

Spondylarthrite ankylosante et HLA-B*27

T. von Känel, A. Borgeat, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Allèles HLA et maladies associées

Les molécules HLA (Human Leukocyte Antigen) jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance immunitaire et la compatibilité tissulaire (histocompatibilité) en présentant des antigènes intra- et extracellulaires et en contribuant ainsi à la régulation immunitaire. Les gènes correspondants sont principalement codés sur le bras court du chromosome 6. Les gènes HLA se caractérisent par une grande variabilité qui est décrite sous forme de types (p.ex. HLA-B*27) et de sous-types (p.ex. HLA-B*27:05). Comme les types et sous-types consistent en une combinaison spécifique de différents variants génétiques, on parle aussi d'allèles.

Différents allèles HLA sont associés à des pathologies et sont donc d'une grande utilité pour le diagnostic médical. Comme le montre le tableau, il s'agit exclusivement de maladies auto-immunes. En outre, plusieurs allèles HLA présentent un intérêt pharmacogénétique. Par exemple, la présence du HLA-B57 augmente le risque d'hypersensibilité à l'abacavir. Enfin, un typage HLA est effectué au préalable pour étudier la compatibilité tissulaire avant les transplantations.

Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante, ou maladie de Bechterew, est le 2ème rhumatisme inflammatoire le plus fréquent après la polyarthrite rhumatoïde et associé dans 85-95% des cas à la présence du HLA-B*27. Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire des articulations sacro-iliaques et de la colonne vertébrale pouvant entraîner une perte majeure de la mobilité. Certaines formes se présentent avec des atteintes périphériques, enthésitiques et extra-articulaires (atteinte oculaire, intestinale et cutanée entre autres). La maladie se déclare généralement entre 15 et 30 ans et le diagnostic repose sur la présentation clinique, la radiologie et la présence du HLA-B*27. La prise en charge associe la physiothérapie aux traitements médicamenteux par anti-inflammatoires non-stéroïdiens et médicaments biologiques (anti-TNFa, anti-IL17 et JAK inhibitors entre autres).

La spondylarthrite ankylosante se caractérise par une atteinte inflammatoire des articulations sacro-iliaques et de la colonne vertébrale.

Spondylarthrite ankylosante et HLA-B*27

L'association de l'allèle HLA-B*27 avec la spondylarthrite ankylosante a été découverte en 1963, à l'époque avec la détection sérologique de HLA-B*27. Cette association est mise à profit dans le diagnostic de la SA : l'absence de HLA-B*27 rend le diagnostic de SA peu probable, vu que 85-95% des personnes atteintes de SA portent l'allèle HLA-B*27. La présence de HLA-B*27 soutient le diagnostic de SA, mais il faut tenir compte de la faible valeur prédictive positive du test : HLA-B*27 a une fréquence d'environ 5-8% dans la population européenne, alors que seulement 0.07-0.49% développent une SA. En l'absence de symptômes cliniques, un test HLA-B*27 positif n'apporte aucune preuve de la présence d'une SA.

On connaît aujourd'hui de nombreux sous-types de HLA-B*27 : en 2022, 260 allèles différents étaient connus. Le sous-type HLA-B*27:05 est le plus fréquent. HLA-B*27:02 se trouve plutôt dans les populations méditerranéennes, alors que HLA-B*27:04 est le plus fréquent dans la population chinoise.

HLA-B*27:05 et HLA-B*27:02 semblent avoir une prédisposition similaire à la SA, tandis que l'association est plus faible pour HLA-B*27:04. Les porteurs homozygotes des sous-types prédisposant

sont plus susceptibles de développer la SA que les porteurs hétérozygotes, mais la zygotité n'est généralement pas testée en routine. Il est intéressant de noter qu'il existe des sous-types HLA-B*27 qui ne sont pas associés à la SA, par exemple le sous-type HLA-B*27:06, fréquent en Asie du Sud-Est, ou le sous-type sarde rare HLA-B*27:09.

Test génétique de HLA-B*27

En routine, le dépistage d'HLA-B*27 se fait typiquement par une amplification spécifique de l'allèle au moyen d'une PCR ou, plus récemment, de la technique LAMP. Comparé au séquençage, ces tests donnent un résultat à basse résolution, ce qui signifie que les différents sous-types d'HLA-B*27 ne sont pas différenciés. Cette approche a l'avantage d'être facile à réaliser et relativement peu coûteuse, mais la sensibilité et la spécificité sont légèrement inférieures à celles d'une analyse à haute résolution. Des allèles rares non associés à la SA, comme HLA-B*27:09, donnent un signal positif dans le test à basse résolution, ce qui conduit à un résultat cliniquement faux-positif. De plus, certains allèles associés à la SA, tels que divers sous-types HLA-B*27:07, ne sont pas détectés (résultat analytiquement faux-négatif).

La sensibilité et la spécificité analytiques exactes des tests utilisés sont difficiles à évaluer en raison de la grande hétérogénéité des allèles HLA-B*27. Toutefois, comme les sous-types les plus fréquents HLA-B*27:05 et HLA-B*27:02 sont détectés ou exclus de manière fiable, elles sont supérieures à 90%.

| Allèle HLA | Pathologie | Fréquence de la pathologie ¹ | Fréquence de l'allèle HLA ¹ |
|----------------|-----------------------------|---|--|
| HLA-DQ2 et DQ8 | Maladie cœliaque | 1% | 30% |
| HLA-B*27 | Spondylarthrite ankylosante | 0.07-0.49% | 5-8% |
| HLA-DQB1*06:02 | Narcolepsie | 0.02% | 13% |
| HLA-B*51 | Maladie de Behçet | 0.002% | 11-16% |

Tableau: Pathologies et allèles HLA associés testés en routine.
¹Estimation pour la population européenne

Littérature

- [1] Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. Aust Fam Physician 2013. PMID 24217097.
- [2] Dean LE et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 2014. PMID 24324212.
- [3] Khan MA et al. Ankylosing spondylitis: History, epidemiology, and HLA-B27. Int J Rheum Dis 2023. PMID 36859756.

Personnes de contact

Thomas von Känel, PhD
Dre Amélie Borgeat

thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch
amelie.borgeat@hopitalvs.ch

La spondylarthrite ankylosante est associée dans 90% des cas au HLA-B*27. La sensibilité du test est supérieure à 90%.