

Article original

Polymorphisme HLA et polyarthrite rhumatoïde précoce dans la population marocaine[☆]

HLA polymorphism and early rheumatoid arthritis in the Moroccan population

Ouafa Atouf^{a,*}, Karima Benbouazza^b, Chehrazade Brick^a, Fatiha Bzami^b, Naïma Bennani^a, Bouchra Amine^b, Najia Hajjaj-Hassouni^b, Malika Essakalli^a

^a Unité d'immunologie, service de transfusion sanguine et d'hémovigilance, CHU Ibn-Sina, Rabat, Maroc

^b Service de rhumatologie, hôpital Al-Ayachi, CHU Ibn-Sina, Rabat, Maroc

Accepté le 15 janvier 2008

Disponible sur Internet le 20 septembre 2008

Résumé

Objectifs. – La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune d'origine multifactorielle qui pose un problème socioéconomique important au Maroc. L'association de cette maladie avec les gènes *HLA* a été étudiée dans différents groupes ethniques. Notre étude s'est intéressée, pour la première fois au Maroc, à évaluer la distribution et l'implication des gènes *HLA* classe I et II chez des patients présentant une PR précoce.

Méthodes. – Quarante-neuf patients atteints de PR précoce ont été comparés à des témoins sains appariés par âge, sexe et origine ethnique. Parmi ces patients, 34 étaient séropositifs (présence du facteur rhumatoïde). Le typage HLA des patients et des témoins a été réalisé par microlymphocytotoxicité pour la classe I (A et B) et en biologie moléculaire (PCR-SSP) pour la classe II (DR et DQ).

Résultats. – Nous avons observé, chez les patients séropositifs, une augmentation significative de la fréquence de l'antigène A24 ($p=0,03$) et des allèles DRB1*04 ($p=0,004$) et DQB*03 ($p=0,03$) et une diminution significative de l'allèle DRB1*07 ($p=0,03$). La fréquence des allèles DRB1*01, DRB1*10 et DRB1*14 était comparable chez les patients et les témoins. La fréquence des haplotypes DR4-DQ2 et DR4-DQ4 était augmentée, alors que celle des haplotypes DR7-DQ2 et DR13-DQ6 était diminuée chez les patients.

Conclusions. – Notre étude montre que l'allèle DRB1*04 prédispose à la PR alors que l'allèle DRB1*07 semble protecteur chez les patients marocains. Nos résultats suggèrent également le rôle de certains haplotypes DR-DQ dans la prédisposition ou la protection vis-à-vis de la maladie.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Polyarthrite rhumatoïde précoce ; Facteur rhumatoïde ; HLA ; Population marocaine

Keywords: Early rheumatoid arthritis; Rheumatoid factor; HLA; Moroccan population

1. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune, caractérisée par une inflammation et une hyperplasie synoviale, qui conduit plus ou moins rapidement à la destruction cartilagineuse et osseuse et, à terme, à l'incapacité fonctionnelle.

Le facteur rhumatoïde (FR) est un marqueur utile au diagnostic, mais sa présence n'est retrouvée que dans 80 % des cas de PR diagnostiqués [1].

La PR atteint 0,5 à 1 % de la population mondiale et peut survenir à tout âge, plus particulièrement entre 40 et 70 ans, avec une prédominance féminine [1].

Des facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux ont été impliqués dans la prédisposition à la maladie. Parmi les facteurs génétiques, les gènes *HLA* ont été incriminés dans un tiers à un demi des cas de PR [2]. Depuis les travaux de Stastny [3], plusieurs équipes [4,5] ont rapporté une fréquence élevée de l'allèle DR4 dans la PR. La découverte d'autres allèles DRB1

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

* Auteur correspondant. 11, lotissement Raha, Nahda IV, Rabat, Maroc.
Adresse e-mail : atoufoufa@gmail.com (O. Atouf).

(*01 et *10) pouvant être associés à la PR a conduit à l'hypothèse de l'épitope partagé (EP) [6]. Selon cette hypothèse, les allèles intervenant dans la susceptibilité à la PR (DRB1*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *1001 et *1402) coderaient pour une séquence d'acides aminés commune, située en position 70-74 (QKRAA ou QRRRAA) de la troisième région hypervariable de la chaîne β . Les mécanismes biologiques pouvant expliquer le rôle de l'EP dans la susceptibilité à la PR n'ont pas encore été élucidés [7,8].

Au Maroc, l'incidence de la PR n'a pas encore été clairement établie. Cependant, la maladie a un retentissement important sur l'activité socioprofessionnelle et sur la situation économique des malades [9].

L'association entre la PR précoce et les gènes *HLA* n'a jamais été rapportée dans la population marocaine. Le but de ce travail a été d'étudier la distribution des molécules HLA (-A, -B, -DR et -DQ) chez des patients atteints de PR précoce afin d'analyser l'impact du facteur génétique dans la prédisposition à la maladie.

2. Méthodes

2.1. Patients et témoins

Cette étude a porté sur 49 patients marocains atteints de PR précoce (évoluant depuis moins d'un an) suivis dans le service de rhumatologie du CHU Ibn-Sina de Rabat. Le diagnostic a été établi sur la base des critères de l'American College of Rheumatology (ACR). L'échantillon comprenait 39 femmes et dix hommes dont l'âge variait entre 25 et 60 ans. La présence du FR, définissant la séropositivité, a été observée chez 34 patients (69%). Les patients ont été comparés avec des témoins sains sans lien de parenté (155 pour la classe I et 183 pour la classe II) et appariés par âge, sexe et origine ethnique. Ces témoins étaient soit des donneurs volontaires de moelle osseuse ou de rein, soit des volontaires qui ont bien voulu se prêter à l'étude.

2.2. Typage HLA

Le typage HLA de classe I (-A et -B) a été effectué selon la technique standard de microlymphocytotoxicité dépendante du complément à partir de lymphocytes isolés du sang périphérique à l'aide de billes immunomagnétiques (One Lambda). Les plaques utilisées pour le typage reconnaissent 25 spécificités pour A et 49 pour B (One Lambda). Le typage HLA de classe II (-DRB1 et -DQB1) a été réalisé par biologie moléculaire (faible résolution) selon la technique *polymerase chain reaction-sequence specific primers* (PCR-SSP). L'ADN a été extrait, à partir du *buffy coat*, à l'aide d'un kit commercial (Quiagen), puis testé sur des plaques pour typage générique (One Lambda) conformément aux instructions du fabricant.

Toutes les analyses ont été effectuées au laboratoire d'immunologie du service de transfusion et d'hémovigilance du CHU Ibn-Sina de Rabat.

Tableau 1

Fréquence des antigènes HLA-A chez les patients marocains atteints de PR et les témoins sains

Antigènes	Témoins		Patients		p	RR	IC
	n = 155	FA (%)	n = 49	FA (%)			
A1	31	10	7	7,3	0,5	0,6	0,2–1,6
A2	55	17,7	13	13,6	0,3	0,6	0,3–1,3
A3	34	10,9	10	10,8	1	0,9	0,4–2,1
A10	22	7,1	8	8,35	0,6	1,2	0,5–2,9
A11	13	4,2	3	3,2	0,8	0,7	1,9–2,6
A23	15	4,9	7	7,3	0,4	1,5	0,6–4,1
A24	18	5,8	12	12,5	0,03	2,5	1,1–5,7
A29	15	4,9	7	7,8	0,4	1,5	0,6–4,1
A30	30	9,7	6	6,2	0,3	0,5	0,2–1,5
A31	8	2,6	1	1,6	0,6	0,3	0,04–3,2
A32	10	3,7	3	3,2	1	0,9	0,2–3,6
A33	17	5,5	4	4,2	0,8	0,7	0,2–2,3
A34	4	1,3	3	3,2	0,4	2,5	0,5–11,9
A68	20	6,5	7	7,3	0,9	1,5	0,4–2,9
A69	1	0,3	0	–	1	–	–
A74	2	0,65	1	1,5	1	1,6	0,1–18,3
A80	1	0,3	0	–	1	–	–
A-	16	5,65	7	7,3	0,5	1,4	0,5–3,8

FA : fréquence des antigènes ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance.

2.3. Analyse statistique

Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel d'analyse statistique SPSS 10.0 Windows (fréquences, valeurs de *p*, risque relatif (RR) et intervalle de confiance (IC) à 95%). La comparaison des fréquences entre les patients et les témoins, a été faite avec le test exact de Fisher. Les valeurs de *p* inférieures à 0,05 ont été considérées statistiquement significatives.

3. Résultats

Les Tableaux 1 et 2 montrent respectivement la fréquence des antigènes HLA-A et -B observée chez les patients atteints de PR et les témoins sains. La fréquence de l'antigène A24 augmente de façon significative chez les patients puisqu'elle passe de 5,8 à 12,5% avec *p* = 0,03. Le risque relatif est de 2,5 avec un intervalle de confiance entre 1,1 et 5,7. Aucune différence significative entre les témoins et les patients n'a été observée pour les antigènes HLA-B.

L'analyse des typages HLA-DRB1 et -DQB1 n'a pas révélé de différence statistiquement significative entre les malades et les témoins (Tableau 3). La faible augmentation observée avec les allèles DRB1*04, DQB1*03 et DQB1*04 chez les patients n'est pas retrouvée après l'analyse statistique. En revanche, chez les patients ayant un FR positif, le typage générique de DRB1* et DQB1* a montré une augmentation significative de la fréquence des allèles DRB1*04 (17,2% versus 30,9% ; *p* = 0,004 ; RR = 3,07 ; 1,4 < IC < 6,5) et DQB1*03 (26,5 à 36,5% ; *p* = 0,04 ; RR = 2,5 ; 1,09 < IC < 5,5) (Tableau 4). La fréquence de l'allèle DRB1*07 diminue de façon significative de 11,2% chez les témoins à 2,9% chez ces malades (*p* = 0,03). L'allèle DRB1*13 est également moins fréquent dans ce groupe, cependant la valeur n'est pas significative (*p* = 0,1) (Tableau 4).

Tableau 2
Fréquence des antigènes HLA-B chez les patients marocains atteints de PR et les témoins sains

Antigènes	Témoins		Patients		p	RR	IC
	n = 155	FA (%)	n = 49	FA (%)			
B7	24	7,8	8	8,3	1	1,09	0,4–2,6
B8	17	5,5	7	7,3	0,6	1,3	0,5–3,5
B12	45	14,5	15	15,5	1	1,1	0,5–2,2
B13	3	0,9	0	–	0,7	–	–
B14	12	3,8	3	3,1	1	0,7	0,2–2,9
B15	14	4,5	1	1,1	0,2	–	–
B16	14	4,5	4	4,15	1	–	–
B18	23	7,4	9	9,4	0,5	1,3	0,5–3
B27	10	3,2	1	1,1	0,4	0,3	0,03–2,47
B35	12	3,9	6	6,2	0,4	1,7	0,6–4,8
B37	4	1,3	0	–	0,5	–	–
B40	1	0,3	2	2,1	0,14	6,6	0,5–75,5
B41	12	3,9	3	3,1	1	0,7	0,2–2,9
B42	3	0,9	1	1,05	1	1,07	0,1–10,6
B46	0	–	1	1,05	0,23	–	–
B47	3	0,9	0	–	1	–	–
B48	0	–	0	–	–	–	–
B49	13	4,2	6	6,4	0,4	1,5	0,57–4,4
B50	19	6,6	3	3,65	0,3	0,4	0,1–1,6
B51	18	5,8	9	9,4	0,2	1,7	0,7–4,2
B52	8	2,6	4	4,15	0,5	1,67	0,4–5,8
B53	6	1,9	4	4,65	0,3	2,25	0,6–8,3
B54	0	–	0	–	–	–	–
B55	2	0,6	1	1,05	0,55	1,6	0,14–18,3
B56	0	–	0	–	–	–	–
B57	5	1,6	1	1,05	1	0,6	0,07–5,6
B58	3	0,9	2	2,1	0,3	2,1	0,3–13,4
B59	0	–	0	–	–	–	–
B67	0	–	0	–	–	–	–
B70	8	2,6	0	–	0,2	–	–
B73	0	–	0	–	–	–	–
B78	3	0,9	1	1,05	1	1,07	0,1–10,6
B81	0	–	0	–	–	–	–
B82	0	–	0	–	–	–	–
B83	0	–	0	–	–	–	–
B-	14	4,5	1	1,05	0,1	0,2	0,02–1,6

FA : fréquence des antigènes ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance.

Le calcul de la fréquence génotypique HLA-DR4 HLA-DR7 chez les témoins était de 6,6 % et chez les malades de 5,9 %.

La fréquence des haplotypes DR-DQ observée chez les 49 patients atteints de PR était comparable à celle du groupe témoin (Tableau 5). En revanche, chez les 34 patients ayant un FR positif (Tableau 6), les associations DRB1*04-DQB1*02 (8,8 %, $p=0,02$) et DRB1*04-DQB1*04 (4,05 %, $p=0,02$) étaient significativement fréquentes par rapport aux témoins (respectivement 4,2 % et 1,2 %). L'haplotype DRB1*04-DQB1*03 était le plus fréquent (11,7 %) chez ces patients, cependant la valeur n'était pas significative par rapport aux témoins. À l'inverse, la fréquence des haplotypes DRB1*07-DQB1*02 et DRB1*13-DQB1*06 diminuait chez les patients avec un p respectivement de 0,01 et 0,03.

Le Tableau 7 décrit la distribution de l'allèle DRB1*04 chez les patients séropositifs en fonction du sexe. Les résultats ont montré que la fréquence de cet allèle était comparable chez les femmes et les hommes.

4. Discussion

Notre étude décrit, pour la première fois au Maroc, le polymorphisme HLA chez des patients atteints de PR précoce par rapport à une population de témoins sains appariés par sexe, âge et origine ethnique. La distribution des allèles HLA observée chez les témoins est en accord avec les travaux précédemment décrits dans la population marocaine [10–12]. L'antigène HLA-A24 présente une association avec la PR dans notre population, puisque sa fréquence augmente de façon significative par rapport aux témoins. Une association avec les antigènes HLA de classe I a déjà été décrite chez des patients arabes résidant au Koweït (A10, B8 et B21) [13] ainsi que des juifs israéliens (A31) [14]. Cette observation pourrait refléter une particularité de la population marocaine, cependant il serait souhaitable d'augmenter la taille de l'échantillon pour confirmer notre observation.

L'association HLA DRB1 et PR a été largement rapportée par plusieurs études [4,15–19], notamment avec les allèles

Tableau 3

Fréquence des allèles HLA-DRB1* et -DQB1* chez les patients marocains atteints de PR et les témoins sains

Allèles	Témoins		Patients		p	RR	IC
	n = 183	FA (%)	n = 49	FA (%)			
DRB1*							
01	24	6,5	6	6,1	1	0,9	0,3–2,4
03	64	17,5	16	16,3	0,8	0,9	0,4–1,7
04	63	17,2	24	24,5	0,06	1,8	0,4–3,4
07	41	11,2	6	6,1	0,1	0,48	0,2–1,2
08	9	2,5	3	3,5	0,7	1,2	0,3–4,8
09	3	0,8	3	3	0,1	3,9	0,7–20
10	6	1,6	1	1	1	0,6	0,07–5,2
11	32	8,7	10	10,2	0,7	1,2	0,5–2,6
12	1	0,2	1	1	0,3	3,7	0,2–61,7
13	40	10,9	7	7,1	0,3	0,59	0,2–1,4
14	3	0,8	1	1	1	1,2	0,1–12,2
15	56	15,3	14	14,3	0,9	0,9	0,4–1,81
16	4	1,1	2	2,1	0,6	1,9	0,3–10,7
–	19	6,2	4	4,1	0,8	0,7	0,2–2,3
DQB1*							
02	105	28,8	25	25,5	0,4	0,7	0,4–1,4
03	97	26,5	31	31,6	0,2	1,5	0,8–2,9
04	15	4,1	8	8,15	0,1	2,1	0,8–5,5
05	33	9	12	12,2	0,3	1,4	0,7–3,12
06	91	24,8	17	17,3	0,07	0,5	0,2–1,03
–	23	6,4	5	5,1	0,7	0,7	0,2–2,1

FA : fréquence des allèles ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance.

DRB1*04, DRB1*01, DRB1*10 et DRB1*14. Nous confirmons l'association avec l'allèle DRB1*04 chez les patients séropositifs. Cette association est en faveur des études qui ont montré que la présence du FR est plus fréquente chez les malades porteurs de cet allèle [4,5]. Il est intéressant de noter également,

que la fréquence était largement significative ($p=0,004$) alors qu'à la base, l'allèle DR4 est très représenté dans la population normale marocaine [12]. Cette fréquence observée ne peut pas prédire l'implication de l'EP dans la susceptibilité à développer la maladie. En effet, des travaux hispano- et afro-américains

Tableau 4

Fréquence des allèles HLA-DRB1 et -DQB1 chez les patients marocains atteints de PR avec facteur rhumatoïde positif (FR+) et les témoins

Allèles	Témoins		Patients FR+		p	RR	IC
	n = 183	FA (%)	n = 34	FA (%)			
DRB1*							
01	24	6,5	3	4,4	0,7	0,6	0,2–2,2
03	64	17,5	11	16,2	0,8	0,8	0,4–1,9
04	63	17,2	21	30,9	0,004	3,07	1,4–6,5
07	41	11,2	2	2,9	0,03	0,2	0,05–0,9
08	9	2,5	2	2,9	0,7	1,2	0,2–5,8
09	3	0,8	2	2,9	0,2	3,7	0,6–23,3
10	6	1,6	1	1,45	1	0,89	0,1–7,6
11	32	8,7	8	11,7	0,5	1,45	0,6–3,4
12	1	0,2	0	–	1	–	–
13	40	10,9	3	4,4	0,1	0,34	0,1–1,2
14	3	0,8	1	1,9	0,5	1,8	0,18–18,1
15	56	15,3	10	14,7	1	0,9	0,4–2,1
16	4	1,1	2	2,9	0,23	2,7	0,5–15,9
–	19	6,2	2	2,9	0,5	0,53	0,1–2,4
DQB1*							
02	105	28,8	16	23,5	0,3	0,6	0,3–1,3
03	97	26,5	25	36,5	0,04	2,4	1,1–5,5
04	15	4,1	6	8,8	0,1	2,4	0,8–6,7
05	33	9	8	11,7	0,5	1,3	0,6–3,3
06	91	24,8	11	16,2	0,09	0,4	0,2–1,04
–	23	6,4	2	2,9	0,4	0,4	0,1–1,8

FA : fréquence des allèles ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance.

Tableau 5
Comparaison des haplotypes HLA DR-DQ les plus fréquents chez les patients atteints de PR et les témoins sains

Haplotypes HLA-DR-DQ	Témoins		PR		p	RR	IC
	n = 183	FH (%)	n = 49	FH (%)			
DR3-DQ2	62	8,5	15	7,6	0,7	0,8	0,4–1,7
DR4-DQ3	57	7,7	18	9,17	0,5	1,2	0,6–2,4
DR15-DQ6	51	6,9	13	6,6	1	0,9	0,4–1,9
DR7-DQ2	37	5,08	4	2,05	0,05	0,3	0,1–1,03
DR4-DQ2	31	4,2	12	6,1	0,2	1,5	0,7–3,3
DR13-DQ6	31	4,2	4	2,05	0,1	0,4	0,14–1,3
DR11-DQ3	30	4,1	9	4,6	0,8	1,1	0,5–2,6
DR4-DQ6	18	2,5	8	4,1	0,2	1,7	0,7–4,4
DR4-DQ4	9	1,2	7	3,5	0,05	3,2	1,1–9,1
DR3-DQ4	4	0,5	3	1,5	0,1	2,9	0,6–13,5
DR8-DQ3	2	0,3	3	1,5	0,06	5,9	0,9–36,3

FH : fréquence des haplotypes ; IC : intervalle de confiance ; RR : risque relatif.

Tableau 6
Comparaison des haplotypes HLA DR-DQ les plus fréquents chez les patients atteints de PR avec facteur rhumatoïde positif (PR FR+) et les témoins sains

Haplotypes HLA DR-DQ	Témoins		PR FR+		p	RR	IC
	n = 183	FH (%)	n = 34	FH (%)			
DR3-DQ2	62	8,5	11	7,4	0,7	0,8	0,3–1,7
DR4-DQ3	57	7,7	16	11,7	0,07	1,9	0,9–4,1
DR15-DQ6	51	6,9	10	6,7	1	0,9	0,4–2,1
DR7-DQ2	37	5,08	1	0,7	0,01	0,1	0,01–0,9
DR4-DQ2	31	4,2	12	8,8	0,02	2,6	1,1–5,9
DR13-DQ6	31	4,2	1	0,7	0,03	0,14	0,02–1,1
DR11-DQ3	30	4,1	7	4,7	0,8	1,1	0,4–2,9
DR4-DQ6	18	2,5	7	5,1	0,08	2,3	0,9–6,2
DR4-DQ4	9	1,2	6	4,05	0,02	3,7	1,2–11,2
DR3-DQ4	4	0,5	3	2,02	0,1	3,9	0,8–18,4
DR8-DQ3	2	0,3	2	1,3	0,1	5,1	0,7–37,9

FH : fréquence des haplotypes ; IC : intervalle de confiance ; RR : risque relatif.

[20,21] n'ont pas retrouvé l'association de l'EP avec la PR, malgré une fréquence significative du DRB1*04.

Aucun des témoins ni des patients n'était homozygote pour DRB1*04. Des études ont montré que les sujets ayant un allèle de susceptibilité en double dose (homozygotes) étaient prédisposés à une PR plus sévère et érosive [22,23].

Lorsqu'on analyse les fréquences HLA-DR dans l'ensemble du groupe des malades atteints de PR précoce (séropositifs [69 %] et séronégatifs [31 %]), l'allèle DRB1*04 est augmenté, mais pas de façon significative. Ce résultat, qui peut sembler contradictoire, pourrait être en rapport avec l'inclusion de patients sans facteur rhumatoïde (15/49). En effet, plusieurs études ont rapporté que l'allèle DRB1*04 était moins fréquent chez les patients séronégatifs que les patients séropositifs [24–26]. Une autre alternative serait l'inclusion de patients

pouvant présenter d'autres arthropathies inflammatoires indépendamment de la PR. Certains auteurs ont même proposé qu'en pratique, les critères de l'ACR devraient permettre de distinguer différents groupes selon qu'il s'agisse d'une PR précoce ou établie [22].

Les autres allèles de susceptibilité connus (DRB1*01, DRB1*10 et DRB1*14) n'étaient pas associés avec la PR chez nos patients. La même observation a été rapportée par d'autres travaux réalisés chez des Arabes de différentes origines au Koweït [13], des Koweïtiens [18], des Pakistanais [27] et des Liguriens [28].

L'existence d'allèles protecteurs vis-à-vis de la maladie (DRB1*0103, DRB1*0402, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13) a été largement rapporté [23,29–31]. Dans notre série, l'allèle DRB1*07 semble assurer ce rôle protecteur puisque sa fréquence est augmentée chez les témoins par rapport aux malades. Pour démontrer cet effet protecteur, nous avons comparé la fréquence génotypique HLA-DR4- HLA-DR7 chez les patients et les témoins. Les résultats ont montré que les valeurs étaient comparables contrairement aux autres allèles associés à DR4 comme HLA-DR4-DR3 (20,6 % versus 7,1 %) et HLA-DR4-HLA-DR11 (8,8 % versus 4,9 %).

L'augmentation significative de l'allèle DQB1*03 que nous avons observé chez les patients séropositifs suggère un rôle dans

Tableau 7
Distribution de l'allèle HLA-DRB1*04 chez les patients atteints de PR avec un FR positif (n = 34) en fonction du sex-ratio

Allèles DRB1*04	Présents (%)	Absents	Total
Femmes	15 (60)	10	25
Hommes	6 (66,7)	3	9

PR : polyarthrite rhumatoïde ; FR : facteur rhumatoïde.

la prédisposition à la maladie. Toutefois, compte tenu du fort déséquilibre de liaison qui existe entre les locus DRB1 et DQB1, il est difficile de conclure de façon définitive.

La susceptibilité ou la protection vis-à-vis de la maladie est également liée à certains haplotypes [32,33]. Nous avons comparé les haplotypes DR-DQ chez les témoins et les patients inclus dans notre étude. Chez les témoins, nous retrouvons les haplotypes décrits comme étant les plus fréquents dans la population marocaine (DR3-DQ2, DR4-DQ3, DR15-DQ6, DR7-DQ2, DR4-DQ2, DR13-DQ6, DR11-DQ3) [12]. Chez les patients séropositifs, l'analyse des résultats révèle que les haplotypes DRB1*04-DQB1*02 et DRB1*04-DQB1*04 confèrent une susceptibilité à la PR alors que les haplotypes DRB1*07-DQB1*02 et DRB1*13-DQB1*06 protègent contre la maladie. Contrairement à plusieurs études qui ont montré que l'haplotype DR4-DQ3 prédisposait à la maladie [34,35], nous n'avons pas trouvé une fréquence significative de cet haplotype. Cela pourrait s'expliquer par l'absence d'haplotypes homozygotes pour l'allèle DRB1*04 dans notre échantillon.

Nous n'avons pas observé d'association entre HLA-DRB1*04 et le sexe ou l'âge des patients atteints de PR dans notre échantillon. Cette association n'a pas encore été clairement établie puisque de nombreux travaux contradictoires ont été rapportés dans la littérature [22,18,36].

En conclusion, notre travail montre que les gènes HLA jouent un rôle important dans la PR précoce chez les patients marocains. Il serait intéressant de confirmer l'étude en augmentant la taille de l'échantillon. Ce travail pourra également servir de base pour rechercher les allèles spécifiques et évaluer le rôle de l'épitope partagé dans la prédisposition à la maladie dans notre population.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr Fouad Atouf pour ses nombreux commentaires concernant le manuscrit et pour les fructueuses discussions ainsi que le Pr Maxime Dougados, chef du service de rhumatologie B de l'hôpital Cochin à Paris.

Les auteurs remercient également l'académie Hassan-II des sciences et techniques du Maroc et le Centre national de la recherche scientifique et technique du Maroc.

Références

- [1] Firestein GS. Evolving concept of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356–61.
- [2] Deighton CM, Wentzel J, Cavanagh G, et al. Contribution of inherited factors to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:182–5.
- [3] Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978;298:869–71.
- [4] Panavi GS, Wooley P, Batchelor JR. Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigen, disease manifestation and toxic reaction to drugs. *Br Med J* 1978;2:1326–8.
- [5] Thomsen M, Morling N, Snorasson E, et al. HLA-DW4 and rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1979;13:56–60.
- [6] Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetic of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205–13.
- [7] Revirion D, Perdriger A, Toussiroit E, et al. Influence of shared epitope HLA-DRB1 alleles on genetic susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:535–40.
- [8] Auger I, Roudier J. HLA-DR and the development of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 1997;26:123–8.
- [9] Rkain H, Allali F, Roudier J, et al. Socioeconomic impact of rheumatoid arthritis in Morocco. *Joint Bone Spine* 2006;73:278–83.
- [10] Izaabel H, Garchon HJ, Caillat-Zucman S, et al. HLA class II DNA polymorphism in a Moroccan population from the Souss, Agadir area. *Tissue Antigens* 1998;51:106–10.
- [11] Pincatelli D, Canossi A, Aureli A, et al. HLA-A, -B, -Cw and -DRB1 allele frequencies in a Metalsa population from Nador, Morocco. *Hum Immunol* 2004;65:1019–28.
- [12] Brick C, Bennani N, Atouf O, et al. HLA-A, -B, -DR and -DQ allele and haplotypes frequencies in the Moroccan population: a general population study. *Transfus Clin Biol* 2006;13:346–52.
- [13] Sattar MA, Al-Saffar M, Guindi RT, et al. Association between HLA-DR antigens and rheumatoid arthritis in Arabs. *Ann Rheum Dis* 1990;49:147–9.
- [14] Schieff B, Mizrachi Y, Orgad S, et al. Association of HLA-Aw31 and HLA-DR1 with adult rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982;41:403–4.
- [15] Griffin AJ, Wooley P, Panayi GS, et al. HLA DR antigens and disease expression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:218–21.
- [16] Bongi SM, Porfirio B, Rombola G, et al. Shared epitope HLA-DRB1 alleles and sex-ratio in Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Rhum* 2004;71:28–33.
- [17] Beri R, Peterlana D, Peccetti A, et al. HLA-DRB1 alleles and rheumatoid arthritis in northern Italy: lack of correlation with disease severity and extra-articular manifestations. *Recenti Prog Med* 2005;96:139–43.
- [18] Alsaedi K, Alawadhi A, Al-saeed O, et al. Human leucocyte antigen DRB1*04 is associated with rheumatoid arthritis in Kuwaiti patients. *Joint Bone Spine* 2006;73:62–5.
- [19] Kaapitany A, Zilahi F, Szanto S, et al. Association of rheumatoid arthritis with HLA-DR1 and HLA-DR4 in Hungary. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:263–70.
- [20] Teller K, Budhai L, Zhang M, et al. HLA-DRB1 and DQB1 typing of Hispanic American patients with rheumatoid arthritis: the "shared epitope" hypothesis may not apply. *J Rheumatol* 1996;23:1363–8.
- [21] McDaniel DO, Alarcon GS, Pratt PW, et al. Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (epitope). *Ann Intern Med* 1995;123:181–7.
- [22] Thomson W, Harrison B, Ollier B, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:757–62.
- [23] Roudier J, Balandraud N, Mugnier B, Guis S, et al. Rôle des molécules HLA-DR dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum* 2005;72:287–9.
- [24] Bardin T, Legrand L, Naveau B, et al. HLA antigen and seronegative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985;44:50–3.
- [25] Gran JT, Husby G, Thorsby E. The association between rheumatoid arthritis and the HLA antigen DR4. *Ann Rheum Dis* 1983;42:292–6.
- [26] Thomson W, Pepper L, Payton A, et al. Absence of association between DRB1*04 and RA in newly diagnostic cases from the community. *Ann Rheum Dis* 1993;52:539–41.
- [27] Hameed K, Bowman S, Kondeastis E, et al. The association of HLA-DRB genes and the shared epitope with rheumatoid arthritis in Pakistan. *Br J Rheumatol* 1997;36:1184–8.
- [28] Rovetta G, Monteforte P, Buffrini L, et al. Prevalence of DRB1*01 and DRB1*04 alleles in a group of patient with rheumatoid arthritis living in Liguria. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25:95–9.
- [29] Delgado-vega AM, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2007;6:402–8.
- [30] Van der Helm-van Mil AH, Huisinga TW, Scheurder GM, et al. An independent role of protective HLA class II allele in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis Rheum* 2005;52:2637–44.
- [31] Zanelli E, Huisinga TW, Guerne PA, et al. An extended HLA-DQ-DR haplotype rather than DRB1 alone contributes to RA predisposition. *Immunogenetics* 1998;48:394–401.

- [32] Zanelli E, Breedveld FC, De Vries RR, et al. HLA association with autoimmune disease: a failure to protect ? *Rheumatology* 2000;39:1060–6.
- [33] Horst-Bruinsma IE, Visser H, Hazes JMW, et al. HLA-DQ-associated predisposition to and dominant HLA-DR-associated protection against rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1999;60:152–8.
- [34] Laivoranta-Nyman S, Mottonen T, Herman R, et al. HLA-DR-DQ haplotypes and genotypes in Finnish patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1406–12.
- [35] Vos K, van der Horst-Bruinsma IE, Hazes JM, et al. Evidence for a protective role of the human leukocyte antigen class II region in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:133–9.
- [36] Macgregor A, Ollier W, Thompson W, et al. HLA DRB1*0401/0404 genotypes and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset and disease severity. *J Rheumatol* 1995;22:1032–6.