 2 anti-  
 contrôles. gènes.

b = au nombre des haplotypes portant le 1<sup>er</sup> anti-  
 gène sans le second.

c = nombre des haplotypes portant le 2eme antigène  
 sans le premier.

d = nombre des haplotypes ne portant aucun des 2  
 antigènes.

e) Analyse statistique des populations:

Elle est basée sur le test du  $X^2$ , en comparant 2 à 2  
 la fréquence des marqueurs dans les populations consi-  
 dérées.

f) Risque relatif: tiré de la formule de Wolff 1955 .

$$X = \frac{p_m (1 - p_c)}{p_c (1 - p_m)}$$

$p_m$  représente la fréquence de l'antigène chez les malades  
 $p_c$  représente la fréquence de l'antigène chez les sujets  
contrôles.

#### RESULTATS ET DISCUSSION.

## RESULTATS ET DISCUSSION.

### 1) Population témoin.

#### A) Fréquences antigéniques et géniques:

Le tableau 1 indique les fréquences antigéniques et géniques retrouvées dans la population témoin du Grand-Alger (N=400) et les subdivisions des antigènes.

## RESULTATS ET DISCUSSION.

### 1) Allèles du premier locus.

HLA:

A1: a une fréquence génique de 0.14, qui se range dans la moyenne de celles observées dans les populations caucasoïdes européennes et américaines: (0.149-0.18).

Elle est en outre similaire aux fréquences retrouvées chez les tunisiens (0.15) les kabyles (0.18), les arabes de Palestine (0.16) et, chez les juifs yéménites (0.1378).

## RESULTATS ET DISCUSSION.

### I) Population témoin.

#### A) Fréquences antigéniques et géniques:

Le tableau 1 indique les fréquences antigéniques et géniques retrouvées dans la population témoin du Grand-Alger (2400) en 1968, subdivisions des antigènes.

## RESULTATS ET DISCUSSION.

### 1) Allèles du premier locus.

HLA:

A1; a une fréquence génique de 0.14, qui se range dans la moyenne de celles observées dans les populations caucasoïdes européennes et américaines: (0.149-0.18).

Elle est en outre similaire aux fréquences retrouvées chez les tunisiens (0.15) les kabyles (0.18), les arabes de Palestine (0.16) et, chez les juifs yéménites (0.1378).

POPULATION DU GRD. ALGER N:400.

RESULTATS ET DISCUSSION.

I) Population témoin.

A) Fréquences antigéniques et géniques:

le tableau 1 indique les fréquences antigéniques et géniques retrouvées dans la population témoin du Grand-Alger (N=400), en omettant les subdivisions des antigènes.

1) Allèles du premier locus.

HLA:

A1; a une fréquence génique de 0.14, qui la range dans la moyenne de celles observées dans les populations caucasoïdes européennes et américaines: (0.149-0.18).

Elle est en outre similaire aux fréquences retrouvées chez les tunisiens (0.15) les kabyles (0.18), les arabes de Palestine (0.16) et, chez les juifs yéménites (0.1278).



POPULATION DU GRD.ALGER N:400.

HLA.A	F.ag	F.g	HLA.B	F.ag	F.g
A1	0.2625	0.1412	B5	0.3075	0.1678
A2	0.3675	0.2047	B7	0.1725	0.090
A3	0.1925	0.1014	B8	0.135	0.0699
A9	0.3025	0.1648	B12	0.3075	0.1678
A10	0.1425	0.0739	B13	0.03	0.0151
A11	0.097	0.050	B14	0.1875	0.0986
A28	0.1725	0.0903	B15	0.02	0.010
A29	0.1325	0.0686	B16	0.10	0.0513
A(192)	0.1225	0.0632	B17	0.145	0.0753
AW32	0.0375	0.0189	B18	0.12	0.0619
AW33	0.015	0.0075	B21	0.275	0.1485
Blanc	-	0.0807	BW22	0.045	0.0227
			B27	0.0675	0.0343
			BW35	0.26	0.1397
			BW37	0.0225	0.0113
			B40	0.0675	0.0343
			BW41	0.0275	0.0138
			BW47	0.0025	0.00125
			Blanc	-	0.0986

Tableau 1 ( fréquences géniques : Fg,  
fréquences antigéniques: F.ag  
de la population témoin.)

A3 possède une fréquence génique de 0.10. Il est légèrement plus élevé que chez les tunisiens

Sa fréquence est proche de celles retrouvées et chez les turcs (0.23), les palestiniens (0.20) et, les tunisiens (0.24). différence notable avec

les populations caucasoïdes. De plus, il est Elle est du reste, plus élevée que chez les iraniens (0.17), les négroïdes (0.15), les juifs arabes du Yémen (0.17), et les kabyles (0.1591).

A3 est rare chez les japonais: (0. à 0005).

Elle est nettement plus faible que chez les mexicains (0.37); où l'allèle A2 est plus fréquent avec A9 (W24) et AW31 .

comme dans les populations turques (0.16), tunisiennes (0.14), noires-américaines (0.14), palestiniennes (0.14), et pakistanaises (0.154).

Elle est plus élevée que celle des populations caucasoïdes (0.11 à 0.14). Par contre, elle est plus basse que celle des juifs yéménites (0.3067) et des japonais (0.320) où A9 est l'allèle le plus fréquent, à l'inverse des touarags où A9 est peu fréquent (0.07) comme dans la population kabyle (0.0625).

A3; possède une fréquence génique de 0.10. Il est légèrement plus élevé que chez les tunisiens (0.07), les kabyles (0.0739), les négroïdes et les pakistanais (0.08). On ne retrouve pas de différence notable avec les populations caucasoïdes. De plus, il est plus fréquent que dans les populations mexicaines (0.03), les touaregs (0.018), où A3 est parmi les allèles les moins fréquents.

A11: A3 est rare chez les japonais: (0. à 0.005). pratiquement toutes les populations, exception faite, pour les touaregs où sa fréquence génique très éle-

A9; est retrouvé avec une fréquence génique de 0.1648 - comme dans les populations turques (0.16), tunisiennes (0.14), noires-américaines (0.14), palestiniennes (0.14), et pakistanaises (0.154).

A28: Elle est plus élevée que celle des populations caucasoïdes (0.11 à 0.14). Par contre, elle est plus basse que celle des juifs yéménites (0.3067) et des japonais (0.320) où A9 est l'allèle le plus fréquent, à l'inverse des touaregs où A9 est peu fréquent (0.07) comme dans la population kabyle (0.0625). les tunisiens (0.07)

A10; fréquence (0.0739), ne montre pas de différence notable avec les populations caucasoïdes, non caucasoïdes noires ou asiatiques.

Les deux subdivisions AW25 et AW26 sont retrouvées dans notre population contrairement à la population sarde où seule le AW26 est présent alors que celui-ci est absent chez les touaregs.

A11; (f:0.005) a une répartition homogène dans pratiquement toutes les populations, exception faite, pour les touaregs où sa fréquence génique très élevée (0.189) le place parmi les allèles les plus fréquents de cette population.

A28; sa fréquence est de (0.0903) dans la population du Gd-Alger. Elle est similaire à celle des espagnols de Madrid (Moreno 0.0868), des négroïdes (0.09 à 0.010), et des palestiniens (0.08). Elle est légèrement plus forte que celle des populations caucasoïdes (0.04 à 0.08), les tunisiens (0.07)

les kabyles (0.0683), les juifs yéménites (0.0773).

Elle est significativement:

- plus élevée que celle de la population de Sardaigne, la population basque (0.013) et espagnole de Barcelone (Vives 0.020).
- plus basse que dans la population touareg (0.0189).

L'allèle A28 est rare chez les japonais (0 à 0.05).

et ceux retrouvés dans les autres populations (0.030 à 0.05).

A29: caractéristique de la population méditerrané-

enne. En effet; les taux les plus élevés sont notés dans la population de Barcelone (Vives- nous n'avons 0.0102) et celle de Sardaigne (0.126).

Dans notre étude nous avons trouvé une fréquence génique de 0.0686, qui est certes moins

élevée que celles sus-citées. Néanmoins, beau- (0.0807).

coup plus forte que dans les autres populations (0.02 à 0.05), en dehors des japonais où A29 est rare (0 à 0.002), les tunisiens retrouvent une fréquence de 0.04.

2) A30 + 31: caractéristique des populations basques  
(0.126) et de Sardaigne(0.19).

Une fréquence élevée est notée chez les  
juifs yéménites(0.109), les palestiniens  
(0.167), les négroïdes(0.14 à 0.18) et les  
kabyles(0.1420).

Sa fréquence est de 0.0632 dans le Gd-Alger,  
elle est intermédiaire entre ces hauts taux,  
et ceux retrouvés dans les autres populations  
(0.030 à 0.05).

juifs yéménites(0.17).

Dans les populations du Proche et du Moyen

A33: a une faible fréquence, dans notre population,  
elle est probablement sous estimée; nous n'avons  
pu utiliser qu'un antisérum monospécifique pour  
le rechercher. à 0.26).

Dans les populations du pourtour méditerra-

La fréquence du Gène blanc est relativement élevée(0.0807).

médians entre celle retrouvée chez nous, et  
celle retrouvée dans les autres populations  
blanches: basques(0.113), espagnoles(Moreno  
0.105), (Vives 0.080), tunisiens(0.11).

## 2) Allèles du locus B.

HLA B5: allèle avec fréquence génique de (0.1678); elle est beaucoup plus élevée que dans les populations caucasoïdes européennes et américaines (0.06 à 0.08).

Elle se rapproche des fréquences observées chez les populations turques (0.132), iraniennes (0.185), arabes de Palestine (0.20), et juifs yéménites (0.17).

Dans les populations du Proche et du Moyen Orient; B5 est l'allèle le plus fréquent.

Une grande fréquence génique est observée chez les populations japonaise (0.20) et amérindienne (0.24 à 0.26).

Dans les populations du pourtour méditerranéen, la fréquence génique de B5 est intermédiaire entre celle retrouvée chez nous, et celle retrouvée dans les autres populations blanches: basques (0.113), espagnoles (Moreno 0.105), (Vives 0.080), tunisiens (0.11).

**B5** est rare chez les touaregs.

**HLA B7:** 0.090, identique, en général, à celle des  
cocaïdes européens et américains, ainsi  
qu'aux fréquences observées chez les espa-  
gnols (0.099, 0.075), les basques(0.115) et  
les français(0.097); B7 est significative-  
ment plus élevée que chez les turcs(0.057),  
les arabes de Palestine(0.03), les juifs yé-  
ménites(0.03), la Sardaigne(0.02), et les  
tunisiens(0.03).

**HLA B8:** Sa fréquence est de 0.0699; identique à celle  
retrouvée dans les pays du pourtour méditerra-  
néen: Espagne(Moreno 0.609, Vives 0.042), bas-  
ques(0.083) , tunisiens(0.07).  
Elle est légèrement plus basse que chez les po-  
pulations européennes et américaines.





La fréquence du gène de l'allèle est faible en France (0.027788), chez les turcs (0.028), les palestiniens (0.03), les juifs yéménites (0.02).

Une fréquence élevée des gènes B7 et B8 est observée dans les pays nordiques et anglosaxons.

HLA B12: (0.1678) est parmi les antigènes les plus fréquemment retrouvés dans notre étude.

Sa fréquence génique ne montre pas de différence significative avec les caucasoïdes, les négroïdes (0.10-0.15).

Sa fréquence est significativement plus élevée que celles des populations du Proche et du Moyen-Orient (palestiniens 0.05- iraniens 0.067), ainsi que celles des populations asiatiques (0.06).

Elle est légèrement plus élevée que chez les tunisiens (0.12) et les kabyles (0.125).

HLA B13 et B15: sont parmi les allèles les plus rares respectivement 0.015, 0.010.

Ils sont absents dans les population touareg et kabyles

- B13 est fréquent chez les arborigènes d'Australie

il a une répartition homogène dans les populations européennes. en Tunisie(0.13), les Kabyles(0.17).

- B15 voit son maximum de fréquence dans les pays nordiques

- HLA B18: (0.0619) a une fréquence légèrement plus élevée que dans la population caucasoides en général( 0.05) où sa

HLA B14:(0.0986). Sa fréquence est plus élevée que dans les autres populations, en dehors, des juifs yéménites et de la Sardaigne(0.08).

Sa fréquence chez les arabes de Palestine est de (0.03), comme chez les tunisiens.

L'allèle B14 n'a pa été retrouvé chez les touaregs.

HLA B21: c'est l'allèle méditerranéen. Dans notre étude,

HLA B16: (0.0513). Cette fréquence se rapproche de celle des populations caucasoides.Elle est nettement plus élevée que chez les négroïdes (0.006).

Une fréquence similaire est retrouvée dans deux villages de l'intérieur de la Sardaigne(0.10-0.12), alors que la côte et le continent montrent des fréquences habituelles

HLA B17: a une fréquence de 0.0753. Elle se situe entre les fréquences élevées des populations négroïdes (0.15-0.25) et celles observées dans les populations caucasoïdes (0.02-0.04).

Une fréquence plus élevée est notée en Sardaigne (Piazza 0.13), en Tunisie (0.13), les Kabyles (0.17).

HLA B18: (0.0619) a une fréquence légèrement plus élevée que dans la population caucasofide en général (0.05) où sa répartition est relativement homogène.

Elle se rapproche des taux mentionnés par Vives (Espagne) et Dausset (Basque).

C'est le marqueur typique de la population de Sardaigne (0.31).

HLA B21: c'est l'allèle méditerranéen. Dans notre étude, sa fréquence génique est de 0.1485.

Des fréquences élevées sont aussi retrouvées dans les populations du Moyen-Orient.

Une fréquence similaire est retrouvée dans deux villages de l'intérieur de la Sardaigne (0.10-0.12), alors que la côte et le continent montrent des fréquences habituelles

des populations caucasoides. En cela, elle se rapproche de celle des touaregs (0.189), des juifs yéménites et des populations du Moyen-Orient où le B21 semble avoir son maximum de fréquence.

Les tunisiens ont une fréquence génique de (0.03).

HLA B40: Il a une fréquence de 0.034, comparable aux autres populations.  
HLA BW22: L'allèle est peu fréquent (0.0227) comme dans les populations caucasoides. Sa fréquence est légèrement plus élevée que chez les arabes de Palestine (0.05). Son maximum de fréquence est retrouvé chez les arborigènes d'Australie.

En résumé:

HLA B27: Sa fréquence génique est de 0.0395. Elle est similaire à celle des populations caucasoides européennes et américaines (0.02-0.04).

Un chapitre lui est consacré dans la deuxième partie de notre travail.

HLA BW35: a une fréquence génique de 0.1397 comme les tunisiens (0.141), les turcs (0.11), et les deux villages côtiers de la Sardaigne.

B) Les fréquences haplotypiques et les déséquilibres

Une fréquence plus faible est notée chez les espagnols (0.094) et (0.099).

L'allèle BW35 est caractéristique de la population Moyen-orientale.

HLA B40: Il a une fréquence de 0.034, comparable aux autres populations.

HLA BW41 et W47: Leur fréquence génique est très faible comme dans les autres populations étudiées.

En résumé:

Les allèles les plus fréquents sont:

A2(0.2047), A9(0.1648), A1(0.1412), A28(0.0903).

B5(0.1678), B12(0.1678), BW35(0.1397), B21(0.1485), B14(0.0986).

Les allèles les plus rares sont:

A11(0.05), AW32(0.0189), AW33(0.0075).

B15(0.010), B13(0.015), BW22(0.0227), B40(0.034),

BW41(0.0275), BW47(0.0025).

B) Les fréquences haplotypiques et les déséquilibres de liaison.

Il semble probable que les haplotypes sont plus typiques des éléments nordiques, beaucoup plus que des populations

caucasoides en général bien que A1 B8 ait été retrouvé

Le tableau 3, indique les fréquences haplotypiques les plus fréquentes supérieures à 0.010, et celles qui s'accompagnent d'un déséquilibre de liaison significatif, positif et négatif.

Les associations les plus significatives p inférieur à 0.001 sont:

Elles ont toutes été calculées.

-A11 B5 comme dans un village de Sardaigne (Tonara). Dans la population du Grand-Alger, les fréquences

Haplotypiques sont en moyennes plus basses que celles mentionnées dans les autres populations, en dehors de la population turque. Les valeurs du déséquilibre de liaison sont aussi plus basses.

-A10 B16 comme en Europe et surtout en Espagne (Vives). -X B14 qui est probablement A11 B5, où son maximum de fréquence se trouve en Italie, en Sardaigne, en Espagne.

libre de liaison sont aussi plus basses.

-A11 B5 retrouvée chez les Moyen orientaux et 2 villages de Sardaigne.

Des associations typiques des populations caucasoides sont apparues significatives: A3 B7, A10 B16, A1 B17.

L'association A2 B12 a une fréquence élevée; la valeur du delta est négative bien que non significative.

-A33 Blanc, non signalée par ailleurs. Pour A1 B8, l'association n'est pas significative,  $X^2 = 1,2$ .

Des associations significatives p inférieur à 0.02 sont aussi notées:

-A 192-B18 caractéristique de la population Ibérique et de la Sardaigne.

- A28-BW22; avec une fréquence faible comme à Croseï en Sardaigne (Moreno).

- A33 B16

- A9 B8

Des associations avec delta négatif et significatif sont retrouvées à savoir:

A3 B5 p inférieur à 0.02; A1 B12 p inférieur à 0.05, et A3 B12 p inférieur 0.02.

### C) Discussion.

- De plus il semble exister quelques particularités: Pour autant que les données soient comparables, il ressort de l'étude HLA; A et B que la population du Grand-Alger est essentiellement une population caucasôïde:

- Environ 2/3 des allèles ont une fréquence génique comparable à la fréquence moyenne des populations caucasôïdes. La meilleure corrélation est la relative haute fréquence de A1(0.14); A1 qui semble être considéré comme le gène spécifiquement caucasôïde(0.14).

- B8 est présent mais à des taux plus bas(0.07). Néanmoins, certains antigènes sont différents.

- A28-BW22; avec une fréquence faible comme à Croseï en Sardaigne (Moreno).

- A33 B16

- A9 B8

Des associations avec delta négatif et significatif sont retrouvées à savoir:

A3 B5 p inférieur à 0.02; A1 B12 p inférieur à 0.05, et A3 B12 p inférieur 0.02.

- La fréquence plus élevée de B17, comme en Espagne, souligne l'influence négroïde.

### C) Discussion.

- De plus il semble exister quelques particularités: Pour autant que les données soient comparables,

il ressort de l'étude HLA; A et B que la population du Grand-Alger est essentiellement une population caucasoïde:

- Environ 2/3 des allèles ont une fréquence génique comparable à la fréquence moyenne des populations caucasoïdes. La meilleure corrélation est la relative haute fréquence de A1(0.14); A1 qui semble être considéré comme le gène spécifiquement caucasoïde(0.14).

- B8 est présent mais à des taux plus bas(0.07).

Néanmoins, certains antigènes sont différents.



- D'autres sont plus spécifiques du pourtour méditerranéen: associations hautement significatives; A1-B17 A(192)-B18, A33-B14.

- L'influence moyen orientale, se manifeste par les fréquences élevées: A2-B5, A9-B21, A3-B21 et A2-BW35. Elle se manifeste également par les associations significatives: A11-B5(arabes) A11-B7(Turquie- Espagne: Moreno).

- Les associations A33-B16, A9-B8, A3-B27, A9-B27, ne semblent pas exister dans les autres populations.

- L'association la plus élevée, avec une fréquence haplotypique faible: A33-B40, n'est retrouvée que dans un village de Sardaigne( Tonara ).

Sachant que le AW30 est principalement un gène africain, il est séduisant d'avancer l'hypothèse d'une population commune à cette région. De plus, il existe un déséquilibre A3-B7, qui est caractéristique des populations nordiques, cela traduit probablement une invasion nordique. Une autre invasion, non moins importante, venue du Moyen-Orient, est signalée par les associations hautement significatives: A11-B5 et A11-B7, retrouvées en Sardaigne et en Espagne.

La population du Grand-Alger se distingue par les

Conclusion:  
associations:

A33-B16, A9-B8, A3-B27 et A9-B27.

Comme cela avait été supposé par Degos il semblerait qu'avant l'approche indo-européenne, caractérisée par l'association A1-B8, il existait dans les régions ouest méditerranéennes (Basque, Sardaigne), une population commune attestée par les associations: AW30-B18 et A33-B14.

Ces deux associations sont également retrouvées dans notre étude.

Sachant que le AW30 est principalement un gène africain, il est séduisant d'avancer l'hypothèse d'une population commune à cette région.

De plus, il existe un déséquilibre A3-B7, qui est caractéristique des populations nordiques, cela traduit probablement une invasion nordique.

Une autre invasion, non moins importante, venue du Moyen-Orient, est signalée par les associations hautement significatives: A11-B5 et A11-B7, retrouvées en Sardaigne et en Espagne.

TABLEAU DES FREQUENCES HAPLOTYPIQUES ET DES ASSOCIATIONS

La population du Grand-Alger se distingue par les associations:

A33-B16, A9-B8, A3-B27 et A9-B27.

Pour mieux définir la population algérienne; il est impératif de pratiquer une étude HLA, la plus complète possible, incluant notamment les antigènes de la région D, du Glo et du Bf, sur des échantillons représentatifs de chaque région du pays.

Une étude familiale est non moins indispensable, elle permettra de déterminer avec précision:

A1-Blanc				- la fréquence des gènes blancs.
A2-B5				- les fréquences haplotypiques.
A2-B7				- les associations gamétiques préférentielles.
A2-B8	12.98	2.75		
A2-B14	1.53	-13.6		
A2-B16	3.47	-5.16		
A2-B17	13.64	1.22		
A2-B21	34.31	9.24		
A2-B35	25.44	1.82		
A3-B5	0.79	-12.36		
A3-B7	15.96	7.93		

TABLEAU DES FREQUENCES HAPLOTYPIQUES ET DES ASSOCIATIONS  
GAMETIQUES PREFERENTIELLES. ( $\times 10^3$ ).

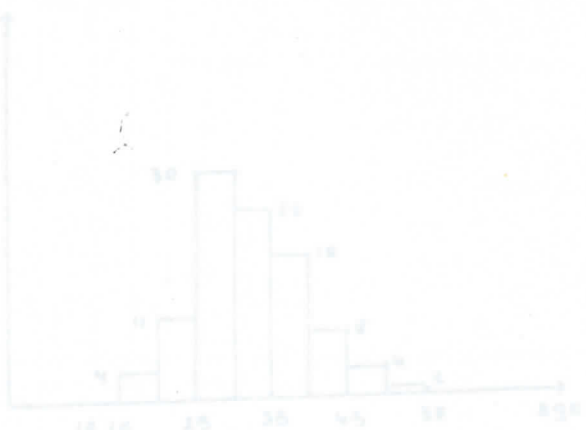
	F. H	$\Delta$	$\chi^2$
A1-B5	15.8	-2.45	NS.
A1-B7	23.74	12.5	$p < 0.01$
A1-B8	11.28	4.22	NS. ( $\chi^2 = 1.12$ )
A1-B12	4.92	-13.99	$p < 0.05$
A1-B15	4.21	2.79	NS.
A1-B17	17.28	8.73	$p < 0.05$
A1-B21	12.05	-5.24	NS.
A1-B35	21.48	5.19	NS.
A1-Blanc	15.28	2.88	NS.
A2-B5	37.9	11.38	NS. ( $\chi^2 = 2.4$ )
A2-B7	15.54	-7.13	NS.
A2-B8	12.98	2.75	NS.
A2-B14	1.53	-13.6	$p < 0.01$
A2-B16	3.47	-5.16	NS.
A2-B17	13.61	1.22	NS.
A2-21	34.31	9.24	NS. ( $\chi^2 = 1.6$ )
A2-B35	25.44	1.82	NS.
A3-B5	0.79	-12.36	$p < 0.02$
A3-B7	15.96	7.91	$p < 0.05$

TABLEAU DES FREQUENCES HAPLOTYPHIQUES ET DES ASSOCIATIONS  
GAMETIQUES PREFERENTIELLES (SUITE).

	F. H	$\Delta$	$\chi^2$
A3-B12	13.18	-4.02	p<0.02
A3-B14	12.03	-4.54	NS.
A3-B15	4.46	3.45	p<0.05
A3-B27	10.37	6.89	p<0.02
A9-B5	15.6	-2.83	NS.
A9-B7	10.72	-2.36	NS.
A9-B8	17.9	9.7	p<0.02
A9-B12	35.3	13.27	p<0.05
A9-B14	18.24	6.05	NS.
A9-B21	22.18	1.99	NS.
A9-B35	11.68	-7.34	NS.
A9-B40	4.44	3.51	p<0.02
A10-B12	12.62	2.72	NS.
A10-B14	2.47	-4.21	NS.
A10-B16	11.9	8.8	P<0.001
A10-B27	8.23	5.79	p<0.02
A11-B5	16.3	9.83	p<0.001
A28-B5	13.7	1.99	NS.
A28-B12	10.11	-1.99	NS.

TABLEAU DES FREQUENCES HAPLOTYPÍQUES ET DES ASSOCIATIONS  
GAMETIQUES PREFERENTIELLES(SUITE ET FIN).

	F. H	$\Delta$	$\chi^2$
A28-BW22	6.48	4.6	p<0.02
A28-BW35	21.21	10.79	p<0.02
A29-B12	14.98	5.79	NS.
A(192)-B5	11.4	3.24	NS.
A(192)-B18	9.15	6.07	p<0.02
A(192)-BW21	11.89	4.14	NS.
AW32-B40	5.98	5.46	p<0.0001
AW33-BLANC	3.53	3.07	p<0.001
Blanc-B5	11.97	1.56	NS.
Blanc-B14	16.4	10.45	p<0.001
Blanc-Blanc	11.69	6.79	p<0.05



## I) Résultats cliniques:

Avant d'exposer les résultats du typage HLA, nous rapportons quelques caractéristiques cliniques.

### 1) SEXE.

15 spondylarthrites ankylosantes sont féminines soit 15%.

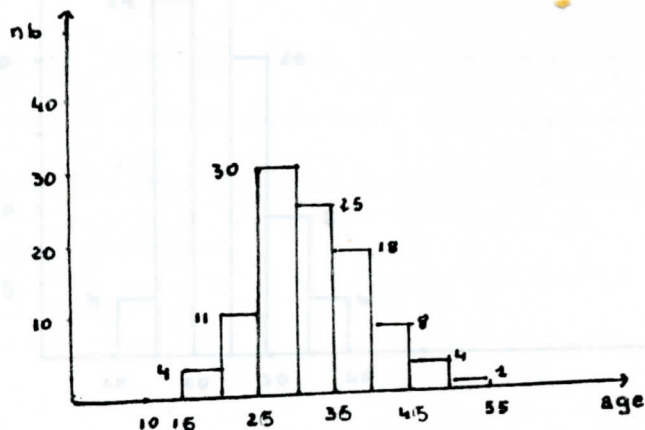
85 spondylarthrites sont masculines soit 85% comme dans les autres séries, la prédominance masculine est confirmée.

### 2) AGE MOYEN DES PATIENTS. (au moment du prélèvement).

L'âge moyen est de 27,84 ans avec des extrêmes de 18 et 58 ans.

84% des SpA ont entre 20 et 40 ans.

(cf diagramme n°1).



4) DATE DU DIAGNOSTIC PAR RAPPORT AU DEBUT APPARENT:

On constate que la spondylarthrite ankylosante, de diagnostic en général aisé, est malheureusement reconnue assez tardivement dans les pays du Maghreb (6 à 10 ans en moyenne).

Dans notre série ce retard a été de 8,1 année en moyenne.

5) MOTIFS DE CONSULTATION:

S. axiaux	57%
S. mixtes	11%
S. périphérique	26%
Intis	1%

Le motif de consultation est souvent périphérique dans les formes à début précoce, contrairement aux formes de l'adulte, celles-ci sont souvent révélées par des manifestations axiales.



## 6) SIGNES DE GRAVITE:

Nous avons considéré comme grave les spondylarthrites ankylosantes qui présentent une coxite et ou une grande déformation rachidienne.

### a) Coxite:

23 ont une coxite soit 23%.

11 fois cette atteinte est bilatérale.

### b) Les grandes déformations: elles sont observées 32 fois soit 32%.

Chez 12 sujets les 2 signes sont associés .

Ces chiffres élevés sont en rapport probable avec le mode de recrutement de nos malades (malades hospitalisés et ou suivis depuis longtemps en consultation spécialisée).

## 7) MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRES

- 2 fuites aortiques ont été retrouvées (2%).

- l'uvéite a été reconnue 3 fois à l'examen à la lampe à fente soit 3%, dans un cas elle a été le premier motif de consultation.

8) AUTRES MANIFESTATIONS: SPONDYLARTHRISES:

a) L'amylose d'expression rénale a accompagné une

1) Etude SpA évoluant depuis plus de 12 ans.

SpA b) Les spondylodiscites: 12 fois (12%).

SpA B27 Elles intéressent plusieurs étages 8 fois sur 12.

Total	100	100%
-------	-----	------

CONCLUSION:

Spondylarthrites sont associées au B27.

Le début clinique et le retard diagnostique expliquent

en partie la gravité des spondylarthrites ankylosantes

de notre série. Elles ont souvent un début précoce.

retrové 27 fois soit 6,75%.

La différence est significative.

Deux points méritent d'être rappelés:

a) La liaison spondylarthrite-antigène HLA B27

est d'autant plus forte que la fréquence de

de l'antigène dans la population est grande.

(cf tableau sur la fréquence du B27, diffé-

rence selon les ethnies).

On constate que la fréquence de la liaison SpA-B27 est cons-

stante quelque soit l'ethnie, à l'exception des Indiens Pimas

de l'Arizona.

II) ETUDE HLA- A ET B DES SPONDYLARTHROSES:

FREQUENCE SELON LES ETHNIES.

1) Etude antigénique:

SpA B27+	79	79%
SpA B27-	21	21%
Total	100	100%

79% des spondylarthrites sont associées au B27.

Dans la population témoin de 400 sujets apparemment sains, et non apparentés du Grand-Alger, l'antigène HLA B27 est retrouvé 27 fois soit 6,75%.

La différence est significative.

Deux points méritent d'être rappelés:

- a) La liaison spondylarthrite-antigène HLA B27 est d'autant plus forte que la fréquence de de l'antigène dans la population est grande. (cf tableau sur la fréquence du B27, différence selon les ethnies).

On constate que la fréquence de la liaison SpA-B27 est constante quelque soit l'ethnie, à l'exception des Indiens Pima de l'Arizona.

ANTIGENE HLA B27 DANS LA SpA, DIFFERENCE DE  
FREQUENCE SELON LES ETHNIES.

ETHNIE	TEMOINS	SpA
Caucasoïdes	4-8%	77-96,8%
Japonais	0-2%	50-60%
N.américains	2%	48%
N.africains	1%	très faible
Indiens Pima	17%	59%
Haïda	50,5%	100%
I.BellaCoola	25,6%	100%

- L'association B27 SpA est très élevée (100%) chez les indiens Haïda et BellaCoola du Canada (Gofton) où le B27 est retrouvé respectivement dans 50,5 et 27% de la population témoin.

- Elle est faible dans les populations où le B27 est rare :

-Noirs d'Afrique. Quelques cas publiés. (Chalmers, Mulley.)

-Japonais: (0-2%), (Sonazaki).

- Noirs américains: 3-4%. (Kahn, Rober.J. coll)

La différence de fréquence entre noirs américains et africains est due au mixage avec la race blanche des noirs américains évaluée à 25%.

- La liaison est élevée dans la population caucasioïde (77,9%).

- Dans le pourtour méditerranéen:

La liaison est pratiquement la même :

- 70% pour les tunisiens, (28/40) pour 5% chez les témoins.

(Hamza).

77,9 dans la région de Marseille (60/77) pour 5% chez les témoins. (Roux).

77% en Sardaigne (26/29) pour 5% chez les témoins.

(Marcolongo et Contu.).

- Dans les pays arabes:

- 71% pour les arabes du Moyen-Orient, le B27 est retrouvé dans 3% chez les témoins. (Brautbar et coll.).

- chez les noirs d'Afrique: quelques cas sont publiés (Chalmers, Mulley.)

- chez les japonais: 0.02% (Sonagasaki).

- chez les noirs américains: 0.03% (Baum, Ziff, Kahn).

b) Le deuxième point concerne la prévalence de la spondylarthrite ankylosante:

Il existe une corrélation entre la fréquence du B27 et la prévalence de la spondylarthrite ankylosante quelle que soit la population étudiée (cf. tableau de la fréquence de la SpA selon l'ethnie).

TABLEAU. FREQUENCE. SpA/ SELON ETHNIE.

ethnie	F. B27	F. SpA%
N. Afrique	0-2	rare
Japonais	1-2	0.02
N. Amérique	1-2	0.03
Indiens Haïda	50.5	6-10
I. Pima et BellaCoola	17 25.6	2-4
Caucasofides	4-8	1‰ - 1%

On remarque donc que la prévalence de la SpA est faible dans les populations où le B27 est rare:

- chez les noirs d'Afrique: quelques cas sont publiés (Chalmers, Mulley.)
- chez les japonais: 0.02%(Sonagazaki).
- chez les noirs américains: 0.03%(Baum, ZIFF, Kahn).

Elle est élevée dans les populations où le B27 est fréquent:

- chez les indiens, Haïda: 6-10%. (Gofton.)

Pima et BellaCoola: 2-4%. (Calin,  
Gofton).

Aucune enquête épidémiologique n'a été effectuée dans les pays arabes.

Dans notre série des 21 sujets apparemment sains porteurs du B27, 12 ont pu être examinés cliniquement et radiologiquement; un de ces témoins présentent une sacroilite bilatérale.

En extrapolant la prévalence de la spondylarthrite ankylosante est estimée à 0.5% dans la population du Grd-Alger.

Chez les caucasoides, elle est de l'ordre de 1% à 1%.

Deux méthodes épidémiologiques ont été utilisées pour ces enquêtes:

- la première classique, a fait appel à:

- soit à une estimation du nombre de SpA diagnostiquées dans un centre hospitalier et rapportées au nombre d'habitants.

- soit à des études d'échantillons de la population, à la recherche des stigmates de l'affection.

- la deuxième plus récente, est basée sur la recherche de la SpA chez les témoins sains B27.

2) Etude haplotypique:

ETUDE BASEE SUR LES TEMOINS B27.

	nb.sujets	nb.SpA	%
Calin et Fries 1976	78	18	23%
Truog 1975	41	8	19,5%
Cohen 1976	24	6	25%
Cohen 1977	26	6	23%
Thorel 1978	30	5	12,5%
Alcalay 1979	40	11	27,5%
Christiansen 1979	135	0	0%
Devoglaer 1979	24	4	17%

Il semble que les méthodes classiques sous-estiment la fréquence de spondylarthrite ankylosante. Les méthodes partant de l'examen des sujets sains B27 sur-estiment sa prévalence, notamment par biais de recrutement: les études portent sur des donneurs de sang B27 qui ne répondent pas tous aux critères de sujets sains. Cela souligne l'intérêt que l'on doit porter :

- au choix de l'échantillon représentatif,
- au choix des critères cliniques et radiologiques rigoureux pour porter le diagnostic de SpA.



## 2) Etude haplotypique:

Certains auteurs ont souligné la grande fréquence haplotypique de A2-B27 avec un déséquilibre positif et significatif. Les autres haplotypes n'ont pas de distribution spécifique:

- 80%(32/40) contre 13,5% dans la population contrôle. (Kastelan et coll.)
- Marcelli dans la revue de la littérature, signale des combinaisons AW32-B27 dans la SpA idiopathique et A3-B27, A11-B27 dans le FLR.
- Albert et Kemble ne retrouvent aucune association significative entre les gènes des loci A et B.
- Troug, Dick, Kozin signalent une forte association B27-CW1, CW2.

Dans notre série (cf tableau des fréquences haplotypiques) nous n'avons pas étudié les antigènes du locus C. Si, la plus grande fréquence haplotypique calculée est A2-B27, le déséquilibre de liaison est néanmoins négatif bien que non significatif (comme chez les témoins du Grd-Alger).

TABLEAU DES FREQUENCES HAPLOTYPIQUES DANS LA  
POPULATION DU Grd-ALGER(x 10<sup>3</sup>)

	F.H	$\Delta$	X <sup>2</sup>
A1-B7	70,85	7,6	NS
A2-B27	118,4	-14	NS
A3-B27	82,8	19,5	NS
A9-B27	29	-72	p<0,01
A10-B27	35	16	NS
A11-B27	56,6	25,9	p<0,05
A28-B27	23,6	-1,3	NS
A29-B27	40	0,7	NS
A(19.2)	30,5	14	NS

Tous ces haplotypes ont été calculés.

Il n'y a pas à proprement parler d'haplotypes très particuliers accompagnant les SpA B27 de notre série, malgré

l'association A11-B27 significative p<0.05.

Si, la plus grande fréquence haplotypique calculée est HLA A2-B27, le déséquilibre de liaison est néanmoins négatif, bien que non significatif. (comme dans la population du Grd-Alger).

Les fréquences haplotypiques A3-B27, A1-B27, A11-B27, restent élevées.

Aux valeurs les plus élevées de  $\Delta$ , correspondent des  $X^2$  élevés et significatifs: A9-B29, A11-B27.

L'haplotype A9-B27, a un  $\Delta$  négatif et significatif ( $p < 0.01$ ).

Elles ne diffèrent en rien de celles qui s'accompa-  
Dans notre série la fréquence élevée de A2-B27, s'expliquerait par la grande fréquence de l'antigène A2 dans la population témoin (A2 est l'antigène le plus fréquent: 30.75%).

Elle est estimée à 5-10% dans la population caucaso-  
Certains auteurs, comme Duquesnoy et Kozin, relèvent une fréquence élevée de certains allèles du locus C (CW1-CW2).

D'autres, Arnasson, Migone, Gaucher, signalent une association du B27 avec certains allèles du BF.

Cela serait du en fait à un linkage entre B27 et les allèles des loci A, C et BF.

Les études haplotypiques ne montrent aucune particularité; il n'y a pas d'association préférentielle avec les différents allèles des loci A, C, BF dans les SpA.

- sont exclus:

- tous les Reiter, les arthrites réactives, les psoriasis, les entérocolopathies chroniques, les polyarthrites rhumatoïdes,

3) Etude des spondylarthrites ankylosante B27 négatif.

présentent une des affections sus-citées.  
Il est maintenant établi que l'absence de l'antigène HLA B27 qui accompagne la spondylarthrite ankylosante n'est pas un stigmate de bénignité. Elles ne diffèrent en rien de celles qui s'accompagnent de l'antigène B27.

Le chiffre de 21% de notre série est certainement du aux  
critère Leur fréquence dans notre série est de 21%(21/100).

Elle est estimée à 5-10% dans la population caucaso-

1) Etude Ide, depuis les critères restrictifs de la 7<sup>ème</sup> Work-  
shop d'Oxford.

Les critères sont définis comme suit;  
soit - sont retenus comme SpA:

10 d'entre - les patients présentant depuis une année au moins  
23.7% dans des douleurs caractéristiques des régions pelvien-  
Il soulève nes, lombaires et dorsales en association avec une  
tions croisés sacroiliite avec un stade radiologique III ou IV

- Dans (critères de New-York).

- sont exclus:

avec la fréquence des antigènes croisant  
- tous les Reiter, les arthrites réactives, les psori-  
asis, les entérocolopathies chroniques, les polyar-  
thrites rhumatoïdes,

FREQUENCES DES ANTIGENES DANS LES POPULATIONS

- les patients dont les parents au premier degré présentent une des affections sus-citées,
- les patients atteints d'urétrite de diarrhée persistante ou de rash cutané inexpliqué,
- les patients ayant des antécédents d'uvéite antérieure ou d'arthrite des membres.

B7	15%	15,25%
B13	18%	2,75%
BW22	1%	3,75%
B40	7%	5,15%

Le chiffre de 21% de notre série est certainement du aux critères non suffisamment appliqués.

Aucune différence n'est significative.

1) Etude antigénique:

Kahn en 1977, chez les noirs américains, note l'absence de l'antigène HLA B27 chez 18 patients d'une série de 34 SpA, soit une estimation de 52,94%.

10 d'entre elles possèdent l'antigène HLA B7 soit 55.6% pour 23.7% dans la population de référence (n=59).

Il soulève ainsi le rôle des antigènes présentant des réactions croisées avec l'antigène B27 à savoir: B7, B13, B40,

- Dans notre série:

Aucun haplotype présentant un antigène présentant des réactions croisées avec B27 ne s'est avérée significative.

la fréquence des antigènes croisant avec B27 n'est pas plus élevée que dans la population du Grd-Alger.(cf tableau des fréquences de ces antigènes dans la population témoin et dans la SpA ).

## FREQUENCES DES ANTIGENES DANS LES POPULATIONS

SpA ET TEMOIN.

B7	15%	15,25%
B13	1%	2,75%
BW22	1%	3,75%
B40	7%	5,5%

Aucune différence n'est significative.

Dans les populations caucasoïdes l'antigène B27-CREG n'est pas retrouvé.

### 2) Etude haplotypique:

seuls les haplotypes accompagnés d'un déséquilibre de liaison positif et significatif sont représentés.

<u>A3</u>	<u>B5</u>	$p < 0.01$
<u>A11</u>	<u>B21</u>	$p < 0.0001$

Aucun haplotype possédant un antigène présentant des réactions croisées avec B27 ne s'accompagne d'une valeur de  $\Delta$  significative.

b) 4) Etude des spondylarthrites ankylosantes à début juvénile.

La même étude nous a conduit à la recherche d'un haplotype particulier dans ces formes juvéniles.

L'étude HLA de ces formes de spondylarthrites ankylosantes avait été motivée au début de notre travail par leur gravité particulière. Cette gravité est notamment représentée par la fréquence des coxites souvent très invalidantes et conduisant dans un nombre de cas non négligeables à la pose de prothèse totale de hanche.

Et notamment il n'y a pas d'association préférentielle dans ces formes.

Nous avons dénombré 28 spondylarthrites ankylosantes à début juvénile, 4 d'entre elles se sont manifestées entre 10 et 15 ans.

La fréquence des coxites dans cette série est de 52% : 12/28.

Elles ont conduit 6 fois à la prothèse totale de hanche; et deux fois les deux hanches ont été intéressées.

a) Etude antigénique:

26 s'accompagnent de l'antigène B27 soit 92.8%.

2 ne possèdent pas l'antigène B27 soit 7.2%.

Les SpA débutant avant 17 ans sont pratiquement toujours associées à l'antigène B27.

b) Etude haplotypique:

La même démarche nous a conduit à la recherche d'un haplotype particulier dans ces formes juvéniles.

L'étude familiale n'a été possible que chez 16 des patients.

Elle a permis une déduction haplotypique par le typage d'un parent(6fois) et des deux parents(10 fois).

Aucune spondylarthrite ankylosante n'est homozygote en B27.

Que se soit par déduction, ou par calcul à partir de sujets atteints, l'étude haplotypique ne montre aucune particularité, et notamment il n'y a pas d'association préférentielle dans ces formes.

En conclusion: l'étude HLA des spondylarthrites ankylosantes à début juvénile montre une forte liaison avec l'antigène B27. De plus, aucun haplotype et aucune homozygotie en B27 ne sont observés.

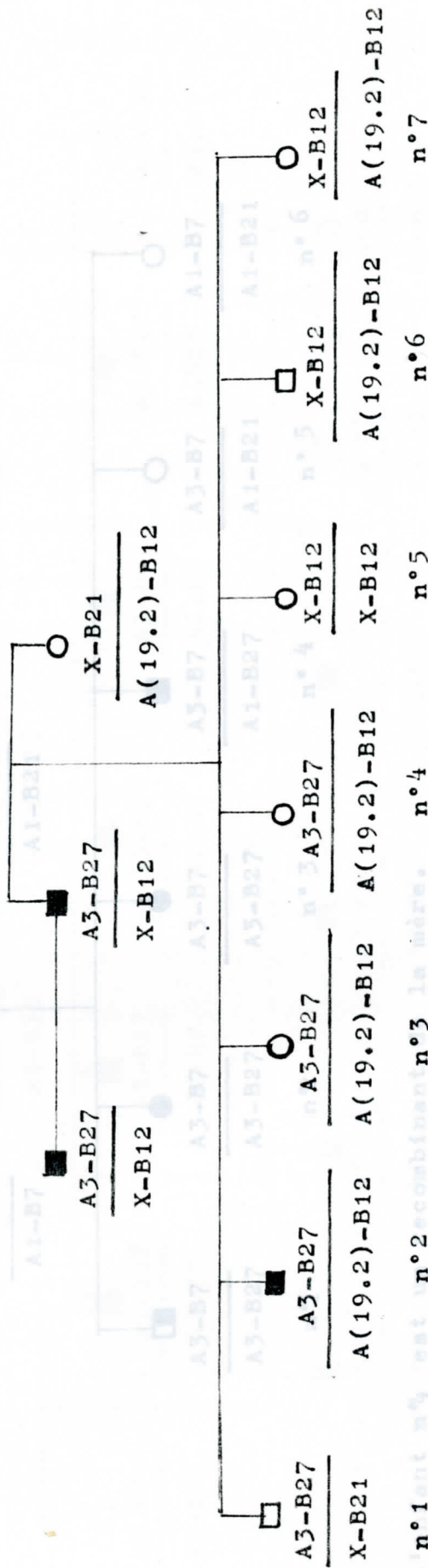


5) Etudes familiales:

L'étude des antigènes HLA des loci A et B concerne 3 familles

1) famille n°1: K...

Elle comprend 10 personnes de 2 générations avec 3 SpA.



L'enfant n°4 est n°2 recombinant n°3 la mère. n°4

L'enfant n°5 est un recombinant de la mère. Il est atteint d'une maladie de Crohn.





Ces études familiales permettent de retrouver :

1) une prédominance masculine de la SpA chez les B27

(10 SpA masculines pour 4 féminines), alors que le

l'idée B27 a une répartition harmonieuse dans les deux sexes.

2) La spondylarthrite ankylosante dans ces 3 familles est associée à l'haplotype A3-B27.

- l'enfant n°4 de la famille n°2 (T...) atteint

Ce gène d'une SpA n'est pas porteur de l'haplotype A3-B27 mais du génotype A1-B27, A3-B7; il s'agit

l'affection d'un recombinant de la mère, l'allèle A3 apparentée, transmis avec B27 n'est donc pas nécessaire à

rapport avec l'expression de la spondylarthrite ankylosante. l'enfant n°5 de la famille n°1 (K...) est un

informative recombinant de la mère. Il présente en outre une maladie de Crohn.

3) Le nombre de spondylarthrites ankylosantes est variable

d'une famille à l'autre. Il est de: 3 SpA dans la

famille n°1, de 3 SpA sûres et une probable dans la

famille n°2 et de 8 SpA sûres et une probable dans la

famille n°3. Le taux moyen de SpA dans ces familles

est de 43.75%.

4) Toutes les spondylarthrites ankylosantes sont associées à l'antigène B27.

l'idée d'un gène de susceptibilité à la SpA paraît vraisemblable. Il serait distinct du B27 mais proche de lui. Il se produit des recombinaisons entre ces deux gènes qui expliqueraient les spondylarthrites ankylosantes sans B27.

Ce gène serait transmis de façon dominante. Il induirait; sous diverses influences; une réponse pathologique responsable de l'affection. Ce gène serait commun à plusieurs affections apparentées, il serait polyallique et son expression serait en rapport avec des facteurs d'environnement. Il reste à localiser le gène de susceptibilité, pour cela: l'étude de familles informatives basée sur le typage HLA A, C, B, D-DR et GLO est indispensable.

## CONCLUSION.

L'étude des antigènes HLA A et B nous a permis de:

- préciser les caractéristiques de la population de référence (Grand-Alger).
- de dégager les particularités des spondylarthrites ankylosantes de notre série.

### a) caractéristiques de la population du Grd-

#### Alger:

C'est une population essentiellement CONCLUSION. caucasofide. Les similitudes sont signalées par:

- une fréquence génique comparable d'environ 2/3 des allèles étudiés et particulièrement celle de A1, considéré comme spécifiquement caucasofide.
- de mêmes associations gamétiques préférentielles: A3-B7, A10-B16, A1-B17.

La population du Grd-Alger a des caractéristiques analogues à celles des populations méditerranéennes:

- fréquences élevées de B5, B21, et A9.
- mêmes associations gamétiques: A(W30 + 31)-B18, AW33-B14.

## CONCLUSION.

Elle a subi:

- des influences nordiques attestées notamment

L'étude des antigènes HLA A et B nous a permis de:

- préciser les caractéristiques de la population de référence (Grand-Alger). élevées B5, BW35, A9.
- de dégager les particularités des spondylarthrites ankylosantes de notre série. et A11-B7

### a) caractéristiques de la population du Grd-

#### Alger:

C'est une population essentiellement caucasôide. Les similitudes sont signalées par: B17 comme en Espagne.

Cependant - une fréquence génique comparable d'environ 2/3 des la popul allèles étudiés et particulièrement celle de A1, considéré comme spécifiquement caucasôide.

- de mêmes associations gamétiques préférentielles:

A3-B7, A10-B16, A1-B17. et touaregs

La population du Grd-Alger a des caractéristiques analogues à celles des populations méditerranéennes: autres pop

- fréquences élevées de B5, B21, et A9.

- mêmes associations gamétiques: A(W30 + 31)-B18, etc.

AW33-B14.

Le s'accompagne d'un déséquilibre de liaison hautement significatif. Cette association n'est retrouvée qu'à Tonara (village en Sardaigne).

Elle a subit:

- des influences nordiques attestées notamment par le déséquilibre de liaison A3-B7.
- des influences moyen-orientales soulignées par
  - des fréquences géniques élevées B5, BW35, A9.
  - les mêmes associations gamétiques: A2-B5, A9-B21, A3-B21, A2-B35, A11-B5 et A11-B7 retrouvée dans le pourtour méditerranéen (Espagne).
- des influences négroïdes attestées par la fréquence génique élevée de B17 comme en Espagne.

Cependant, nous avons relevé quelques particularités dans la population du Grd-Alger:

- haute fréquence génique de A28
- basse fréquence génique de B13 et B15, comme dans les populations kabyles et touaregs
- associations significatives de AW33-B16, A9-B8, A3-B27, A9-B27, non retrouvées dans les autres populations étudiées.
- AW33-B40 a une fréquence haplotypique basse toutefois, elle s'accompagne d'un déséquilibre de liaison hautement significatif. Cette association n'est retrouvée qu'à Tonara (village en Sardaigne).



de celles de la série de noirs américains de Kahn,  
Peut-être s'agit-il là des vestiges d'une même popu-  
lation ancestrale?

b) particularités des spondylarthrites ankylosan-  
tes de notre série:

1) elles sont avant tout cliniques.

- l'âge de début est souvent précoce 28%

comme dans les pays du Maghreb.

- l'atteinte rhumatismale est souvent grave.

Cette sévérité est représentée par les co-

xites 23%, l'atteinte est 11 fois bilatérale.

Elle est aussi signalée par les grandes défor-

mations rachidiennes 32%.

Les 2 signes sont associés chez 12 patients.

Cela s'expliquerait par le mode de recrute-

ment des spondylarthrites ankylosantes de no-

tre série.

2) elles sont aussi biologiques.

- les SpA algériennes sont liées à l'antigène

HLA-B27(80%).

Des auteurs français: Doury(1976-77), Meunier(1977), ont  
rapproché les spondylarthrites ankylosantes maghrébines

de celles de la série de noirs américains de Kahn,  
Peut-être s'agit-il là des vestiges d'une même popu-  
lation ancestrale?

b) particularités des spondylarthrites ankylosan-  
tes de notre série:

1) elles sont avant tout cliniques.

- l'âge de début est souvent précoce 28%  
comme dans les pays du Maghreb.

- l'atteinte rhumatismale est souvent grave.

Cette sévérité est représentée par les co-  
xites 23%, l'atteinte est 11 fois bilatérale.

Elle est aussi signalée par les grandes défor-  
mations rachidiennes 32%.

Les 2 signes sont associés chez 12 patients.

Cela s'expliquerait par le mode de recrute-  
ment des spondylarthrites ankylosantes de no-  
tre série.

2) elles sont aussi biologiques.

- les SpA algériennes sont liées à l'antigène  
HLA-B27(80%).

Des auteurs français: Doury(1976-77), Meunier(1977), ont  
rapproché les spondylarthrites ankylosantes maghrébines

A3 n'étant pas nécessaire à la transmission de l'affection (l'enfant n°5 de la famille n°2 possède l'haplotype A1-B27: c'est un recombinant de la mère )

Le nombre de SpA est variable d'une famille à l'autre avec un taux moyen de 43.75% chez tous les B27. et comprenant les spécificités des loci A, C, B, DR, et GLO.

Ces différents résultats sont préliminaires; ils doivent être poursuivis par une enquête plus large.

Cette enquête doit être basée, autant que faire se peut:

- sur des échantillons représentatifs de chaque région de notre pays.
- sur une population plus vaste de spondylarthrites ankylosantes idiopathiques et associées avec le souci de respecter les critères les définissant.

Dans les deux cas, une enquête familiale est indispensable.

Elle permettra:

- 1) de dégager avec précision la fréquence des gènes blancs, des homozygotes et les fréquences haplotypiques.
- 2) de suivre, grâce aux recombinants, la transmission de la maladie.
- 3) de mieux préciser, peut-être, le gène de susceptibilité à la maladie.

L'étude de la prévalence nécessite un échantillon plus vaste de sujets sains B27, elle doit être comparée à celle des sujets sains non B27.

Pour cela, il est indispensable de disposer d'une batterie test (antisérums) la plus complète possible et comprenant les spécificités des loci A, C, B, DR, et GLO.

Ces spécificités doivent être bien définies.

#### BIBLIOGRAPHIE

La constitution d'une batterie test à partir de sérums de multipares et polytransfusés devrait être réalisée en raison de la rareté de certains allèles dans le commerce et dans les autres laboratoires (AW33, AW(30+31) AW32...). Elle nous permettra de déterminer certains gènes blancs de notre population.

Efin cette enquête devrait être menée en collaboration avec les pays du Maghreb en raison des similitudes ethniques et des similitudes cliniques des spondylarthrites ankylosantes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Albert E.D., Mickey M.R., Terazaki P.I., Genetics of the HLA system in Four Populations - American Caucasians, Japanese Americans, American Negroes and Mexican Americans. Histocompatibility Testing, 1972, 233-240.
2. Albert E.D., Scholtz S., Christ U.; Genetic of B27 associated disease. Ann. Rheum. Dis., 1979, 38, (suppl.), 142-146.
3. Alcalay M., Amor B., et coll.; Ankylosing Spondylitis and Chlamyccial infection in apparently healthy HLA-B27 Blood donors.
4. Amor B., Feldmann J-L., Delbarre F., Horv J., Beaujon M. M., Dausset J.; L'antigène HLA W27. Sa fréquence dans la spondylarthrite ankylosante et le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. communication brève. Nouv. Presse med., 1974, 3, 1373-1374.
5. Amor B., Cherot A., Delbarre F.; Association rhumatismes inflammatoires inclassables et antigène HLA B27. Etude évolutive de 23 cas Nouv. Presse med., 1974, 3, 1374-1375.
6. Avakian H., Welsh J., Ebringer A., Entwistle C. C.; Ankylosing spondylitis, HLA B27 and Klebsiella. II. Cross-reactivity studies with human tissue typing sera. Br. J. exp. Pathol., 1980, 61, 92-96.
7. Avakian H. et coll.; Uveitis, vitreous humour and Klebsiella. Br. J. Ophthalmol., 1981, 65, 315-322.
8. Baum J., Ziff J.; the rarity of ankylosing spondylitis in the black race. Arthritis Rheum., 1971, 14, 12-18.
9. Betuel H., Camoun M., Colombani J., Day W. E., Elouz R., Dethé G. The relationship between nasopharyngeal-carcinoma and the HLA system among tunisians.
10. Bleccourt J. J. de, et coll.; Hereditary Factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Ann. rheum. Dis., 1961, 20, 215-223.
11. Bloch-Michel M., Brizard J., Salomon A., Thibault R. et Parrot M.; les spondylarthrites ankylosantes à début infantile. Rev. Rhum., 1965, 27-36.
12. Bodmer J., Bonne B., Bodmer W., Black S., Ben-David A., Ashbel S.; Study of the HLA system in a Yemenite Jewish Population in Israël. Histocompatibility testing, 1972, 125-132.

## BIBLIOGRAPHIE

13. Bodmer J., Negro S., Ben-David A., Kurland A.; Study of the HLA system in a Moslem Arab Population in Israël. *Histocompatibility Testing*, 1972, 117-123.
14. 1. Albert E.D., Mickey M.R., Terazaki P.I., Genetics of the HLA system in Four Populations: American Caucasians, Japanese Americans, American Negroes and Mexican Americans. *Histocompatibility Testing*, 1972, 233-240.
15. 2. Albert E.D., Scholtz S., Christ U.; Genetic of B27 associated disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 1979, 38, (suppl.), 142-146.
16. 3. Alcalay M., Amor B., et coll.; Ankylosing Spondylitis and Chlamyccial infection in apparently healthy HLA-B27 Blood donors. *Israel J. Med. Sci.*, 1980, 16, 173-175.
17. 4. Amor B., Feldmann J-L., Delbarre F., Hors J., Beaujon M. M., Dausset J.; L'antigène HLA W27. Sa fréquence dans la spondylarthrite ankylosante et le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. communication brève. *Nouv. Presse med.*, 1974, 3, 1373-1374.
18. 5. Amor B., Cherot A., Delbarre F.; Association rhumatismes inflammatoires inclassables et antigène HLA B27. Etude évolutive de 23 cas. *Nouv. Presse med.*, 1979, 8, n°24, 2024-2025.
19. 6. Avakian H., Welsh J., Ebringer A., Entwistle C. C.; Ankylosing spondylitis, HLA B27 and Klebsiella. II. Cross-reactivity studies with human tissue typing sera. *Br. J. exp. Pathol.*, 1980, 61, 92-96.
20. 7. Avakian H. et coll.; Uveitis, vitreous humour and Klebsiella. *Br. J. Ophthalmol.*, 1981, 65, 315-322.
21. 8. Baum J., Ziff J.; the rarity of ankylosing spondylitis in the black race. *Arthritis Rheum.*, 1971, 14, 12-18.
22. 9. Betuel H., Camoun M., Colombani J., Day W. E., Elouz R., Dethlefsen C.; The relationship between nasopharyngeal-carcinoma and the HLA system among tunisians. *Ann. Rheum. Dis.*, 1979, 38, 100-102.
23. 10. Blecourt J. J. de, et coll.; Hereditary Factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann. rheum. Dis.*, 1961, 20, 215-223.
24. 11. Bloch-Michel M., Brizard J., Salomon A., Thibault R. et Parrot M.; les spondylarthrites ankylosantes à début infantile. *Rev. Rhum.*, 1965, 27-36.
25. 12. Bodmer J., Bonne B., Bodmer W., Black S., Ben-David A., Ashbel S.; Study of the HLA system in a Yemenite Jewish Population in Israël. *Histocompatibility testing*, 1972, 125-132.

13. Bodmer J., Nevo S., Bodmer W. F., Coukell A.; Study of the HLA system in a Moslem Arab Population in Israël. *Histocompatibility Testing*, 1972, 117-123.
14. Bodmer W. F., Bodmer J. G., et coll.; *Histocompatibility Testing (Report of Seventh International Histocompatibility Workshop and Conference Oxford.)* 1978. Munksgaard. Copenhagen.
15. Bouali M. Marcelli A., Barge A., Dehay C. Benajam A., Poirier J. C., Degos L.; Répartition des allèles HLA, du facteur B et de la Glyoxalase 1 dans la population de la Grande Kabylie. D. E. R. B. H., 1980. Univ. Paris VIII.
16. Brautbar C et coll.; HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Israël population. *HLA and diseases*. abst., p. 17. J. Dasset, A. Svejgaard. INSERM. Edit. Paris 1976.
17. Brewerton D. A., Caffey M., Hart F. D., James D. C. O., Nicholls A., Strurrock R. D.; Ankylosing spondylitis and HLA 27. *Lancet*, 1973, 1, 904-907.
18. Brewerton D. A., et coll., *Klebsiella pneumoniae*. *Ann. rheum. Dis.* 1978, 37, 298-299.
19. Calin A., Graham R. Tudor, Kennedy; "Ankylosing Rheumatoïd arthritis", ankylosing spondylitis, and HLA antigens. *Lancet*, 1974, 874.
20. Calin A., Fries J. F.; Striking prevalence of ankylosing spondylitis in "healthy" W27 positive males and females. A controlled study. *New. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 835-839.
21. Calin A., Bennett P. H., Jupiter J., Terazaki P. I.; HLA B27 and sacroilitis in Pima Indians. *HLA and Disease*. in J. Dausset et A. Svejgaard. INSERM, edit., Paris 1976, abst. p. 18.
22. Calin A.; HLA B27: To type or to type? *Ann. intern. Med.*, 1980, 92 208-211.
23. Calin A. et coll.; Evidence of a B27-related disease susceptibility gene in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.*, 1981, abst. n°310.
24. Calin A. et coll.; The nature and prevalence of spondyloarthritis among relatives of probands with ankylosing spondylitis and Reiter syndrome. *Arthritis Rheum.*, 1981, 24 abst. n° 126.
25. Cavalli-Szozza L. L.; Human diversity. *Proc. Int. Cong. Genet.*, 1964 3, 405-416.
26. Degos L.; Le système HLA. Relations avec la pathologie. *Rev. Rhum.*, 1984, 6, 341-343.



26. Cayla G., Ziegler G.; Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. In Actualité Rhumatologique. 1965-1966. 13-22. Paris Exp. Scientifique. edt, 1966.
27. Cazalis P, Naveau P.; Epidémiologie de la spondylarthrite ankylosante in Actualité Rhumatologique. 1980, Paris Expansion Scientifique, 1981, 28-34.
28. Charron D. J.; Les antigènes HLA-DR. Expression cellulaire et structure moléculaire. Ann. Immunol.(Inst.Pasteur). 1982, 13, 155-169.
29. Christiansen F., Hawkins B. R., Dawkins R. L., Owen F. T., Potter R. M.; The prevalence of ankylosing spondylitis among B27 positive normal individuals. A reassessment. J. Rheum., 1979, 6, 713-718.
30. Colombani J., Chaventre A., Jacquar A., Degos L., et coll.; The HLA gene structure of Twareg populations: II the Kel Dinq.
31. Colombani J., Degos L., Perigani C., Chaventre A., Lefevre-Wittier P., Jacquar A.; HLA structure of Kel-Kummer Twareg. Histocompatibility Testing 1972. Munksgaard, Copenhagen 153-162.
32. Cohen L. M., Mittal K. K., Schmid F. R. Rogers L. F., Cohen L.; Increased risk for spondylitis stigmata in apparently healthy HLA W27 men. Ann. intern. Med., 1976, 84, 1-7.
33. Dausset J., Colombani J., Legrand L., Lepage W., Marcelli-Barge A., Dehay C.; Population and family studies in a french population with special reference to non HLA antibodies. Histocompatibility Testing 1972, 107-116. Munksgaard, Copenhagen.
33. Dausset J.; Les séries alléliques HLA(A, B, C, DR.). Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme(HLA). Cours supérieur d'histocompatibilité, 1980, 83-100.
34. Dausset J., Legrand L., Lepage V., Contu L., Marcelli-Barge A et coll.; A haplotype study of HLA complex with special reference to HLA-DR series and to BF, C<sub>2</sub> and glyoxalase I polymorphisms. Tissue Antigens, 1978, 12, 297-307.
35. Degos L.; La répartition anthropologique des gènes HLA. Dynamique des populations.(Cours supérieur d'histocompatibilité). 1978, 183-205.
36. Degos L.; Le système HLA. Relations avec la pathologie. Rev. Rhum., 1984, 6, 341-343.



37. Degos L.; Le système HLA. Press. med. 1984, 13, n°40, 2421.
38. Delbarre F., Martin J. L.; Les spondylarthrites infantiles et juvéniles. in Monographie internationales de Rhumatologie. Morceaux choisis sur les rhumatismes inflammatoires de l'enfant. 1vol., 1967. Expan. Edit., Paris, 193 pages.
39. Devogelaer J. P., Huaux J. P., De Bruyère M., Maldague B., Nagant de Deuxchaisnes C.; Etude d'une population de donneurs de sang porteurs avec de l'antigène HLA-B27. Acta rhum. belg., 1979, 3, 110-120.
40. Dick H. M., Sturrock R. D., Dick W. C., Buchanan W. W.; Inheritance of ankylosing spondylitis and HLA antigen W27. Lancet, 1974, 24-25.
41. Dick H. M., et coll.; The association between HLA-antigens, ankylosing spondylitis and sacroilitis. Tissue Antigens, 1975, 5, 26-22.
42. Doury P., et coll.; L'aassociation HLA W27 et spondylarthrites ankylosantes, étude préliminaire d'une série personnelle. Sem. Hôp., 1976, 52, 25.28, 1551-1553.
43. Doury P., et coll.; HLA B27 in ankylosing spondylitis and Reite disease. abst. p. 25. Dausset J. Svejgaard; INSERM edit. Paris. 1976.
44. Doury P.; Fréquence au Maroc des spondylarthrites ankylosantes à début infantile et juvénile. "R" Rhumatologie. 1972, 2, 3, 277-281.
45. Eastmond C. J, et coll.; Frequency of feacal Klebsiella aerogenes in patients with ankylosing spondylitis and controls with respect to individual features of disease. Ann. rheum. Dis., 1983, 39, 118-123. n°241.
46. Ebringer A., Cowling P., Ngwa Sûh N., James D. C. O., Ebringer W.; Cross-reactivity between Klebsiella aerogenes species and B Lymphocyte antigens as an aetiological factor in ankylosing spondylitis. in HLA and disease, J. Dausset, eds., INSERM, Paris, 1977, abst., n°1-15, p 27.
47. Ebringer R. W. et coll.; Ankylosing spondylitis; Klebsiella and HLA B27. Rheumatol. Rehabil., 1977, 16, 190-196.
48. Ebringer R. W., Cawdell D. R., Cowling P., Ebringer A.; Sequential studies in ankylosing spondylitis. Ann. rheum. Dis., 1978, 37, 146-151.

49. Ebringer R., Cawdell D., Ebringer A.; *Klebsiella pneumoniae* and acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis. *Brit. med. J.*, 1979, 88, 383-384.
50. Ebringer A.; The pathogenesis of an ankylosing spondylitis, *Klebsiella* and cross-reactivity hypothesis. ILAR. 1981. in *Rev. Rhum. Mal. ostéoartic.*, n°sp., abst. n°238.
51. Edmonds J., Macauley D., Tyndall A., Liew M., Alexander K., Geczy A., Bashir H.; Lymphocytotoxicity of anti-*Klebsiella* antisera in ankylosing spondylitis and related arthropathies. Patient and family studies. *Arthritis Rheum.*, 1981, 24, 1-7.
52. Gaucher A., Netter P., Raffoux C. Faure G., Pourel J., Janot D., Streiff F.; spondylarthrites ankylosantes chez les jumeaux monozygotes. Etude du complexe HLA. 1979, *Nouv. Pres. Med.*, 8, 24, 2001-2006.
53. Geczy A. F., Yap J.; HLA-B27, *Klebsiella* and ankylosing spondylitis. *Lancet*, 1979, 1, 719-720.
54. Geczy A. F., Alexander K., Bashir H. V., Edmonds J.; Factor(s) in *Klebsiella* culture filtrates specifically modifies HLA-B27 associated cell-surface component. *Nature*, 1980, 283, 782-784.
55. Geczy A. F. et coll.; The role of *Klebsiella* in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. II. Evidence for a specific B27 associated marker on the lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. *J. clin. Lab. Immunol.*, 1980, 3, 23-28.
56. Geczy A. F. et coll.; The distribution of a specific HLA-B27 associated cell-surface component on the tissue of patients with ankylosing spondylitis. ILAR. XVe Congrès international de rhumatologie, Paris, 21-27 juin 1981 in *Rev. Rhum. Mal. ostéoarti.*, 1981, n°sp., abst. n°241.
57. Gerber N.; Intérêt du système HLA dans le diagnostic des affections rhumatismales. *Med. et Hyg. (Genève, 1975)*, 1886-1889.
58. Gofton J. P., Lawrence J. S., Bennett H. et coll.; sacro-iliitis in 8 populations. *Ann. Rheum. Dis.*, 1966, 25, 528-533.
59. Gofton J. P., Chalmers A., Price G. E., Reeves C. E.; HLA 27 and ankylosing spondylitis in B. C. Indians. *Journ. Rheum.*, 1975, 2, 314-318.
60. Gomor B., et coll.; Distribution of HLA B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J. Rheumatol.*, 1977, 4, sup, 3, 33-35.

61. Guilherme L. et coll; génétique et polymorphisme de la région HLA-D. 1983, Ann. Immunol.(Inst. Pasteur), 134C, n°1, 4-20.
62. Grumet F. C., et coll.; Production of a monoclonal HLA-B27 antibody an application to typing patients with rheumatic disorders. Arthritis Rheum., 1981, 24, abst. n°304.
63. Hamza M., Ben Ayed B.; HLA B27 et spondylarthrites ankylosantes. Nouv. Presse med., 1980, 16, 1171-1172.
64. Holst H., Iveson P. F.; On the incidence spondylarthrititis of ankylopoietica in a Norwegian country. Acta. Med. Scand, 1952, 142 333.
65. Huaux J. P.; HLA-B27 et maladies rhumatismales. Etude rétrospective à propos de 1000 malades I. Louvain med., 1982, 101, 25-39
66. Huaux J. P.; HLA-B27 et maladies rhumatismales. Etude rétrospective à propos de 1000 malades II. Louvain med. 1982, 107-119.
67. Isomaki H., Raunio J., Von Essen R., Hameenkorpi R.; Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland. Scand. J. Rheum. 1978, 7, 188-192.
68. Jeannet M., Saudan Y., Bitter T.; HLA27 in female patients with ankylosing spondylitis. Tissue antigens, 1975, 6, 262-264.
69. Julkunen N.; Spondylites rhumatoïdes. Etude clinique de 149 cas comparée à 182 cas d'arthrite rhumatoïde. Acta. rhum. scand., 1962, suppl. 4(1vol.).
70. Julkunen N.; Distribution of cases of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in Finland 1965. Acta rheum. scand., 1966, 12, 53-58.
71. Kahn M. A., Braun W. E., Kushner I., Steinberg A.-G.; Low prevalence of HLA B27. American Black with ankylosing spondylitis. HLA and disease. abst. p. 40. J. Dausset, A. Svejgaard. INSERM, edit, Paris 1976.
72. Kahn M. A.; Ankylosing spondylitis and HLA-B27 in Punjabis. Lancet 1977, 504.
73. Kahn M. A., Kushner I., Braun W. E.; Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. Arthr. Rheum., 1977, 20, 909-912.
74. Kahn M. A., Kushner I., Braun W. E.; A sub-group of ankylosing spondylitis associated with HLA B27 in american blacks. Arthritis Rheum., 1978, 21, 528-530.

87. Meunier P., Maignan E., Batuel H.; Antigène HLA B27 dans
75. Karr R. W. et coll.; Immunochemical studies of HLA B27 molecules. *Arthritis Rheum.*, 1981, 24, abst., n°307.
76. Kaštellan A., Durinovič-Bello I., Jajič I.; The HLA gens and haplotypes in ankylosing spondylitis. *Period. Biologorum.*, 1980, 82, n°2, 57-63.
77. Kemple K., et coll.; HLA-D typing in ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 1979, 22, 371-375.
78. Khalaf A.; De la spondylarthrite ankylosante. A propos de 125 cas étudiés à Alger. Thèse med., Alger, 1972.
79. Kinsella T. D., et coll.; Lack of molecular mimicry to Klebsiella(K) in ankylosing spondylitis(AS). *Arthritis Rheum.*, 1981, 24, abst. n°124.
80. Kozin F., et coll.; High prevalence of HLA-CW1 and CW2 antigens in spondylarthrititis. *Art. and Rheum.*, 1978, 8, 889-894.
81. Kubersky T. T., et coll.; Increased recovery of Klebsiella from the gastro-intestinal tract of Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum.*, 1980, 23, 578.
82. Laoussadi S.; Les spondylarthrites infantiles et juvéniles; thèse med., Alger 1969.
83. Lawrence J. S.; The prevalence of arthritis. *Br. J. Clin. Prac* 1963, 699-705.
84. Marcelli A.; Génétique. in Le syndrome de Fiessenger-Leroy-Reit journées franco-allemandes de rhumatologie, Strasbourg, Octobre, 1977, F. Delbarre et H. Kaiser eds., Société Alinéa, Reims, 1977, 74-91.
85. Marcolongo R., Contu L.; Les antigènes HLA dans la polyarthrit chronique rhumatimale et la spondylarthrite ankylosante en Sardaigne. *Nouv. Presse med.*, 1974, 32, 2023.
86. Mattiuz P. L., Ihde D., Piazza A., Ceppellini R. and Bodmer W.; New approaches to the population genetic, and segregation analysis of the HLA sytem. *Histocompatibility Testing 1970*, 193-205.

87. Meunier P., Maignan E., Betuel H.; Antigène HLA B27 dans spondylarthrite ankylosante. Différence de fréquence selon l'ethnie. *Nouv. Presse med.*, 1977, 6, 49-50.
88. Modena V., Migone N., Daneo V., Carbonara A. O., Di Vittorio S., Viara M.; Spondylodiscitis and ankylosing spondylitis; HLA typing nosological implication. *Ann. Rheum. Dis.*, 1978, 37, 510-512.
89. Michael D., Lockshin M. D., Marilena Fotino M. D., Stephen D., Litwin M. B.; Ankylosing spondylitis and HLA. 1975 *Am. J. Med.*, 58, 695-703.
90. Moreno M. E., Kresler J. M.; HLA Phenotype and Haplotype Frequencies in a sample of the Spanish population. *Tissue Antigens*, 1977, 9, 105-110.
91. Mulley G. P.; Ankylosing spondylitis in blacks. *Lancet*, 1977, June 4, 1209.
92. Nikbin B., Nik'in A., Nourbaksh S., Ala F. et White A. G.; HLA antigens in Iran. *Histocompatibility Testing*, 1975, 239-241.
93. Riffat J. C. et coll.; HLA B, BF et spondylarthrite ankylosante. Etude d'une famille supplémentaire. *Immunogénétique et immunopathologie des maladies rhumatismales*. Marseille 1982, 53-54.
94. Roux H. et coll.; HLA B27 et spondylarthrite ankylosante dans la région de Marseille. *Immunogénétique et immunopathologie des maladies rhumatismales*. Marseille 28-29 Mai 1982. poster p. 307-308 in Roux H., Mercier P. Sandoz edit.
95. Ruderman R. J., Ward F. E.; HLA-B27 in black patients with ankylosing spondylitis. *Lancet*, 1977, 610.
96. Salomon L., Beighton P., Valkenburg H. A.; Rheumatic disorders in the south African Negro, Part.1. Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *S. Afr. med. J.*, 1975, 49, 1292-1296.
97. Sany J., Serre H., Seignalet J.; Antigène HLA W27 et pelvi-spondylites rhumatismales atypiques. *Rev. Rhum. Mal. ostéo-articulaires*, 1976, 43, 97-103.
98. Sany J., Panis G., Seignalet J., Serre H.; Spondylarthrites ankylosantes sans antigènes HLA B27. *Nouv. Presse med.*, 1979, 44, 3663-3664.

99. Sany J., Rosenberg F., Panis G., Serre H.; Etude évolutive des rhumatismes inflammatoires inclassables porteurs de l'antigène HLA-B27. *Rhumatologie*, 1979, 31, 5-10.
100. Schlosstein L., Terazaki P. I., Blueston R., Person C. M.; High association of an HLA W27 with ankylosing spondylitis. *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 704-706.
101. Seager K., Bashir H. V., Geczy A. F., Edmonds J., De Vere-Tyndall A.; Evidence for a specific B27 associated cell-surface marker on lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. *Nature*, 1979, 277, 68-70.
102. Sengupta S., Sehgal S., Afkat B. K., Deodhar S. D., James D. C. O.; HLA B27 ankylosing spondylitis in India. *Lancet*, 1977, June 4, 1209-1210.
103. Singal D. P.; The distribution of HLA Leukocyte Antigens in Indians. *Histocompatibility Testing*. Munksgaard, Copenhagen, 1972, 179-186.
104. Shirakura R., Mori T., Shichikawa K., Tsujimoto M. et coll.; Genetic significance of HLA-B27 in ankylosing spondylitis, a study of 27 families. *HLA and disease*. in J. Dausset, A. Svejgaard, INSERM, edit., 1976, abst., P. 76.
105. Spees E. K., Kostyu R. C., Elston R. C., Amos D. B.; HLA profiles of the Pima Indians of Arizona *Histocompatibility Testing*, 1972, 345-349.
106. Spencer D. G., Dick H.M. et Dick W. C.; Ankylosing spondylitis. The role of HLA-B27 homozygosity. *Tissue Antigens*, 1979, 14, 379-384.
107. Sonazaky H., Seki H., Chang F., Okuyama M., Juji P.; Human Lymphocyte antigen HLA-B27, in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 1975, 5, 131-136.
108. Svejgaard A., Staub-Nielsen L., Jesild C., Jakobsen B., Ryder L. P., et coll.; HLA and other polymorphisms in Turks. *Histocompatibility Testing*, Mungaard Copenhagen, 1972, 139-145.
109. Truog P., et coll.; A population and family study using HLA serology and M. L. R., *Histocompatibility Testing*, Copenhagen, 1976, 788-796.

110. Truog P., Dolivo P., Steiger U.; Etude de l'incidence des sacro-iliites chez les porteurs de l'antigène HLA-B27. *Med. Hyg.*, 1975, 33, 1889-1891.
111. Truog P., Steiger U., Contu L., Galfe G., Trucco M., Bernoco D., Bernoco M. Birgen I., Dolivo P., Cepellini R.; Ankylosing spondylitis (AS): a population and family study using HLA serology and M. L. R. Histocompatibility Testing, 1975, 788-796.
112. Trull A. K. et coll.; Klebsellia IgA antibodies in ankylosing spondylitis. *ILAR. XVe Congrès International de Rhumatologie, Paris, 21-27 juin 1981. in Rev. Rhum. Mal. ostéoartic.*, 1981, n° sp abst, n° 1376.
113. Van-Der-Linden J.-M. J. P., Keuning J. J., Wuisman J. H. C., Cats A., Van Rod J. J.; HLA27 and ankylosing spondylitis. *Lancet*, 1977, 308, 520.
114. Van-Der-Linden J.-M. J. P., De Cellulaer K., Van Romunde L. K. J., Cats A.; Ankylosing spondylitis without HLA-B27. *J. Rheumatol.*, 1977, 4sp, 3, 54-56.
115. Welsh J., Avakian H., Cowling P., Ebringer A., Wooley P., Panay G., Ebringer R.; Ankylosing spondylitis, HLAB27 and Klebsiella I. Cross-reactivity studies with rabbit antisera. *Br. J. exp. Pathol.*, 1980, 61, 85-91.
116. Welsh J. et coll.; Uveitis, vitreous humour and Klebsiella. II. Cross reactivity studies with radio-immunoassay. *Br. J. Ophthalmol.*, 1981, 65, 323-328.
117. West H. F.; The etiology of ankylosing spondylitis. *Ann. rheum. Dis.* 1949, 8, 143-148.
118. Young C. R., Ebringer A., et Archer U. R.; Immune response inversion after hyperimmunisation. Possible mechanism in the pathogenesis of HLA linked disease. *Ann. Rheum. Dis. London*, 1978, 37, 152-158.