

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
UFR DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2015

N° 101

Etude du polymorphisme des gènes MICA chez des patients atteints  
de spondyloarthrites.

THESE POUR LE DOCTORAT  
EN MEDECINE SPECIALITE RHUMATOLOGIE  
(DIPLOME D'ETAT)  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 15 SEPTEMBRE 2015  
Par Marie FECHTENBAUM

Président du jury : Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Christian MARCELLI

Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT

Monsieur le Docteur Nicolas GUILLAUME

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vincent GOEB

Remerciements :

Au président du jury :

A Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE qui me fait l'honneur de présider ce jury.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Aux membres du jury:

Je remercie Monsieur le Professeur Christian MARCELLI pour sa participation à ce jury et pour tout l'encadrement et l'enseignement lors des journées DES du G4.

Je remercie Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT pour sa participation à ce jury, pour son enseignement et sa disponibilité lors de mon stage en médecine interne.

Je remercie Monsieur le Docteur Nicolas GUILLAUME pour sa participation à ce jury, pour m'avoir permis de travailler sur ce beau sujet de thèse.

A mon directeur de thèse :

J'adresse mes remerciements sincères à Monsieur le Professeur Vincent GOEB pour m'avoir encadrée et dirigée tout le long de mon internat, pour m'avoir fait découvrir la rhumatologie et l'Angleterre.

Je remercie les Docteurs Franck Grados, Pauline Lasselin-Boyard, Nassima Dehamchia-Rehailia, Isabelle Desailly-Henri, Rolin Bellony, Julien Ferrand, Florence Millot, Stéphanie Paupière, Marie-Astrid Boutry-Baclé pour tout ce qu'ils m'ont appris pendant ces 4 années d'internat.

A mes parents, Laulau, Hugo et ma famille.

A mes co-internes: Sarah Salomon, Germain Jelin, Sarah Wanono, Agathe Legrain, Benjamin Batteux, Thibault Rabin, Jean-Baptiste Candelier, Alice Sejourné, Clemence Penet

A toute l'équipe du service de rhumatologie d'Amiens : médecins, infirmières, aides soignantes, secrétaires, manipulateurs radio.

Un grand merci à Pauline, Sarah, Morgane, Faïza, Jess, Clotilde, Ariane, Sarah, Agathe, Germain, Julien, Eléonore, Noémie, Lucie, Dominique, Mélanie, Christine, Aude, Laurence, Julie. Merci à Ericka, Hélo et Valou.

## Table des matières

I] Introduction :	6
1) Critères cliniques/radiographiques et classifications :	6
2) Immunopathologie :	9
3) Traitements médicamenteux et rémission :	13
II] Objectifs :	15
III] Patients et méthodes :	15
1) Patients :	15
2) Diagnostic de SpA :	16
3) Composantes étudiées de la SpA :	16
4) Analyse génétique :	17
a) La recherche de l'allèle <i>HLA-B27</i> :	17
b) les polymorphismes du gène <i>MICA</i> : <i>MICA A5.1</i> et <i>MICA-129</i> :	17
c) Le polymorphisme <i>NKC-3</i> de <i>NKG2D</i> :	18
5) Plan d'analyses	18
6) Statistiques	18
IV] Résultats :	19
1) Caractéristiques des patients de l'étude :	19
a) Caractéristiques selon les critères cliniques, biologiques et radiologiques	19
b) Caractéristiques des patients selon le diagnostic :	20
c) Caractéristiques des patients selon les classifications :	21
d) Caractéristiques thérapeutiques de la population étudiée :	25
2) Etude des patients porteurs de la mutation <i>MICA A5.1</i> .	26
a) Caractéristiques des patients selon les critères de classification et mutation <i>MICA A5.1</i> ....	26
b) Critères et mutation <i>MICA A5.1</i> .	27
3) Etude des patients porteurs des polymorphismes <i>MICA 129</i>	28
a) Caractéristiques des patients selon les critères de classification et polymorphismes <i>MICA 129</i> :	28
b) Critères et polymorphismes <i>MICA 129</i> :	29
4) Etude des patients porteurs des polymorphismes <i>NKG2D</i>	30
a) Caractéristiques des patients selon les critères de classification et polymorphismes <i>NKG2D</i> :	30

b) Critères et polymorphismes NKG2D. ....	30
V] Discussion : .....	32
VI] En conclusion : .....	38
VII] Annexes .....	39
Annexe 1 : critères de new York modifiés pour le diagnostic des spondyloarthrites.....	39
Annexe 2 : critères de classification d'Amor .....	40
Annexe 3 : critères de classification de l'ESSG (l'European Spondylarthropathy Study Group) des spondyloarthrites. ....	41
Annexe 4 : critères de Moll et Wright pour le rhumatisme psoriasique.....	42
Annexe 5: critères de CASPAR de diagnostic et classification des rhumatismes psoriasiques .....	43
Annexe 6: critères ASAS des spondyloarthrites axiales .....	44
Annexe 7: critères ASAS des spondyloarthrites périphériques.....	45
VIII] Bibliographie : .....	46

## I] Introduction :

Le concept de spondyloarthrite (SpA) correspond à un groupe de rhumatismes chroniques inflammatoires partageant des critères cliniques, radiologiques et génétiques (1).

Les critères cliniques sont une atteinte axiale touchant les articulations sacro iliaques et le rachis, et / ou une atteinte périphérique, une atteinte enthésitique, des dactylites, associés parfois à des manifestations extra articulaires comme les uvéites, le psoriasis et les maladies inflammatoires intestinales (MICI). Le seul critère génétique actuellement admis est la présence de l'allèle *HLA-B27* (2). Les symptômes axiaux sont les plus fréquents et sont prédominants au début de la maladie (3). Les critères d'atteinte à l'imagerie peuvent être une sacroiliite, des syndesmophytes, des enthésopathies échographiques justifiant la réalisation de radiographie standard, de scanner ou d'IRM des sacro iliaques et/ ou du rachis (4).

L'argument clinique en faveur de ce concept global est que ces manifestations apparaissent simultanément ou successivement chez un même patient ou chez un membre de sa famille (5). De plus, certaines manifestations cliniques telles que les uvéites ou les enthésites sont partagées par les différents types de SpA.

La SpA s'observe chez les jeunes adultes et peut avoir un impact sévère sur la qualité de vie des patients. Leur prévalence en France est de 0,43%. Les études récentes retrouvent qu'elle atteint autant les femmes que les hommes (6).

Son évolution est variable. Le diagnostic positif reste difficile (8 ans de délai en France environ) malgré l'établissement de critères. Ces derniers permettent un diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un traitement adapté. Sa physiopathologie reste mal connue. L'identification de marqueurs pronostiques permettrait de faciliter la décision thérapeutique notamment au début de la maladie et pour la prescription de biomédicaments (3).

### **1) Critères cliniques/radiographiques et classifications :**

Le groupe des SpA comporte la spondylarthrite ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique (RPso), les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux MICI, les arthrites réactionnelles et les arthrites juvéniles (7).

Afin de faciliter le diagnostic et/ou la prise en charge thérapeutique de ce groupe, plusieurs équipes ont développé des critères de diagnostic et de classification. En parallèle pour unifier

la nomenclature internationale, le terme initial de spondyloarthropathie a été remplacé par le terme de spondyloarthrite.

Les premiers critères de diagnostic édités ont été les critères de Rome en 1961 suivis par les critères de New York 1966, modifiés en 1984 (8) (9). Les critères de New York modifiés sont résumés dans l'annexe 1. Ces critères caractérisent la spondylarthrite ankylosante (SA) chef de file et sous type le mieux connu des SpA. Les signes cliniques sont des rachialgies. Les signes radiologiques retenus à minima sont la présence d'une sacroiliite de grade 2 si bilatérale et de grade 3 si unilatérale. Le grade 2 correspond à une ou plusieurs érosions survenant sur les berges de l'articulation sacro-iliaque. Le grade 3 correspond à une sclérose de celle-ci. Ces premiers critères ne prennent en compte que les atteintes axiales et une forme tardive des SpA (2,10).

Les premiers critères introduisant le concept de SpA et prenant en compte l'ensemble des atteintes sont les critères de classification d'Amor en 1990 (11). Ils permettent de définir une forme précoce de la maladie par l'introduction de la positivité du gène *HLA-B27* et du critère d'amélioration des symptômes en 48 heures avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (10). L'annexe 2 reprend les critères de cette classification.

*L'European Spondylarthropathy Study Group* (ESSG) (12) a établi en 1991, une nouvelle classification avec de nouveaux critères dont la rachialgie inflammatoire et les arthrites périphériques. Les critères majeurs se différencient en une atteinte axiale ou périphérique. L'annexe 3 décrit les critères de cette classification.

Les limites de ces deux classifications concernant les signes radiologiques, ont été relevées par certains experts. Dans ces deux classifications, les signes radiologiques retenus sont une sacroiliite radiologique de grade 2 si bilatérale ou de grade 3 si unilatérale (8,11). Ces grades peuvent survenir de façon tardive dans l'histoire de la maladie et entraîner un retard diagnostique. Ces grades définis par la radiographie standard puis le scanner sur la mise en évidence d'érosions, de sclérose sous chondrale correspondent à une atteinte déjà chronique de la maladie. Les techniques d'IRM ont évolué et peuvent visualiser le fluide synovial, montrant ainsi des signes de SpA plus précocement. Le groupe de l'OMERACT a ainsi déterminé des critères de positivité pour l'interprétation des IRM des sacro iliaques (13).

Cependant certains patients présentent une symptomatologie clinique de SpA sans atteinte radiologique ni scannographique ou IRM.

En ce qui concerne le rhumatisme psoriasique, plusieurs critères de diagnostic et de classification ont également été développés. La première classification a été publiée par Moll et Wright (14) en 1976 et résumée dans l'annexe 4. Ces critères décrivaient une forme périphérique avec une atteinte radiologique caractéristique des rhumatismes psoriasiques : arthrites des inter-phalangiennes distales associant érosions et périostites. L'asymétrie de ces arthrites à la différence de celles de la polyarthrite rhumatoïde n'était pas mise en valeur dans cette classification. Même si, le critère de négativité du facteur rhumatoïde permettait d'exclure le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

Les derniers critères sont les critères de CASPAR dans l'annexe 5 réalisés à partir d'une cohorte composée de 588 cas de rhumatisme psoriasique et de 536 témoins (15).

Enfin, les experts de l'*Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) ont décrit en 2009 et 2011 des critères de classification prenant en compte tout le groupe des SpA.

En 2009, les critères de classification pour les atteintes axiales ont créé la notion de patients sans atteinte radiologique (10). Ces critères ont été validés dans une cohorte prospective internationale (16). En 2011, les critères ASAS pour les SpA périphériques ont également été décrits (17). Cette nouvelle classification prend en compte désormais les lésions visibles à l'IRM (2). L'annexe 6 décrit les critères de classification ASAS axiale et l'annexe 7 les critères ASAS périphérique.

Le groupe des spondyloarthrites est donc composé de trois catégories (18) :

- les spondyloarthrites axiales : radiographiques ou non radiographiques
- les spondyloarthrites périphériques articulaires : érosives ou non érosives
- les spondyloarthrites périphériques enthésitiques.

Ces trois catégories peuvent être associées à d'éventuelles manifestations extra-articulaires telles que le psoriasis, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et l'uvéite antérieure.

Des limites ont également été décrites pour cette nouvelle classification : risque de diagnostiquer par excès des SpA du fait de la difficulté d'interprétation des imageries, de la non nécessité de signes radiologiques pour le diagnostic et risque de méconnaître la maladie du fait de la possible disparition des lésions à l'IRM (2). De plus, les anomalies radiologiques rachidiennes de SpA en IRM ne font pas partie des critères de cette classification (19).



Les critères d'ESSG ont une sensibilité de 66,7% et une spécificité de 72%. Les critères d'Amor ont une sensibilité de 55,6% et une spécificité de 86,7%. Les critères ASAS axiale et périphérique ont une sensibilité de 79,5% et une spécificité de 83,3% (17).

Les dernières recommandations de *l'European league against rheumatism* EULAR introduisent la possibilité de réaliser une échographie des enthèses (4).

## **2) Immunopathologie :**

Le risque génétique majeur est conféré par la molécule HLA de classe I : HLA-B27. Sa présence multiplie le risque de développer une SpA par 40 (6). Il s'agit d'une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, capable de présenter un antigène à des lymphocytes T CD8+. Cette molécule est composée d'une chaîne  $\alpha$ , d'une région transmembranaire, d'une région intra cytoplasmique et de la  $\beta$ 2 microglobuline. La chaîne  $\alpha$  ou chaîne lourde est constituée d'un domaine transmembranaire et de trois domaines extra membranaires ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3). Le domaine  $\alpha$ 3 est lié à la  $\beta$ 2 microglobuline. Le repliement dans l'espace des chaînes  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2 constitue le sillon pour la liaison au peptide antigénique. Cent trente cinq sous types de *HLA-B27* désigné de *HLA-B\*27:01* à *HLA-B\*27:135* sont connus. Les allèles diffèrent par une ou plusieurs mutations, généralement situés au niveau du sillon de liaison peptidique. L'association fréquente avec la SpA a bien été démontré pour les sous types : *HLA-B\*27:02*, *HLA-B\*27:04* et *HLA-B\*27:07*. *HLA-B\*27:08* et *HLA-B\*27:15* ont montré rarement une association avec la SpA. *HLA-B\*27:06* et *HLA-B\*27:09* seraient plutôt protecteurs de la maladie dans certaines populations. Enfin certains sous types pourraient être associés également à la SpA selon quelques cas cliniques rapportées dans la littérature (*HLA-B\*27:01*, *HLA-B\*27:10*, *HLA-B\*27:12*, *HLA-B\*27:13*, *HLA-B\*27:14*, *HLA-B\*27:17*, *HLA-B\*27:19*, *HLA-B\*27:24*, *HLA-B\*27:27*, *HLA-B\*27:49*) (20).

Trois hypothèses majeures ont été décrites pour expliquer l'impact de la molécule HLA-B27 dans la pathogénie des SpA.

La première hypothèse est dite du peptide « arthritogène ». Cette théorie se fonde sur le fait que la molécule HLA-B27 a la capacité de présenter un antigène au lymphocyte T CD8+. En effet, il avait été constaté l'association forte entre la présence de la molécule HLA-B27 et des patients présentant une arthrite réactionnelle ou un syndrome de Reiter. De cette constatation est découlée l'hypothèse que la molécule HLA-B27 en se liant avec un peptide bactérien ou autologue induisait la réponse lymphocytaire T CD8+ (21). L'identification des mutations au niveau du site de liaison peptidique des différents allèles étaye cette hypothèse (20).

Cependant cette théorie ne peut à elle seule expliquer la physiopathologie des SpA. En effet, il n'a pu être mis en évidence de peptide antigénique spécifiquement reconnu par la molécule HLA-B27 (20). De plus deux études sur des rats transgéniques ont démontré la non nécessité de la réponse lymphocytaire T dans la physiopathologie des SpA (22).

Deux autres hypothèses ont été émises pour expliquer le rôle du *HLA-B27*. La molécule HLA-B27 aurait plus un rôle d'initiateur de l'auto immunité plutôt qu'un rôle de présentateur d'antigène (7) :

-La seconde hypothèse repose sur la mauvaise qualité de la molécule HLA-B27. Il a ainsi été décrit des repliements anormaux de la chaîne lourde (chaîne  $\alpha$ ) de la molécule lors de son passage au sein du réticulum endoplasmique. Cette anomalie conférerait à la molécule HLA-B27 des propriétés de liaison à des antigènes inhabituels. Ce qui déclencherait une réponse immunitaire inadéquat (23).

-La troisième hypothèse suggère l'impact de chaînes libres de  $\beta 2$  microglobulines. L'équipe de Kollnberger (24) a montré que les chaînes libres de  $\beta 2$  microglobuline pouvaient s'assembler en homodimères et être exprimées à la surface de la cellule chez des rongeurs transgéniques. Ces chaînes pouvaient être directement reconnues par les récepteurs des cellules de l'immunité incluant les *killers immunoglobulin-like receptors* (KIRs) et les *leucocyte immunoglobulin-like receptors* (LILRs). La liaison à ces récepteurs entraînerait la survie des cellules natural killer (NK) et des lymphocytes T et la production de cytokines pro inflammatoires.

Cliniquement, les patients porteurs de l'allèle *HLA-B27* sont plus à risque d'avoir une uvéite antérieure et de développer une sacroiliite radiologique (25). En revanche, la présence de cet allèle n'est pas associée à un risque plus important d'atteinte périphérique (26).

La présence de l'allèle *HLA-B27* dans 80% des patients présentant une SpA et l'apparition spontanée d'une maladie proche de la SpA chez les rats transgéniques porteurs de l'*HLA-B27* suggèrent un effet dominant de ce gène. Cependant une faible proportion de personnes de la population générale présentant l'allèle *HLA-B27* (1 à 5%) développera une SpA. Le *HLA-B27* explique environ 20 à 40% de la susceptibilité génétique de la SpA. Ceci suggère la contribution d'autres gènes dans la physiopathologie des SpA (27).

Les gènes les plus proches des gènes *HLA* sont les gènes *MICA*. Ce gène est polymorphique (28) et 100 allèles codant pour 79 protéines distinctes sont connus. Six exons composent le

gène *MICA* répartis sur une longueur de 40kD. Le premier exon code pour le peptide leader. Les exons 2,3 et 4 codent pour les domaines  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\alpha_3$  de la région extracellulaire. L'exon 5 code pour la région transmembranaire et l'exon 6 pour la région intra cytoplasmique (29).

Deux mutations intéressants l'une l'exon 2 et l'autre l'exon 5 du gène *MICA* ont fait l'objet de plusieurs analyses chez des patients atteints de spondyloarthrites (28,30–35). Les résultats des études sont contradictoires, même si certaines équipes retrouvent une association entre le RPSO et les gènes *MICA* (36–39).

La mutation *MICA* A5.1 correspond à une modification d'un microsatellite sur l'exon 5. Celui-ci correspond à une séquence répétée de 4 à 10 codons codant tous pour une alanine. Selon le nombre de codons constituant la séquence, les microsatellites sont nommés de: A4 à A10. La mutation *MICA* A5.1 est une mutation du microsatellite A5. Une guanine est insérée au niveau de la position 952 de ce microsatellite entraînant des modifications dans la traduction (40). La mutation est représentée par la figure 1. Cette insertion introduit un codon STOP aboutissant à l'expression d'une protéine tronquée dépourvue d'une région intracytoplasmique (40) L'étude in vitro des capacités fonctionnelles de la protéine *MICA* tronquée dans des cellules épithéliales vasculaires a permis de montrer un défaut d'adressage à la membrane (41). Aucune étude n'a rapporté l'analyse de ces protéines dans des cellules de patients atteints de spondyloarthrites.

#### A)Microsatellite A5

Exon5//	GCT	GCT	GCT	GCT	ATT	TTT	GTT	ATT	ATT	ATT	TTC	TAT	GTC	CGT	TGT	TGT	AAG
AA	A	A	A	A	I	F	V	I	I	I	F	Y	V	R	C	C	K

#### B)Microsatellite A5.1

Exon5//	GCT	GCT	GGC	TGC	TAT	TTT	TGT	TAT	TAT	TAT	TTT	CTA	TGT	CCG	TTG	TTG	TAA
AA	A	A	G	C	C	Y	F	C	Y	Y	F	L	C	P	L	L	STOP

Figure 1: Microsatellites A5 et A5 muté (A5.1), en rouge base Guanine(G) rajouté, A : alanine, I : Isoleucine, F : phénylalanine, V : valine, Y : tyrosine, R : arginine, K : lysine, P : proline, L : leucine

Chez les patients atteints de psoriasis, il a été retrouvé une forte association avec la mutation *MICA* A5.1 (42).

La seconde mutation étudiée est la mutation MICA 129. Il s'agit d'une mutation ponctuelle du nucléotide adénine avec le nucléotide guanine au niveau de la position 454 de l'exon 3 de la région codante du gène *MICA*. Cette modification de nucléotide entraîne une modification d'acide aminé (méthionine versus valine) à la position 129 de la protéine. La figure 2 illustre ce polymorphisme (39).

	Exon 3 position 454 (gène)	Position 129 (protéine)
Sauvage	Adénine	Méthionine
Polymorphisme	Guanine	Valine

Figure 2 : polymorphisme de la protéine MICA 129

Le polymorphisme MICA 129 a été étudié chez 1119 patients présentant un RPso recruté dans deux centres du Canada (Toronto et Newfoundland). L'équipe de Toronto retrouvait une association entre l'allèle MICA 129 et le RPso. En revanche, l'équipe de Newfoundland et les résultats totaux de l'étude ne retrouvaient pas cette association (39).

Les protéines MICA sont des molécules « HLA apparentées ». Elles possèdent une structure similaire aux molécules HLA, formées de 3 domaines extracellulaires  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  ; d'une région transmembranaire et d'une région cytoplasmique. Elles ne sont pas associées à la  $\beta 2$  microglobuline. D'un point de vue fonctionnel, elles diffèrent également de ces molécules car elles n'ont pas de fonction présentatrice peptidique. Elles sont induites par le stress cellulaire tel qu'un contexte infectieux, néoplasique, inflammatoire chronique ou même un choc thermique. De nombreuses molécules ont été identifiées régulant sa production : au niveau de la transcription et la traduction de son gène (43). Les protéines MICA sont les ligands des récepteurs activateurs NKG2D exprimés par les cellules NK (44). NKG2D est un récepteur activateur de type II possédant un domaine extra cellulaire C-lectine-like. A la surface cellulaire, le récepteur NKG2D se présente sous forme d'un homodimère et son interaction avec la protéine MICA induit alors un signal d'activation via la phosphorylation de la protéine adaptatrice DAP10. Cette dernière permet le recrutement de p85, une sous unité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et le recrutement du complexe GRB2, VAV1. L'engagement de NKG2D au sein de la cellule NK induit la dégranulation et la production de cytokines pro inflammatoire (43).

Des polymorphismes des gènes des récepteurs NKG2D ont également été identifiés associés plus ou moins à l'activité cytotoxique des cellules NK. Le polymorphisme NKC-3 situé dans la région codante du gène *NKG2D* est associé fortement à l'activité cytotoxique de la cellule NK. Le polymorphisme correspond à la substitution d'un nucléotide cytosine par un nucléotide guanine. Les mécanismes par lesquels le polymorphisme de ce gène induit une variation de la cytotoxicité de la cellule NK ne sont pas élucidés. L'étude des protéines induites par ces mutations n'a également pas été réalisée. Le polymorphisme G de *NKGD* est associé à une haute activité de la cellule NK tandis que le polymorphisme C de *NKG2D* est associé à une faible activité de la cellule NK. Les patients pourront être hétérozygotes pour la mutation ou homozygotes pour le polymorphisme C ou G (45).

L'équipe de Tang et al. a montré que les cellules NK de patients atteints de SpA étaient « sur activées ». Les cellules NK normales reconnaissent les cellules exprimant la protéine MICA mais ne peuvent être actives que si un second signal survient. Chez ces patients atteints de SpA, une équipe a retrouvé des cellules NK activées dans les articulations atteintes en l'absence de second signal. Cette étude suggère que les patients atteints de SpA auraient des cellules NK plus réactives (46).

### **3) Traitements médicamenteux et rémission :**

Le traitement des spondyloarthrites se réfère à la nouvelle nomenclature (47–49).

Les spondyloarthrites axiales doivent bénéficier d'un traitement par AINS en première ligne. Après l'échec de deux AINS pendant au moins deux semaines, un traitement par biomédicament doit être envisagé lorsque la maladie reste active. Les experts de l'EULAR recommandent en première intention l'anti TNF alpha et en seconde intention : l'ustekinumab ou le secukinumab(50). L'activité de la maladie sera définie par l'index de BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) >4 à deux reprises à un mois d'intervalle. Cet index est composé de questions relatives à l'appréciation du patient et de sa maladie (fatigue, symptômes axiaux, symptômes périphériques, enthésopathie, durée et intensité de la raideur matinale) (51) (7).

Les spondyloarthrites périphériques seront traitées initialement par AINS. En cas d'échec de ceux-ci, un traitement par (*Disease-modifying antirheumatic drugs*) DMARDs incluant la salazopirine, le méthotrexate et le léflunomide pourra être introduit. En seconde ligne, un traitement par Biomédicament sera introduit en cas d'activité de la maladie définie par au moins 3 articulations gonflées et 3 articulations douloureuses (sauf si coxite, ou arthrite

réfractaire aux infiltrations ou progression radiologique) à deux reprises à un mois d'intervalle et au moins l'échec d'un DMARDs.

L'efficacité du traitement pourra être évaluée par plusieurs critères dont la réduction de plus de 1,1 de l'ASDAS CRP/VS et/ou la diminution de 50% du score BASDAI (47). L'ASDAS CRP/VS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) prend en compte la douleur lombaire, la durée de la raideur matinale, la douleur ressentie par le patient, la douleur ou le gonflement des articulations pondérés à la valeur de la protéine C réactive ou à la vitesse de sédimentation (52). L'efficacité pourra également être mise en évidence par la modification du DAS 28 VS : score d'activité de la maladie prenant en compte 28 articulations associé à la vitesse de sédimentation pour les patients qui présentent des manifestations cliniques périphériques uniquement. Les scores d'efficacité seront les même que ceux proposés par l'EULAR dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (53).

## II] Objectifs :

L'objectif de notre étude était de caractériser les patients atteints de SpA et de rechercher les différentes mutations génétiques à savoir la mutation MICA A5.1, le polymorphisme MICA 129 val et le polymorphisme NKG2D G.

L'objectif secondaire de notre étude était de rechercher une association entre les différents composants cliniques, radiologiques et biologiques de leur maladie et les mutations décrites.

## III] Patients et méthodes :

### **1) Patients :**

Cette étude était mono centrique. Les patients ont été inclus d'aout 2014 à mai 2015 au CHU d'Amiens Picardie dans le service de rhumatologie. Les patients ont été inclus soit lors de leur hospitalisation de jour soit lors de leur consultation rhumatologique de suivi. Les patients venaient en hospitalisation de jour soit pour un bilan diagnostique soit pour la réalisation de leur perfusion de biomédicament habituel soit pour l'initiation d'un traitement par biomédicament par voie sous cutanée.

Après information orale libre et éclairée, les patients acceptant de participer à l'étude ont tous signé le consentement génétique utilisé et validé par le CHU d'Amiens. Un prélèvement sanguin réalisé par une infirmière diplômée d'état a été acheminé dans le service d'histocompatibilité du CHU pour y être analysé.

Les caractéristiques démographiques, les critères cliniques, radiologiques et biologiques des patients ont été recueillis via les comptes rendus informatisés du service de rhumatologie du CHU d'Amiens.

Les caractéristiques rapportées ont été : le sexe, la date de naissance, l'âge au moment du diagnostic, les antécédents personnels de MICI, de psoriasis, d'uvéite et les antécédents familiaux tels qu'une SpA, une MICI, une polyarthrite rhumatoïde ou un psoriasis.

Les critères cliniques ont été la présence d'arthrites, d'enthésites, de rachialgies, de dactylites et de manifestations extra articulaires telles que les uvéites, le psoriasis, les MICI.

Les critères biologiques ont été la présence d'un syndrome inflammatoire et la positivité de l'allèle *HLA-B27*.

Les données radiologiques recueillies étaient la présence d'une sacroiliite radiologique, scannographique ou à l'IRM, la présence d'érosion sur les radiographies des mains et/ou des pieds. Les résultats en imagerie ont été rapportés à partir des comptes rendus de rhumatologie et de radiologies. Les grades utilisés sont les grades définis par les critères de New York modifiés : absence d'anomalie spécifique au grade 1, pseudo-élargissement de l'interligne et flou des berges au grade 2, érosions et ostéosclérose des berges au grade 3 et ankylose totale au grade 4 (8). Quelques patients ont eu une échographie des enthèses. Cette échographie a comporté l'étude bilatérale des tendons tricipitaux, quadricipitaux, rotuliens et achilléens.

## **2) Diagnostic de SpA :**

Le diagnostic retenu pour l'étude est celui du rhumatologue. Rétrospectivement, les données ont été analysées selon les différentes classifications : critères de New York modifiés, critères d'Amor, critères d'ESSG, critères de CASPAR et les critères ASAS. Les résultats ont été exprimés selon le diagnostic du rhumatologue et selon les classifications.

Pour les critères d'Amor, la notion de sensibilité aux AINS à 48 heures a été difficile à identifier dans tous les comptes rendus. Il a été décidé que les patients qui avaient toujours une efficacité des AINS au moment du recueil des données avaient une bonne efficacité à 48h et obtenaient donc les 2 points attribués pour cet item. Pour les patients dont la notion n'était pas explicite dans les comptes rendus, il a donc été choisi de considérer qu'ils n'avaient pas eu d'efficacité des AINS à 48h.

Certains patients présentaient des manifestations axiales et périphériques. Les patients présentant une rachialgie ont été classés en ASAS axiale. (17).

## **3) Composantes étudiées de la SpA :**

Les données ont été séparées en manifestations axiales regroupant les rachialgies, les sacroiliites radiologiques, scannographiques et IRM ; en manifestations périphériques associant les arthrites, les enthésites, les dactylites ; et en manifestations extra articulaires tels que les uvéites, le psoriasis et les MICI. La durée de la maladie correspondait au délai entre la date de diagnostic et le jour d'inclusion dans l'étude.



Tous les traitements reçus par le patient ont également été collectés ainsi que les indices d'activités de la maladie BASDAI ou DAS 28 VS à l'initiation d'un traitement, à son arrêt et à la fin du suivi.

Les réponses au traitement ont été calculées pour le dernier traitement. Les BASDAI ont été classés en classes d'amélioration: de 0-24%, 25-49%, 50-74% et 75-100%.

L'amélioration des DAS 28VS a été classée en <0,6 de 0,6 à 1,2 et >1,2.

#### **4) Analyse génétique :**

Toutes les analyses ont été mises au point et ont été réalisées dans le service d'histocompatibilité du CHU d'Amiens. Les ADN ont été extraits à partir de sang périphérique.

##### **a) La recherche de l'allèle *HLA-B27* :**

La recherche du *HLA-B\*27* a été réalisée par technique de PCR-SSP (Sequence Specific primers) à l'aide de Kit Olerup SSP® *HLA-B\*27*. Les résultats retrouvaient la présence ou l'absence de l'allèle *HLA-B27*.

##### **b) les polymorphismes du gène *MICA* : *MICA-129* et *MICA A5.1* :**

Pour la mutation *MICA 129*, les polymorphismes ont été identifiés par séquençage de l'exon 3 du gène *MICA*. L'ADN génomique a été extrait du sang périphérique puis amplifié par PCR en présence de deux primers ou amorces. Les deux primers utilisés ont été :

- le primer S (val) (TTCGGGAATGGAGAAGTCACT)

- et le primer AS (met) (ATGCCTTCATCCATAGCACAG).

Les chaînes d'ADN sont séparées par électrophorèse et révélées par lumière UV et le logiciel Quantum®. L'ADN a ensuite été purifié à l'aide du kit ExoSAP®. Enfin les fragments d'ADN sont marqués en fluorométrie et lus avec le logiciel SeqPilot®, mis au point dans le secteur d'histocompatibilité. Les résultats montrent des patients homozygotes val/val et met/met, des patients hétérozygotes met/val. Les résultats ont été analysés en regroupant les polymorphismes :

-patients ayant le polymorphisme met/met versus les 2 autres polymorphismes

-patients ayant le polymorphisme val /val versus les 2 autres polymorphismes

-patients ayant le polymorphisme met/val versus les 2 autres polymorphismes.

Pour la mutation MICA A5.1, la technique a été sensiblement la même. La mutation a été recherchée par séquençage de l'exon 5 après amplification par PCR selon le primer montré dans le tableau 1. Les séquences sont ensuite interprétées avec le logiciel SeqPilot®. Les résultats retrouvaient la présence ou l'absence de la mutation.

<b>Exon 5F</b>	AACACAGCGGGAATCACAG
<b>Exon 5R</b>	ATGGAAGCCTTGTACCAAC

Tableau 1 : Primers MICA Exon 5

c) Le polymorphisme NKC-3 de *NKG2D* :

Le polymorphisme NKC-3 est mis en évidence par une PCR utilisant des primers spécifiques du polymorphisme. Le produit de PCR est ensuite révélé sur gel d'agarose. Le SNP NKC-3 (rs1049174) a permis de différencier sur l'exon 10 une Guanine d'une Cytosine. Les réactions de PCR ont été réalisées sur un thermocycleur GeneAmp® 9700, Applied Biosystem. Les différents polymorphismes sont révélés après migration sur un gel d'électrophorèse. Les résultats ont été définis comme suit : l' homozygotie GG correspond à une forte activité cytotoxique des récepteurs NKG2D, l' homozygotie CC à une faible activité et l'hétérozygotie GC à une activité intermédiaire. Les résultats ont été analysés en regroupant les polymorphismes :

- Patients ayant le polymorphisme allélique G/G versus les 2 autres polymorphismes
- Patients ayant le polymorphisme allélique C /C versus les 2 autres polymorphismes
- Patients ayant le polymorphisme allélique G/C versus les 2 autres polymorphismes.

**5) Plan d'analyses**

- Caractérisation de notre population de patients atteints de SpA
- Etude des caractéristiques de la population en fonction des mutations observées

**6) Statistiques**

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statview® version 5.0. Le test du  $\chi^2$  avec la correction de Yates et le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, les statistiques ont été calculées avec un test de Mann-Witney. Le p statistique a été choisi comme  $< 5\%$ .

## IV] Résultats :

### 1) Caractéristiques des patients de l'étude :

#### a) Caractéristiques selon les critères cliniques, biologiques et radiologiques

Le tableau 2 résume les caractéristiques des patients inclus dans notre étude.

<b>n (%) sauf indiqués</b>	<b>n = 162</b>
Age initial m (DS)	40 (12,5)
Age initial > 45 ans	54 (33)
Durée de la maladie m (DS)	8,6 (8,7)
Homme	90 (55)
<i>HLA-B27+</i>	99 (61)
<b><u>Manifestations extra articulaires :</u></b>	
-Uvéite	10 (6)
-Psoriasis	44 (27)
-MICI	14 (8)
<b><u>Manifestations axiales :</u></b>	
-Sacroiliite	110 (68)
-Rachialgie	130 (80)
<b><u>Manifestations périphériques :</u></b>	
-Arthrite	72 (44)
-Enthésite	38 (23)
-Dactylite	18 (11)
<b><u>Manifestations radiologiques :</u></b>	
-Sacroiliite	110 (68)
-Erosion	15 (9)
<b><u>Sous-types de SpA :</u></b>	
-SA	115 (71)
-RPso	46 (28)
-Arthrite réactionnelle	1 (1)

Tableau 2 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiographiques des patients inclus, DS : déviations standards, m :moyen, n :nombre, RPso : rhumatisme psoriasique, SA : spondylarthrite ankylosante, % : pourcentage.

Cent quinze (71%) patients ont été diagnostiqués atteints d'une SA. Le diagnostic de RPso a été retenu pour 46 patients sur 162 patients au total (28%). Un patient a présenté une arthrite réactionnelle.

Les manifestations axiales regroupaient 130 rachialgies et 110 sacroiliites radiologiques, scannographiques et à l'IRM. Le pourcentage de sacroiliites radiologique/scannographique était de 92% et de 65% en IRM.

Cent vingt trois patients avaient eu soit une radiologie soit un scanner soit une IRM des sacro-iliaques. Les patients qui ont eu une radiographie des sacro-iliaques seule étaient au nombre de 51 dont 33 radiologies montraient une sacroiliite. Huit patients ont eu un scanner des sacro-iliaques seuls dont 7 montraient une sacroiliite. Trente et un patients ont bénéficié d'une IRM des sacro-iliaques seule et 26 étaient en faveur du diagnostic. Une radiographie et un scanner des sacro-iliaques ont été réalisés chez 31 patients. Vingt trois des imageries (radiologie ou scanner) montraient un grade 1 ou 2 unilatéral d'atteinte des sacro-iliaques. Le grade 2 bilatéral était retrouvé pour 36 diagnostics de sacroiliites, le grade 3 pour 12 patients et le grade 4 pour 7 patients. Quinze patients ont bénéficié d'une radiographie, d'un scanner et d'une IRM des sacro-iliaques. Pour un patient, les imageries montraient toutes une sacroiliite. Pour 6 patients, aucune n'était en faveur de ce diagnostic. Deux patients avaient une IRM positive et les radiographies/scanners négatifs. Onze patients ont bénéficié d'une radiographie et d'une IRM sans imagerie complémentaire par un scanner. Le diagnostic était posé pour 4 patients par l'IRM seule, 2 patients par la radiographie seule et 3 patients par les 2 types d'imageries. Enfin 14 patients ont eu un scanner et une IRM. Un patient avait présenté une sacroiliite à l'IRM seule, 3 patients : une sacroiliite sur le scanner seul et 7 patients une sacroiliite sur les 2 imageries.

Quatre vingt cinq patients ont eu une radiologie des mains et des pieds. Des érosions au niveau des mains et des pieds étaient présentes chez 15 patients. Quatorze de ces patients avaient été diagnostiqués rhumatisme psoriasique.

Les enthésites étaient définies cliniquement. Sauf pour trois patients qui ont bénéficié d'une échographie des enthèses au moment du diagnostic. Les échographies ne retrouvaient pas de signe d'enthésite inflammatoire.

b) Caractéristiques des patients selon le diagnostic :

- ✓ Les patients qui avaient une SA étaient 57% des hommes et 71% étaient porteurs du *HLA-B27*. Leur âge moyen était de  $38,7 \pm 12,5$  ans. La durée de la maladie était de  $8,2 \pm 8,9$  ans. Les rachialgies étaient rapportées pour 109 patients. Les sacroiliites étaient retrouvées pour 95 patients. Cent six patients avaient bénéficié d'une radiographie, un scanner ou une IRM des sacro-iliaques. Les sacroiliites sur la

radiographie ou le scanner étaient de grade : 1 ou 2 unilatéral pour 1 patient, de grade 2 pour 31 patients, de grade 3 pour 11 patients et de grade 4 pour 7 patients. Huit patients avaient eu une dactylite. Trente neuf patients rapportaient une arthrite et 29 patients une enthésite. Les manifestations extra articulaires retrouvaient pour 11 patients une MICI et pour 14 patients des uvéites. Enfin un patient avait des érosions sur les 46 patients ayant eu une radiographie des mains et/ou des pieds.

- ✓ Les patients qui avaient un RPso étaient 52% des hommes et 37% étaient porteurs du *HLA-B27*. Leur âge moyen était de  $43 \pm 12$  ans. La durée de la maladie était de  $9,7 \pm 8,4$  ans. Les rachialgies étaient rapportées pour 25 patients. Les sacroiliites étaient retrouvées pour 6 patients. Dix sept patients avaient bénéficié d'une radiographie, un scanner ou une IRM des sacro-iliaques. Les sacroiliites sur la radiographie ou le scanner étaient de grade 2 pour 5 patients et de grade 3 pour 1 patient. Dix patients avaient eu une dactylite. Trente deux rapportaient une arthrite et 9 patients une enthésite. Les manifestations extra articulaires retrouvaient pour 44 patients un psoriasis, pour 3 patients une MICI et pour 2 patients des uvéites. Enfin 14 patients avaient des érosions sur les 35 patients ayant eu une radiographie des mains et/ou des pieds.

c) Caractéristiques des patients selon les classifications :

Le tableau 3 présente le nombre et le pourcentage de patients remplissant les critères de New York modifiés, les critères d'Amor, les critères ESSG, les critères de CASPAR et les critères ASAS.

- ✓ Les critères de New York modifiés ont permis le diagnostic de 13% (n=21) des patients du groupe SpA. Il s'agissait de 14 hommes. L'âge en moyenne au moment du diagnostic était de  $39 \pm 16,6$  ans. La durée de la maladie était de  $13,6 \pm 11$  ans. Les patients présentaient ou avaient présentés pour 4 d'entre eux des uvéites, pour 3 patients un psoriasis et pour 2 patients une MICI. Deux dactylites ont été rapportées ainsi que 11 arthrites et 2 enthésites. Seize patients étaient porteurs du *HLA-B27+* et 11 patients avaient un syndrome inflammatoire biologique initial. Un patient présentait des érosions sur ses radiographies des mains et des pieds sur les sept patients ayant eu une radiographie.

Critères: n (%)	n = 162
<b>New York modifiés:</b>	21(13)
<b>Amor:</b>	88 (54)
<b>ESSG :</b>	129 (88)
<b>CASPAR :</b>	15 (9)
<b>ASAS :</b>	
SpA axiale	86 (53)
- radiologique	79 (49)
- non radiologique	7 (4)
SpA périphérique	39(24)
- érosive	11(7)
- non érosive	28(17)
Association au psoriasis :	
- axiale	12 (7)
- périphérique	31(19)
- total	43(27)
Association aux MICI :	
- axiale	10(6)
- périphérique	0

Tableau 3 : classification des patients selon les critères : ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis international Society* DS : déviations standards, ESSG : *l'European Spondylarthropathy Study Group*, m : moyen, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, n : nombre, SpA : spondyloarthrites, % : pourcentage.

✓ Les critères d'Amor retrouvaient 54% (n=88) des patients dont 53 étaient des hommes.

L'âge moyen initial était de 38,7± 13,4 ans. La durée de leur maladie était de 10,1 ±9 ans. Les critères cliniques rapportés étaient 73 rachialgies, 47 arthrites, 24 enthésites, 16 dactylites. Les patients avaient présenté ou présentaient au moment du diagnostic, un psoriasis pour 25 d'entre eux, pour 7 patients: une MICI et pour 15 patients : une uvéite et pour un patient : une urétrite. Vingt patients avaient des antécédents familiaux. Un syndrome inflammatoire était retrouvé chez 63 patients. Soixante deux patients étaient porteurs du HLA-B27. D'un point de vue radiologique, 6 patients présentaient des érosions sur les 51 radiographies réalisées. Soixante patients avaient une sacroiliite radiologique. Sept patients avaient une sacroiliite de grades 1 ou 2 unilatéral, 34 patients de grade 2 bilatéral, 12 patients de grade 3 et 7 patients de grade 4. Quinze patients avaient eu une amélioration des symptômes avec les AINS.

- ✓ Quatre vingt huit % (n=129) étaient classés SpA avec les critères ESSG. L'âge moyen était de  $39,8 \pm 12,6$  ans. La durée moyenne de la maladie était de  $9,3 \pm 9$  ans. Cliniquement, les patients avaient 106 rachialgies, 60 arthrites, 37 enthésites, 1 urétrite. Biologiquement, 78 patients étaient porteurs du HLA-B27. Radiologiquement, ils étaient retrouvés 14 érosions radiologiques et 70 sacroiliites radiologiques ou scannographiques. Seize patients avaient un grade 1 radiologique, 36 patients un grade 2 ; 11 patients un grade 3 et 7 patients un grade 4. Trente sacroiliites étaient diagnostiquées à l'IRM.
  
- ✓ Cent vingt sept patients étaient diagnostiqués par les critères ASAS. Leur âge moyen était de  $36,4 \pm 11,3$  ans. Cinquante trois % (n=86) des patients remplissaient les critères ASAS axiales. Leur âge moyen était de  $32,6 \pm 8,1$  ans. 40% était des femmes. Leur durée moyenne de maladie était de  $9,5 \pm 9,9$  ans. Soixante dix neuf patients présentaient une spondyloarthrite axiale radiologique. Treize patients présentaient un grade 1 ou 2 unilatéral radiologique de sacroiliite. Vingt six patients avaient un grade 2 radiologique, 11 patients un grade 3 et 4 patients un grade 4. L'IRM permettait de faire le diagnostic de SpA chez deux patients alors que la radiologie et le scanner étaient négatifs. Vingt quatre % (n=39) des patients remplissaient les critères ASAS périphériques. L'âge moyen était de  $44 \pm 13$  ans. La durée moyenne de la maladie était de  $9,4 \pm 8$  ans. Les critères cliniques retrouvaient 13 rachialgies, 2 uvéites, 7 dactylites, 29 psoriasis, 37 arthrites, 9 enthésites, mais pas de MICI. Les critères biologiques retrouvaient 14 patients porteurs du HLA-B27. Les critères radiologiques retrouvaient 11 érosions sur 36 radiographies réalisées. Aucun des patients n'avaient de sacroiliite à l'IRM, ou au scanner.

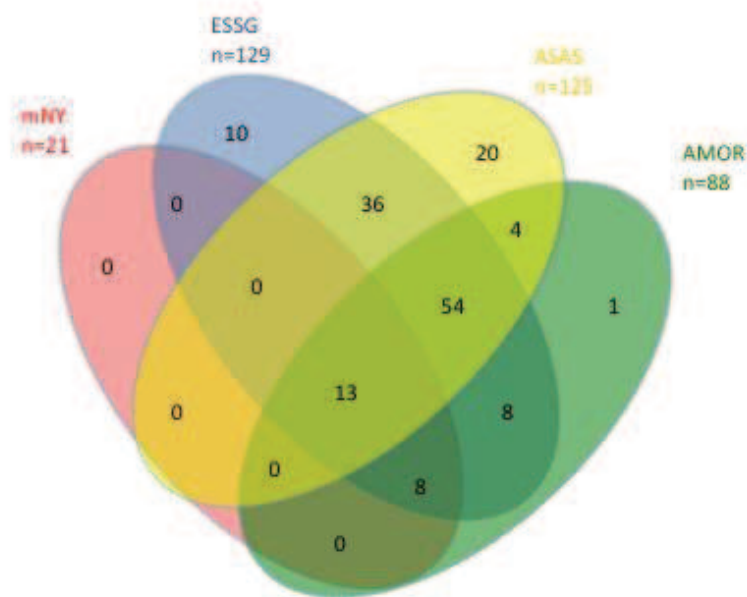


Figure 3 : répartition des patients selon les critères de classification de Spondyloarthrites

**En conclusion de ce chapitre comme le montre la figure 3:** tous les patients classés par les critères New York modifiés remplissaient les critères de l'ESSG et d'Amor mais tous ne remplissaient pas les critères ASAS du fait de leur âge de début supérieur à 45 ans.

Les critères d'Amor permettaient donc de classer 67 patients de plus que les critères de New York modifiés. Les critères d'ESSG diagnostiquaient 108 patients de plus que les critères de New York modifiés et 2 patients de plus que les critères ASAS.

Une différence significative d'âge au diagnostic a été retrouvée entre les critères ESSG et ASAS  $p=0,002$ . Les patients classés par les critères ASAS étaient plus jeunes que ceux par les critères ESSG.

Le nombre de sacroiliite (grade 2 bilatéral ou plus) diagnostiquée par la radiographie ou le scanner dans les critères ESSG étaient significativement moins nombreux ( $p=0,003$ ) que le nombre diagnostiqué par les critères ASAS incluant les images d'IRM.



d) Caractéristiques thérapeutiques de la population étudiée :

Les différents traitements pris par nos patients sont résumés dans le tableau 4.

Traitement n (%)	Nombre de patient
<b>AINS seul:</b>	18 (11)
<b>cs DMARDs seul:</b>	
- Salazopyrine	9 (5)
- Methotrexate	9 (5)
<b>Biomédicament :</b>	130(80)
- antécédents	
✓0 :	78 (48)
✓1 :	26 (16)
✓2 :	17 (10)
✓≥3 :	9 (5)
- Infliximab	53 (33)
- Etanercept	21 (13)
- Adalimumab	23 (14)
- Certolizumab	1
- Golimumab	21 (13)
- Tocilizumab	2 (1)
- Monothérapie	114 (70)

Tableau 4: caractéristiques des traitements des patients, AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens, cs DMARDs : *Disease-modifying antirheumatic drugs* conventionnels, n : nombre,% : pourcentage.

Dix huit patients sont traités par des AINS seul. Les patients ayant nécessité la mise en place d'un traitement par biomédicaments et traités en association avec un DMARDs, avaient tous des formes périphériques de SpA. Les patients qui ont bénéficié d'un traitement par tocilizumab malgré l'absence d'AMM présentaient des contre indications absolues aux anti TNF alpha de type d'anaphylaxie sévère. Tous deux ont présenté une diminution de 50 % de leur BASDAI sous ce traitement.

L'efficacité des traitements prescrits aux patients est décrite dans le tableau 5.

Les patients ayant une diminution de 50 % de leur BASDAI avec un traitement par DMARDs étaient au nombre de 6 et avec un traitement par biomédicament au nombre de 22 (27,5%).

Quatre patients avaient une amélioration de leur DAS 28 VS<1,2 avec un traitement par DMARDs et 17 (85%) patients par biomédicaments.

Nombre patients	% d'amélioration du BASDAI				Diminution du DAS 28			Données manquantes
	[0-24]	[25-49]	[50-74]	[75-100]	<0.6	[0.6-1.2]	>1.2	
<b>AINS</b>	2	2	4	4	0	0	0	6
<b>cs DMARDs</b>	2	2	2	4	0	1	4	3
<b>biomédicament</b>	36	26	14	8	1	2	17	32

Tableau 5 : représentation de l'efficacité des traitements dans notre population. AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens, BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ; cs DMARDs : Disease-modifying antirheumatic drugs conventionnels, DAS28V : score d'activité de la maladie prenant en compte 28 articulations associé à la vitesse de sédimentation ; n : nombre, % : pourcentage.

## 2) Etude des patients porteurs de la mutation MICA A5.1

### a) Caractéristiques des patients selon les critères de classification et mutation MICA A5.1

Les patients remplissant les critères de classification de SpA et porteurs de la mutation MICA A5.1 sont présentés dans le tableau 6.

<b>Mutation MICA A5.1</b>	<b>n(%)</b>
<b>New York modifiés:</b>	3 (4)
<b>Amor:</b>	15 (19)
<b>ESSG:</b>	27 (35)
<b>CASPAR:</b>	6 (8)
<b>ASAS:</b>	
SpA axiale	36 (47)
- radiologique	34(44)
- non radiologique	2(3)
SpA périphérique	23 (30)
- érosive	4 (5)
- non érosive	19 (25)
Association au psoriasis :	
- axiale	6(8)
- périphérique	19(25)
- total	25(32)
Association aux MICI :	
- axiale	3(4)
- périphérique	0

Tableau 6 : caractéristiques des patients selon les classifications, porteurs de la mutation MICA A5.1, ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society DS : déviations standards, ESSG : l'European Spondylarthropathy Study Group, m : moyen, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, n : nombre, SpA : spondyloarthrites, % : pourcentage.

b) Critères et mutation MICA A5.1.

Les critères cliniques, biologiques, radiologiques et les diagnostics des patients en fonction de la présence ou l'absence de la mutation MICA A5.1 sont rapportés dans le tableau 7.

	<b>Mutation MICA A5.1</b>		<i>p</i>
	Oui n=77	Non n=85	
<b>Age au diagnostic : m (SD)</b>	41(13,6)	38,9(12,1)	<i>0,13</i>
<b>Homme : n (%)</b>	46(60)	44(52)	<i>0,34</i>
<b>Diagnostic :</b>			
- SA	49(63)	67(79)	<i>0,013</i>
- RPso	28(37)	18(21)	
<b>HLA-B27 :</b>			<i>0,013</i>
- Positif	38(49)	61(71)	
- Négatif	39(51)	24(29)	
<b>Manifestations extra articulaires:</b>			<i>0,20</i>
- Uvéite	6(8)	4(5)	<i>0,44</i>
- Psoriasis	22(29)	22(26)	<i>0,035</i>
- MICI	5(6)	9(11)	<i>0,41</i>
<b>Manifestations axiales :</b>			
- Sacroiliite	47(61)	63(74)	<i>0,21</i>
- Rachialgie	60(78)	70(82)	<i>0,12</i>
<b>Manifestations périphériques:</b>			
- Arthrite	34(44)	38(45)	<i>&gt;0,99</i>
- Enthésite	18(23)	20(24)	<i>&gt;0,99</i>
- Dactylite	11(14)	7(8)	<i>&gt;0,99</i>
<b>Manifestations radiologiques :</b>	50(64)	75(88)	<i>0,013</i>

Tableau 7 : caractéristiques des patients ayant la mutation MICA A5.1, ASAS : Assessment of SpondyloArthritis international Society DS : déviations standards, ESSG : l'European Spondylarthropathy Study Group, m : moyen, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, n : nombre, RPso : rhumatisme psoriasique, p : statistique, SA : spondylarthrite ankylosante, SpA : spondyloarthrites, % : pourcentage dans chaque catégorie

La mutation MICA A5.1 était retrouvée chez 63% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et chez 37% des patients atteints de rhumatisme psoriasique.

La fréquence de la mutation MICA A5.1 était de 39% chez les patients porteurs du HLA-B27.

Soixante et un % des patients qui n'étaient pas porteurs du HLA-B27, avaient la mutation MICA A5.1.

La fréquence de la mutation chez les patients ayant du psoriasis était de 61% et chez les patients n'ayant pas de psoriasis de 4%.

Les patients qui avaient des manifestations radiologiques (sacroiliites et érosions radiologiques) étaient porteurs de la mutation MICA A5.1 dans 31% des cas. La fréquence de la mutation chez les patients qui n'avaient pas de manifestations radiologiques était de 64%.

### 3) Etude des patients porteurs des polymorphismes MICA 129

#### a) Caractéristiques des patients selon les critères de classification et polymorphismes MICA 129 :

Les patients remplissant les critères de classification de SpA et porteurs des polymorphismes MICA 129 sont présentés dans le tableau 8.

Critères n (%) sauf indiqués	MICA 129 M/M	MICA 129 V/V	MICA 129 M/V
<b>New York modifiés :</b>	0	3 (10)	18(15)
<b>Amor :</b>	9(64)	12(39)	21(18)
<b>ESSG :</b>	12(86)	21(68)	27(23)
<b>CASPAR :</b>	0	4(13)	11(9)
<b>ASAS :</b>			
SpA axiale	7(50)	13(42)	66(56)
- radiologique	5(36)	13(42)	61(52)
- non radiologique	2(14)	0	5(4)
SpA périphérique	3(21)	12(39)	24(20)
- érosive	0	4(13)	7(5)
- non érosive	3(21)	8(26)	17(15)
Association au psoriasis :			
- axiale	2(14)	0	10(8)
- périphérique	2(14)	9(29)	20(17)
- total	4(29)	9(29)	30(26)
Association aux MICI :			
- axiale	1(7)	2(6)	11(9)
- périphérique	0	0	0

Tableau 8 : caractéristiques des patients selon les classifications, porteurs des polymorphismes MICA 129 : ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis international Society* DS : déviations standarts, ESSG : *l'European Spondylarthropathy Study Group*, m : moyen, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, n : nombre, SpA : spondyloarthrites, % : pourcentage.

### b) Critères et polymorphismes MICA 129 :

Les critères cliniques, biologiques, radiologiques et les diagnostics des patients en fonction des polymorphismes de MICA 129 sont rapportés dans le tableau 9.

n(%) sauf indiqués	MICA 129 M/M		MICA 129 V/V		MICA 129 M/V	
		<i>p</i>		<i>p</i>		<i>p</i>
<b>n</b>	14	<i>N/A</i>	31	<i>N/A</i>	117	<i>N/A</i>
<b>Age</b> au diagnostic : m (SD)	40(13)	0,98	43(14,2)	0,15	39(12,8)	0,21
<b>Homme :</b>	5 (36)	0,16	17 (55)	>0,99	32 (27)	0,30
<b>Diagnostic :</b>						
- SA	10(71)	>0,99	21(68)	0,66	84(72)	0,70
- RPso	4 (29)	>0,99	10(32)	0,66	32(27)	0,70
- Arthrite réactionnelle	0		0		1 (1)	0,70
<b>HLA B27 :</b>						
- Positif	11(78)	0,25	4 (13)	<0,0001	84 (72)	<0,0001
- Négatif	3 (22)		27 (87)		33 (28)	
<b>Manifestations extra articulaires</b>						
- Uvéite	1(7)	>0,99	0	0,04	15(13)	0,72
- Psoriasis	4 (14)	>0,99	10(32)	0,50	30(26)	0,55
- MICI	1(7)	>0,99	2 (6)	0,68	11 (9)	>0,99
<b>Manifestations axiales :</b>						
- Sacroiliite	9 (64)	0,69	13(42)	0,12	84(72)	0,17
- Rachialgie	12(86)	0,58	22(71)	0,42	96(82)	0,22
<b>Manifestations périphériques :</b>						
- Arthrite	5 (36)	>0,99	16(52)	0,84	51(44)	0,72
- Enthésite	5 (36)	>0,99	5 (16)	0,53	28(24)	0,46
- Dactylite	3 (21)	>0,99	4 (13)	0,42	11 (9)	0,72
<b>Manifestations radiologiques :</b>						
- Sacroiliite	9(64)	0,36	13(42)	0,37	84(72)	0,23
- érosions	0	0,28	4 (13)	0,72	7(6)	0,34

Tableau 9 : caractéristiques des patients ayant les polymorphismes MICA 129, ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis international Society* DS : déviations standards, ESSG : *l'European Spondylarthropathy Study Group*, m : moyen, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, n : nombre, N/A : non applicable, RPso : rhumatisme psoriasique, p : statistique, SA : spondylarthrite ankylosante, SpA : spondylarthrites, % : pourcentage dans chaque catégorie

Le polymorphisme MICA 129 V/V était associé à l'absence d'uvéite dans notre population.

Chez les patients porteurs de l'allèle *HLA-B27*, 4% étaient porteurs du polymorphisme MICA 129 V/V. Tandis que chez les patients n'ayant pas l'allèle *HLA-B27*, 42% des patients étaient porteurs de ce polymorphisme.

Chez les patients étant porteurs de l'allèle *HLA-B27*, 84% des patients avaient le polymorphisme MICA 129 M/V. Chez les patients non porteurs de l'allèle *HLA-B27*, la fréquence de patients ayant ce polymorphisme étaient de 52%.

#### 4) Etude des patients porteurs des polymorphismes NKG2D

##### a) Caractéristiques des patients selon les critères de classification et polymorphismes NKG2D :

Les patients remplissant les critères de classification de SpA et porteurs des polymorphismes NKG2D sont présentés dans le tableau 10.

Critères, n(%)	NKGD2 C/C	NKGD2 G/G	NKGD2 G/C
<b>New York modifiés :</b>	0	0	21(28)
<b>Amor :</b>	15 (54)	32 (53)	41(55)
<b>ESSG :</b>	19 (68)	55 (92)	55(74)
<b>CASPAR:</b>	3 (11)	6(10)	6(8)
<b>ASAS :</b>			
SpA axiale	24(86)	28(47)	34(46)
- radiologique	24(86)	25(42)	30(40)
- non radiologique	0	3(5)	4(5)
SpA périphérique	2(7)	20(33)	17(23)
- érosive	2(7)	5(8)	4(5)
- non érosive	0	15(25)	13(18)
Association au psoriasis :			
- axiale	2(7)	5(8)	5(7)
- périphérique	2(7)	16(27)	13(18)
- total	4(14)	21(35)	18(24)
Association aux MICI :			
- axiale	0	6(10)	7(9)
- périphérique	0	0	0

Tableau 11 : caractéristiques des patients selon les classifications, porteurs des polymorphismes

NKG2D : ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis international Society* DS : déviations standards, ESSG : *l'European Spondylarthropathy Study Group*, m : moyen, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, n : nombre, SpA : spondyloarthrites, % : pourcentage.

##### b) Critères et polymorphismes NKG2D.

Les critères cliniques, biologiques, radiologiques et les diagnostics des patients en fonction des polymorphismes NKG2D sont rapportés dans le tableau 12.

n(%) sauf indiqués	NKG2D C/C		NKG2D G/G		NKG2D G/C	
		<i>P</i>		<i>P</i>		<i>P</i>
n	28	N/A	60	N/A	74	N/A
Age au diagnostic : m (SD)	34(12,8)	<b>0,004</b>	41 (9,8)	0,44	42(13,7)	0,87
Homme :	18 (62)	0,68	31 (52)	0,51	41 (56)	0,87
Diagnostic :						
- SA	23(82)	0,07	38(63)	0,10	54(73)	0,86
- RPso	4 (17)	0,07	22(37)	0,10	20(26)	0,86
- Arthrite réactionnelle	1	0,07	0		0	
HLA B27 :						
- Positif	19(66)	0,54	34 (57)	0,41	46 (63)	0,88
- Négatif	9(44)		26(43)		28(37)	
<b>Manifestations extra articulaires :</b>						
- Uvéite	3(10)	0,51	7 (12)	0,59	6 (8)	0,27
- Psoriasis	5 (18)	0,11	20 (33)	<b>0,044</b>	19 (26)	0,87
- MICI	0	0,77	6 (10)	0,77	7 (10)	>0,99
<b>Manifestations axiales :</b>				0,32		0,62
- Sacroiliite	26(93)	<b>0,038</b>	35 (58)	ns	49 (66)	ns
- Rachialgie	25(89)	0,79	46 (77)	ns	56 (75)	ns
<b>Manifestations périphériques :</b>		0,21		0,62		0,15
- Arthrite	10(36)	ns	26 (43)	ns	36 (49)	ns
- Enthésite	8 (28)	ns	15 (25)	ns	15 (21)	ns
- Dactylite	3 (10)	ns	3 (5)	ns	12 (16)	ns
<b>Manifestations radiologiques :</b>				0,75		0,59
- Sacroiliite	26(93)	<b>0,038</b>	35 (58)	ns	49(66)	ns
- érosions	3 (10)	0,69	6(43)	ns	2(3)	ns

Tableau 12 : caractéristiques des patients ayant les polymorphismes NKG2D, ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis international Society* DS : déviations standards, ESSG : *l'European Spondylarthropathy Study Group*, m : moyen, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, n : nombre, N/A : non applicable, ns : non significatif, RPso : rhumatisme psoriasique, p : statistique, SA : spondylarthrite ankylosante, SpA : spondyloarthrites, % : pourcentage dans chaque catégorie

Tous les patients qui avaient le polymorphisme C/C présentaient une sacroiliite radiologique.

La fréquence du polymorphisme G/G chez les patients atteints de psoriasis était de 50%.

Tandis que chez les patients n'ayant pas de psoriasis, elle était de 32%.

## V] Discussion :

Les SpA sont des maladies regroupées car elles partagent des caractéristiques cliniques, radiologiques et génétiques communes. Celles-ci peuvent être présentes dès le diagnostic ou survenir au cours de l'histoire de la maladie. Elles sont retrouvées chez un même patient et chez des apparentés de ce patient faisant fortement suggérer l'impact de la génétique dans ce groupe de maladie.

Le gène *HLA-B27* est le facteur génétique le plus impliqué dans ces maladies. Pourtant il ne peut à lui seul expliquer toute la part génétique de celles-ci. C'est pourquoi, nous avons voulu étudier le gène le plus proche du gène *HLA-B27* sur le génome pour tenter d'approfondir notre connaissance de ces maladies. Nous avons donc étudié le gène MICA A5.1, les polymorphismes du gène MICA 129 et les polymorphismes de leurs récepteurs NKG2D sur les cellules Natural Killer chez des patients atteints de SpA.

La population de patients chez laquelle nous avons choisi d'étudier MICA A5.1, MICA 129 et NKC-3 était non sélectionnée, correspondant aux patients soignés en rhumatologie au CHU d'Amiens. Nous avons comparé notre population à différentes cohortes de patients décrits dans la littérature :

- La première cohorte est la cohorte de l'équipe du Pr Saraux (54) qui recherchait à calculer la prévalence de la maladie en 2001.
- La seconde cohorte est la cohorte française « Gazel » (6). Il s'agissait d'inclure des patients ayant un diagnostic de SpA. Cette population de patients était comparée à une cohorte de sujets sains connue.
- La troisième cohorte est la cohorte française « DESIR » (3,5) *Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes* qui regroupait des patients ayant des rachialgies depuis plus de 3 mois et moins de 3 ans. Un diagnostic de SpA n'était pas nécessaire pour être inclus. L'étude a par la suite suivi ces patients pendant 10 ans. Les critères de comparaison que nous avons utilisés étaient les critères à l'inclusion des patients dans l'étude.



- La quatrième cohorte est une cohorte allemande (55). Les patients inclus avaient un diagnostic de spondylarthrite ankylosante soit depuis plus de 5 ans mais moins de 10 ans soit depuis moins de 5 ans.

Le tableau 13 résume les caractéristiques de nos patients et de ceux des cohortes « Gazel », « DESIR » et allemande.

Notre population comportait 71% de spondylarthrites ankylosantes et 28% de rhumatisme psoriasique. La cohorte de Saraux et al.(54) retrouvait une prévalence de 0,30 % de SpA en 2001 les plus fréquents étaient le rhumatisme psoriasique et les spondylarthrites ankylosantes. La cohorte « Gazel » (6) retrouve une prévalence de 0,43% de SpA en 2010 avec 66% de spondylarthrite ankylosante, 16% de rhumatisme psoriasique, 13% d'arthrites associées aux MICI et 13,3% de SpA indifférenciés. En associant dans la cohorte « Gazel » les pourcentages des patients SA, arthrites associées aux MICI et SpA indifférenciés, il semble que nos résultats soient similaires.

Nous avons 55% d'hommes, dont 57% étaient atteints de SA et 52% atteints de RPso. La cohorte « DESIR » (5)(3) retrouvait 46,2% des hommes et la cohorte allemande 64% d'hommes (55). Les manifestations périphériques étaient de 44% pour les arthrites, de 11% pour les dactylites et de 23% pour les enthésites dans notre étude. Dans la cohorte « DESIR », 57,2% d'arthrites et 49,1% d'enthésites étaient rapportées (3). Les enthésites sont une entité clinique difficile à caractériser. L'étude par ultrasons est une aide à leur diagnostic comme le rappellent les experts de l'EULAR(4)(56). Ainsi dans le rhumatisme psoriasique, quelques scores échographiques ont été développés pour tenter d'augmenter nos arguments chez des patients qui ne présentent pas un tableau clinique facile (57). Six % des patients de notre étude avaient eu au moins un épisode d'uvéïte. Tous ces patients étaient porteurs du *HLA-B27*. La cohorte « DESIR » montrait 8,5% d'uvéïte à l'inclusion. En revanche contrairement à notre étude, 63,3% des patients étaient porteurs du *HLA-B27*(58). Huit % de MICI et 27 % de psoriasis étaient retrouvés dans notre étude. Dans la cohorte « DESIR », 4,9% de MICI et 15,8% de psoriasis étaient rapportés. Les mêmes rapports sont retrouvés dans la littérature. Dans la cohorte allemande, 2,6% des patients avaient une MICI et 10,2% avaient un psoriasis. Les patients de cette cohorte étaient atteints de SA.

Le pourcentage de patients porteurs du *HLA-B27* dans notre population était de 61%. Il était de 71% chez les patients SA et 37% chez les patients RPso. La cohorte « Gazel » retrouvait 80% de patients porteurs du *HLA-B27* chez les AS et 67% chez les RPso (6). La cohorte

« DESIR » retrouvait 57,9% de patients porteurs du *HLA-B27* chez des patients ayant des symptômes récents suggérant une SpA depuis plus de 3mois mais moins de 3 ans (3). La cohorte allemande retrouvait la présence de l'allèle *HLA-B27* chez 73,1% des patients ayant une SA inférieure 5 ans, et la présence de l'allèle *HLA-B27* chez 91,5% des patients ayant une SA supérieure à 5 ans (55). Une autre étude retrouvait une fréquence de présence du *HLA-B27* dans 27,3% chez des patients atteints de RPso (59). Notre population avait une SpA diagnostiquée depuis  $8,6 \pm 8,7$  ans. Nous avons une positivité du HLA B27 plus faible que dans les cohortes citées.

Notre étude a retrouvé 68% de sacroiliites tous stades compris. Ce qui correspondait à 92% de sacroiliites radiologiques ou scannographiques et 65% à l'IRM. La cohorte « DESIR » rapportait 33,3% des sacroiliites IRM et 26,4 % de sacroiliites radiologiques(3). La cohorte allemande retrouvait 41,4% de sacroiliites radiologiques supérieures au grade 3 à droite et 40,2% à gauche (55). Nos taux de sacroiliites étaient beaucoup plus importants que ceux de la cohorte DESIR, faisant réfléchir sur le concept de SpA non radiologique (60). En effet dans la cohorte allemande le taux de sacroiliites radiologiques augmentait entre les patients atteints de SpA depuis moins de 5 ans et ceux de plus de 5ans (55).

Nous avons choisi de rapporter le taux de réponse au traitement en fonction du BASDAI et du DAS 28VS. Dans notre population nous avons eu une amélioration de 50% des BASDAI pour 27,5% des patients et une amélioration de 85% des DAS 28VS. Dans la cohorte DESIR, 77% des patients qui recevaient des anti TNF alpha avaient une amélioration de 50% de leur BASDAI pendant les 24 mois de suivi (61). Notre taux de réponse au traitement est très faible et probablement non représentatif. En effet, le nombre de données manquantes était très important. De plus notre durée de suivi pour les patients était de  $3 \pm 3$  ans, ainsi un grand nombre de patients n'avaient pas encore eu la réévaluation de leur traitement à 3 ou 6 mois. En revanche, le taux d'amélioration pour les patients qui avaient une SpA périphérique était de 85%.

% sauf indiqués		Notre population	GAZEL(6)	DESIR(5)	Cohorte allemande (55)
<b>n</b>		162	32	708	236
<b>Age au diagnostic années : m (SD)</b>		40 (12,5)	67 (3,5)	33,8(8,6)	30,4(10,6)
<b>Homme :</b>		55	27	46,2	N/A(64)
<b>Diagnostic</b>	SA	71	66,7	N/A	100
	RPso	28	16,7	N/A	0
	Arthrite réactionnelle	1	0	N/A	0
	Arthrite associée aux MICI	0	3,3	N/A	0
	SpA indifférenciées	0	13,3	N/A	0
<b>HLA-B27</b>	Positif	61	75	57,3	82,2
<b>Manifestations extra articulaires:</b>	Uvéite	6	15,6	8,5	20,9
	Psoriasis	27	40,6	15,8	10,2
	MICI	8	12,5	4,2	2,6
<b>Manifestations axiales :</b>	Sacroiliite	68	66,7	66,3	N/A
	Rachialgie	80	75		
<b>Manifestations périphériques:</b>	Arthrite	44	50	21,3	37,4
	Enthésite	23	59,4	41,5	39,4
	Dactylite	11	N/A	N/A	6,3
<b>Manifestations radiologiques :</b>	Sacroiliite	68	66,7	66,3	41,4*
	érosions	9	N/A	N/A	N/A
<b>Critères New York modifiés :</b>		13	N/A	26	N/A
<b>Critères d'Amor :</b>		54	N/A	76	N/A
<b>Critères ESSG :</b>		88	N/A	549 (77)	N/A
<b>Critères ASAS :</b>		77	N/A	475(67)	N/A

Tableau 13 : Comparaison des données en pourcentage de notre étude avec les cohortes de la littérature : ASAS : *Assessment of SpondyloArthritis international Society* DS : déviations standards, ESSG : *l'European Spondylarthropathy Study Group*, m : moyen, MICI : maladies inflammatoires chroniques intestinales, n : nombre, N/A : non applicable, SpA : spondyloarthrites, % : pourcentage,\* : sacroiliite radiologique de grade  $\geq 3$  et touchant la sacro-iliaque droite.

Nous avons retrouvé une fréquence plus élevée de patients ayant la mutation MICA A5.1 et une SA par rapport aux patients ayant un RPso. Nous avons retrouvé que la fréquence de patients ayant la mutation était plus importante chez les patients qui n'étaient pas porteur de l'allèle *HLA-B27* comparativement aux patients porteurs. Ce résultat suggère l'intérêt probable de la mutation MICA A5.1 pour le diagnostic de certains patients. Une étude comparant des patients ayant une SpA et des patients ayant les principaux diagnostics différentiels des SpA (lombalgies chroniques pour les SA et arthroses rapidement évolutives pour les RPso) nous permettrait d'étayer cette hypothèse. Nous avons retrouvé une fréquence de patients porteurs de la mutation MICA A5.1 et ayant du psoriasis plus importante que chez les patients n'ayant pas de psoriasis. Ceci suggérant une association possible entre le psoriasis et la mutation MICA A5.1 comme retrouvé dans la littérature (42). Plus de patients ayant la mutation MICA A5.1 n'avaient pas de manifestations radiologiques dans notre population. Ceci suggère une association entre la mutation MICA A5.1 avec des formes moins agressives de la maladie.

Le polymorphisme MICA 129 V/V est associé à l'absence d'uvéite dans notre population. Ce résultat devra être confirmé avec un plus grand nombre de patients et sur une durée de suivi plus longue. Mais cela suggère que le polymorphisme MICA 129 V/V pourrait être un marqueur pronostique dans l'apparition des uvéites et nous permettre ainsi d'adapter nos traitements, notamment avec le traitement par Etanercept par exemple.

Les patients qui étaient porteurs du polymorphisme C/C NKG2D étaient plus jeunes au moment du début de leur rhumatisme inflammatoire et développaient plus de sacroiliites. Ceci pourra être mis en contraste avec la notion d'activité cytotoxique faible de la cellule NK liée à ce polymorphisme. En effet, un résultat attendu aurait été de retrouver un taux moins important de sacroiliites dans ce groupe. Notre étude a travaillé sur le polymorphisme génétique du récepteur NKG2D. Les hypothèses de recherche future que nous pouvons formuler pour explorer ce résultat sont :

- activation continue du récepteur NKG2D, malgré l'absence de ligand et de signal activateur entraînant une activation continue de la cellule NK : étude fonctionnelle du récepteur et de son mécanisme d'action (46)
- « suractivation » du récepteur NKG2D par d'autres ligands (43): étude des ligands activant les récepteurs NKG2D chez les patients atteints de SpA

- défaut des systèmes de régulation de l'activation du récepteur NKG2D ou de ses ligands : étude des voies de rétrocontrôle de MICA (43)
- rôle réel de la cellule NK dans les sacroiliites : étude de ces récepteurs et de leurs polymorphismes au sein d'une articulation sacro iliaque, d'une enthèse par exemples de patients atteints de SpA.

Il se pourrait donc qu'il y ait effectivement un lien entre le polymorphisme NKG2D C/C et les sacroiliites, alors que nous ne l'attendions pas. Ce résultat pourrait étayer l'hypothèse d'un « dérèglement » du système immunitaire chez les patients atteints de SpA.

Les avantages de notre étude étaient d'avoir étudié de nouvelles mutations qui ont été très peu étudiées chez les patients atteints de SpA. De plus, la force de notre étude était d'avoir choisi d'inclure une population représentative des patients soignés en rhumatologie. En effet, les études qui ont recherché une association entre ces mutations et les SpA avaient inclus des patients répondant à des critères de classification plus anciens que ceux utilisés actuellement. Ces patients avaient donc des formes de maladie plus évoluées. Une association entre ces mutations et les SpA était ainsi moins pertinente pour notre pratique usuelle. En effet, l'intérêt de trouver des mutations est de mieux diagnostiquer nos patients pour lesquels le tableau clinique n'est pas suffisamment explicite. Notre recueil des données était centralisé à un seul service hospitalier de rhumatologie. Enfin nos analyses génétiques ont été réalisées dans le même laboratoire.

Les limites de notre étude sont une durée de suivi courte qui pourrait minimiser le nombre de manifestations cliniques et radiologiques. Des données manquaient pour l'analyse et la classification des patients selon les différents critères. Les données rétrospectives entraînent certains biais. La réponse au traitement n'a pu être analysée de manière optimale du fait de nombreuses données manquantes pour certains patients et du choix du BASDAI comme outil de mesure à la place de l'ASDAS. Notre étude n'avait pas de groupe contrôle ce qui ne nous permet pas de savoir si ces mutations pourraient permettre la différenciation avec les diagnostics différentiels tels que le RPso et l'arthrose érosive ou les atteintes de la SA et les lombalgies communes.

## VI] En conclusion :

Nous avons pu caractériser 162 patients suivis en rhumatologie. Nous avons retrouvé un taux de 71% de patients atteints de SA et 28% de patients atteints de RPso. Notre étude permet de suggérer certaines hypothèses d'association entre des marqueurs génétiques et certaines caractéristiques des SpA. Celles-ci seront à confirmer dans des études futures. Il est en effet prématuré de conclure sur l'impact diagnostique ou pronostic de ces mutations mais leur étude semble prometteuse.

## VII] Annexes

### *Annexe 1 : critères de new York modifiés pour le diagnostic des spondyloarthrites*

Critères de New York modifiés (8)	Diagnostic si : 1 critère radiologique et au moins 1 critère clinique
Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"><li>-Lombalgies et raideur lombaire de plus de trois mois améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos.</li><li>-Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.</li><li>-Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs de sujets de même âge et même sexe.</li></ul>
Critères radiologiques	<ul style="list-style-type: none"><li>-Sacroiliite de grade <math>\geq</math> à 2 si bilatérale ou</li><li>-Sacroiliite de grade <math>\geq</math> 3 si unilatérale</li></ul>

*Annexe 2 : critères de classification d'Amor*

Critères de classification d'Amor de la SpA (11)	Diagnostic si : $\geq 6$ points
Signes cliniques ou histoire clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Douleurs nocturnes ou raideur matinale de siège lombaire ou dorsale <i>1 point</i></li> <li>-Oligoarthritis asymétrique <i>2 points</i></li> <li>-Douleurs fessières sans précision <i>1 point</i></li> <li>-Douleur fessière à bascule <i>2 points</i></li> <li>-Doigt ou orteil en saucisse <i>2 points</i></li> <li>-Talgie ou tout autre enthésopathie <i>2 points</i></li> <li>-Iritis <i>2 points</i></li> <li>-Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite <i>1 point</i></li> <li>-Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite <i>1 point</i></li> <li>-Présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocolopathie chronique <i>2 points</i></li> </ul>
Signes radiologiques	Sacroiliite radiologique $\geq 2$ si bilatérale ou $\geq 3$ si unilatérale <i>3 points</i>
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA B27 ou antécédents familiaux de spondyloarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocolopathie chronique <i>2 points</i>
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48h des douleurs par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou rechute rapide (< 48h) des douleurs à leur arrêt <i>2 points</i>



**Annexe 3 : critères de classification de l'ESSG (l'European Spondylarthropathy Study Group) des spondyloarthrites.**

Critères de classification de l'ESSG(12)	Diagnostic si : 1 critère majeur et 1 critère mineur
Critères majeurs	<p>-Synovites (passées ou présentes) asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs</p> <p>-Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passées ou présentes) : présence des 3 à 5 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓début avant 45 ans</li> <li>✓début progressif</li> <li>✓améliorées par l'exercice</li> <li>✓raideur le matin</li> <li>✓depuis plus de 3 mois</li> </ul>
Critères mineurs	<p>-antécédents familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie.</p> <p>-Psoriasis : antécédent ou en cours objectivé par un médecin.</p> <p>-Uréthrites non gonococciques ou cervicite ou diarrhées précédant de moins d'un mois les arthrites.</p> <p>-Entérocolopathie : antécédent ou en cours (maladie de Crohn ou Rectocolite hémorragique), diagnostiquée par un médecin</p> <p>-Douleurs fessières à bascule, en cours ou dans les antécédents</p> <p>-Enthésopathie (achilléenne ou plantaire)</p> <p>-Sacroiliite radiologique : <math>\geq</math> grade 2 si bilatérale ou <math>\geq</math> 3 si unilatérale</p>

***Annexe 4 : critères de Moll et Wright pour le rhumatisme psoriasique***

Critères de classification de Moll et Wright (14):
<ul style="list-style-type: none"><li>-Arthrites interphalangiennes distales</li><li>-Arthrite mutilante</li><li>-Polyarthrite séronégative pour les FR IgM</li><li>-Mono-ou oligoarthrite des doigts et des orteils</li><li>-Spondyloarthrite ankylosante (atteinte axiale)</li></ul>

*Annexe 5: critères de CASPAR de diagnostic et classification des rhumatismes psoriasiques*

Critères de CASPAR(15) : critère 1 + au moins 3 points
<u>Critère 1</u> : atteinte rhumatologique inflammatoire (périphérique, axiale ou enthésitique)
Preuve d'un psoriasis Preuve d'un psoriasis actuel, d'un antécédent personnel de psoriasis ou d'une histoire familiale : -Lésion cutanée ou lésion du scalp de psoriasis diagnostiqué par un médecin à l'examen physique <i>2 points</i> -Antécédent de psoriasis rapporté par le patient ou un médecin <i>1 point</i> -Histoire familiale de psoriasis au premier ou second degré <i>1 point</i>
Atteinte unguéale : Lésions de dystrophie unguéale psoriasique à l'examen clinique, incluant onycholyse, ongles ponctués ou hyperkératose <i>1 point</i>
Absence de facteur rhumatoïde : Recherche de FR négative par une quelconque technique, à l'exception du test du latex; de préférence par Elisa ou néphélobimétrie <i>1 point</i>
Présence ou antécédent de dactylite : -Dactylite actuelle diagnostiquée par un médecin <i>1 point</i> -Antécédent de dactylite reconnue par un médecin <i>1 point</i>
Aspect radiologique de construction osseuse : Présence juxta-articulaire de signes radiographiques de construction osseuse (radiographies des mains et des pieds) <i>1 point</i>

*Annexe 6: critères ASAS des spondyloarthrites axiales*

<p>Critères de classification des spondyloarthrites axiales (10)</p> <p><b>Chez un patient avec une rachialgie <math>\geq</math> 3mois et un âge de début <math>&lt;</math> 45 ans</b></p>	
<p><b>Sacroiliite en imagerie et <math>\geq</math> 1 manifestation des spondyloarthrites</b>      <b>Ou HLA B27 + et <math>\geq</math> 2 autres manifestations des spondyloarthrites</b></p>	
<p>Sacroiliite en imagerie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Inflammation active (aigue) en IRM fortement évocatrice d'une sacroiliite</li> <li>-Ou sacro illite radiographique définie suivant les critères de New York modifiés</li> </ul>	<p>Manifestations des spondyloarthrites :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Rachialgie inflammatoire</li> <li>-Arthrite</li> <li>-Enthésite (talon)</li> <li>-Uvéite</li> <li>-Dactylite</li> <li>- Psoriasis</li> <li>-Maladie de Crohn / rectocolite hémorragique</li> <li>-Bonne réponse aux AINS</li> <li>-Antécédent familial de SpA</li> <li>-HLA B27 +</li> <li>-CRP augmentée</li> </ul>

**Annexe 7: critères ASAS de classification des spondyloarthrites périphériques**

Critères de classification des spondyloarthrites périphériques (17) :

**Arthrite ou Enthésite ou Dactylite**

**Associée à  $\geq 1$  manifestation :**

**ou**

**Associée à  $\geq 2$  manifestations :**

-Psoriasis

-Arthrite

-Maladie de Crohn/  
rectocolite  
hémorragique

-Enthésite

-Dactylite

-Infection récente

-Antécédent de rachialgie  
inflammatoire

-HLA B27+

-Antécédent familial de  
spondyloarthrite

-Uvéite

-Sacroiliite en imagerie  
(radiographie ou IRM)

## VIII] Bibliographie :

1. Baeten D, Breban M, Lories R, Schett G, Sieper J. Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum* 2013;65:12–20.
2. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014 ;28:663–72.
3. Dougados M, Etcheto A, Molto A, Alonso S, Bouvet S, Daurès J-P, et al. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort. *Joint Bone Spine* doi: 10.1016/j.jbspin.2015.02.006. [Epub ahead of print]
4. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327-39.
5. Dougados M, d'Agostino M-A, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, et al. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011;78:598–603.
6. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, Goldberg M, Henny J, Chiocchia G, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:689–93.
7. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 ;377:2127–37.
8. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
9. Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1985 ; 24: 242–9.
10. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68: 770–6.
11. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Ostéo-Articul* 1990 ; 57: 85–9.
12. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34: 1218–27.

13. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68: 1520–7.
14. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55–78.
15. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006 ;54:2665–73.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009 ;68:777–83.
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25–31.
18. Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: what's in a name? *Joint Bone Spine* 2012 ;79:534–5.
19. Moltó A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2015 ;74:746–51.
20. Breban M, Costantino F, André C, Chiocchia G, Garchon H-J. Revisiting MHC genes in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2015 ;17:516.
21. Hermann E, Meyer zum Büschenfelde K-H, Fleischer B, Yu DTY. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet* 1993;342:646–50.
22. Taurog JD, Dorris ML, Satumtira N, Tran TM, Sharma R, Dressel R, et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 2009 ;60:1977–84.
23. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2002;277:23459–68.
24. Kollnberger S, Bird LA, Roddis M, Hacquard-Bouder C, Kubagawa H, Bodmer HC, et al. HLA-B27 heavy chain homodimers are expressed in HLA-B27 transgenic rodent models of spondyloarthritis and are ligands for paired Ig-like receptors. *J Immunol* 2004;173:1699–710.

25. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS de Á. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol* 2012;5:742–56.
26. Saraux A, de Saint-Pierre V, Baron D, Valls I, Koreichi D, Youinou P, et al. The HLA B27 antigen-spondylarthropathy association. Impact on clinical expression. *Rev Rhum Engl Ed* 1995 ;62:487–91.
27. Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013 ;45:730–8.
28. Martinez-Borra J, Gonzalez S, López-Vazquez A, Gelaz MA, Armas JB, Kanga U, et al. HLA-B27 alone rather than B27-related class I haplotypes contributes to ankylosing spondylitis susceptibility. *Hum Immunol* 2000 ;61:131–9.
29. Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, Spies T. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc Natl Acad Sci* 1994 ;91:6259–63.
30. Goto K, Ota M, Ohno S, Mizuki N, Ando H, Katsuyama Y, et al. MICA gene and ankylosing spondylitis: linkage analysis via a transmembrane-encoded triplet repeat polymorphism. *Tissue Antigens* 1997 ;49:503–7.
31. Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potolicchio I, Scarpa R, Bitti P, Sebastiani G, et al. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000;27:2193–7.
32. Cascino I, Paladini F, Belfiore F, Cauli A, Angelini C, Fiorillo MT, et al. Identification of previously unrecognized predisposing factors for ankylosing spondylitis from analysis of HLA-B27 extended haplotypes in Sardinia. *Arthritis Rheum* 2007;56:2640–51.
33. Fiorillo MT, Cauli A, Carcassi C, Bitti PP, Vacca A, Passiu G, et al. Two distinctive HLA haplotypes harbor the B27 alleles negatively or positively associated with ankylosing spondylitis in Sardinia: implications for disease pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2003 ;48:1385–9.
34. Zhou X, Wang J, Zou H, Ward MM, Weisman MH, Espitia MG, et al. MICA, a gene contributing strong susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1552–7.
35. Yabuki K, Ota M, Goto K, Kimura T, Nomura E, Ohno S, et al. Triplet repeat polymorphism in the MICA gene in HLA-B27 positive and negative caucasian patients with ankylosing spondylitis. *Hum Immunol* 1999 ;60:83–6.
36. Marni A, Cauli A, Taccari E, Scarpa R, Punzi L, Lapadula G, et al. Association of MICA alleles with psoriatic arthritis and its clinical forms. A multicenter Italian study. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ;26:649–52.
37. Song GG, Kim J-H, Lee YH. Associations between the major histocompatibility complex class I chain-related gene A transmembrane (MICA-TM) polymorphism and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2014;34:117–23.



38. Pollock R, Chandran V, Barrett J, Eder L, Pellett F, Yao C, et al. Differential major histocompatibility complex class I chain-related A allele associations with skin and joint manifestations of psoriatic disease. *Tissue Antigens* 2011 ;77:554–61.
39. Pollock RA, Chandran V, Pellett FJ, Thavaneswaran A, Eder L, Barrett J, et al. The functional MICA-129 polymorphism is associated with skin but not joint manifestations of psoriatic disease independently of HLA-B and HLA-C. *Tissue Antigens* 2013;82:43–7.
40. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci* 1997 ;94:1298–303.
41. Suemizu H, Radosavljevic M, Kimura M, Sadahiro S, Yoshimura S, Bahram S, et al. A basolateral sorting motif in the MICA cytoplasmic tail. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:2971–6.
42. Choi HB, Han H, Youn JI, Kim TY, Kim TG. MICA 5.1 allele is a susceptibility marker for psoriasis in the Korean population. *Tissue Antigens* 2000 ;56:548–50.
43. Raulet DH, Gasser S, Gowen BG, Deng W, Jung H. Regulation of Ligands for the NKG2D Activating Receptor. *Annu Rev Immunol* 2013;31:413–41.
44. Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL, et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 1999;285:727–9.
45. Hayashi T, Imai K, Morishita Y, Hayashi I, Kusunoki Y, Nakachi K. Identification of the NKG2D haplotypes associated with natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes and cancer immunosurveillance. *Cancer Res* 2006 ;66:563–70.
46. Tang F, Sally B, Ciszewski C, Abadie V, Curran SA, Groh V, et al. Interleukin 15 primes natural killer cells to kill via NKG2D and cPLA2 and this pathway is active in psoriatic arthritis. *PLoS One* 2013;8:e76292.
47. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Rev Rhum* 2014;81:6–15.
48. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011 ;70:896–904.
49. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012 ;71:4–12.
50. Gossec L. SP0035 Eular Recommendation Update on the Management of Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:9 doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.6606
51. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994 ;21:2286–91.

52. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011 ;70:47–53.
53. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1373–8.
54. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Bihan EL, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1431–5.
55. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717–27.
56. D’Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1433–40.
57. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, et al. Is the MAdrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol* 2014;41:466–72.
58. Wendling D, Prati C, Demattei C, Miceli-Richard C, Daures J-P, Dougados M. Impact of uveitis on the phenotype of patients with recent inflammatory back pain: data from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res* 2012 ;64:1089–93.
59. Ruiz DG, de Azevedo MNL, Lupi O. HLA-B27 frequency in a group of patients with psoriatic arthritis. *An Bras Dermatol* 2012;87:847–50.
60. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013;65:543–51.
61. Moltó A, Paternotte S, Claudepierre P, Breban M, Dougados M. Effectiveness of tumor necrosis factor  $\alpha$  blockers in early axial spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* 2014 ;66:1734–44.

## **Résumé Thèse Marie Fechtenbaum : Etude du polymorphisme des gènes MICA chez des patients atteints de spondyloarthrites.**

Introduction : Le concept de spondyloarthrites (SpA) correspond à un groupe de rhumatismes inflammatoires. Le seul critère génétique est l'allèle *HLA-B27*. Les gènes les plus proches des gènes *HLA* sont les gènes *MICA*. L'objectif de notre étude était de caractériser les patients atteints de SpA et de rechercher les mutations MICA A5.1, MICA 129 et NKG2D.

Patients et méthodes : 162 patients suivis au CHU d'Amiens Picardie ont été inclus. Les caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques ont été rapportées. Les différentes mutations ont été recherchées.

Résultats : 71% des patients étaient atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) et 28% atteints de rhumatisme psoriasique (RPso). 61% étaient porteurs de l'allèle *HLA-B27*. Chez les patients ayant la mutation MICA A5.1, 60% étaient atteints de SA et 40% atteints de RPso. Le polymorphisme MICA 129 V/V était associé à l'absence d'uvéite. Tous les patients ayant le polymorphisme NKG2D C/C présentaient une sacroiliite radiologique.

Discussion : La population étudiée était semblable à celles des différentes cohortes françaises et internationales. Peu d'études ont analysés les polymorphismes MICA A5.1, MICA 129 et aucune étude concernant les récepteurs NKG2D.

Conclusion : Nous avons caractérisé 162 patients dont 71% des patients atteints de SA et 28% de RPso. Notre étude permet de suggérer certaines hypothèses d'association entre des marqueurs génétiques et certaines caractéristiques des SpA.

Mots clés : spondyloarthrites, génétique, gènes MICA, récepteurs NKG2D