

Étude de l'association des allèles HLA-B avec la maladie de Behçet

H. Amroun^(*), F. Mécabih^(*), N. Salhi^(*), B. Mecheti^(*), Babaci K^(*), M. Akachouche^(*), Hatri A^(*), S. Taharboucht^(*), R. Guermaz^(*), N. Attal^(*)
 (*) Laboratoire d'Immunogénétique et de transplantation
 Département d'Immunologie, Institut Pasteur d'Algérie, Alger, Algérie.
 (**) Service de médecine interne, EPH El Biar - Alger

Résumé

La maladie de Behçet (MB) est une pathologie systémique, chronique dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas bien connus. Des facteurs génétiques et/ou environnementaux sont impliqués dans la prédisposition à la maladie particulièrement l'allèle « Human Leucocyte Antigen -B*51» (HLA-B*51).

Dans le cadre d'une étude portant sur l'association des allèles HLA-B avec la MB dans la population algérienne, 157 patients sont sélectionnés selon les critères internationaux de la MB (CIMB) et comparés aux 1110 sujets apparemment sains. L'étude a été réalisée à l'aide de deux techniques de biologie moléculaire « Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Oligonucleotide » PCR-SSO et « Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Primers » PCR-SSP. Les résultats obtenus confirment l'association de l'allèle HLA-B*51 avec la MB indépendamment du sexe. D'autres allèles HLA-B semblent être aussi associés à la MB, c'est le cas, des allèles HLA-B*27 et HLA-B*37 qui sont associés à la susceptibilité à la MB et les allèles HLA-B*07 et HLA-B*44 qui sont associés à la résistance à cette pathologie. Le HLA-B*37 est associé à la MB chez les sujets de sexe féminin tandis que l'allèle HLA-B*27 est retrouvé associé à la MB chez les hommes. L'effet protecteur de l'allèle HLA-B*44 contre la maladie est uniquement démontré chez les sujets de sexe masculin hors qu'elle est absente chez l'ensemble des patients. L'ensemble de ces résultats évoquent fortement que les allèles HLA-B*51, B*27, B*37, B*07 et B*44 sont associés avec la MB dans notre cohorte.

Mots clés :

Maladie de Behçet, HLA-B, PCR-SSP, PCR-SSO.

Summary

Behçet's disease (BD) is a systemic and chronic pathology. Physiopathology mechanisms remain unclear. Genetic and/or environmental factors especially the HLA-B*51 allele seems to be involved in this disease.

In the context to study the association of HLA-B alleles with BD in the Algerian population, 157 patients affected with disease are selected according to international criteria of the BD (CIMB) and compared to 1110 healthy controls. The study was carried out by two molecular biology methods, ie, the « Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Oligonucleotide » PCR-SSO and « Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Primers » PCR-SSP.

Results show that HLA-B*51 allele is associated with increased susceptibility to BD in a sex independent manner. Other HLA-B alleles are associated with BD in our study, indeed the HLA-B*27 and B*37 alleles are associated with increased susceptibility to BD, however, HLA-B*07 and B*44 alleles are associated with BD resistance. HLA-B*37 allele is associated with increased BD susceptibility in female subjects, inversely, the HLA-B*27 is associated to BD in male subjects. The association of HLA-B*44 allele with resistance to BD is demonstrated only in male subjects, however, this association is absent in the whole group of patients. Taken together, these results indicate that the HLA-B*51, B*27, B*37, B*07 and B*44 are associated with BD in our cohort.

Keywords :

Behçet's Disease, HLA-B, PCR-SSP, PCR-SSO.

Introduction :

La maladie de Behçet (MB) a été décrite pour la première fois par le dermatologue Hulusi Behçet en 1937, elle est définie comme une vascularite inflammatoire, systémique, à évolution chronique [1]. La MB est caractérisée cliniquement par l'association de plusieurs signes à titre d'aphtes buccaux et/ou génitaux, des lésions cutanées, oculaires, articulaires, intestinales, vasculaires et des atteintes neurologiques [1,2]. La fréquence et la nature des lésions varient selon le sexe et la région géographique [3]. La MB est associée à une forte morbidité ; elle est compliquée par des formes cliniques sévères telles que l'atteinte oculaire, vasculaire et neurologique qui peuvent causer une cécité, un dysfonctionnement des reins, des thromboses veineuses, une hémorragie majeure, des méningites et des troubles psychiques et du comportement [4,5]. De plus, elle entraîne une grande fatigue psychologique avec un handicap socio-économique. La mortalité par la MB reste faible par des anévrysmes artériels pulmonaires dans 50% des cas, mais elle reste grave chez l'adulte jeune [6].

En l'absence d'un marqueur biologique fiable, la MB est définie par des critères cliniques ; Quinze types de critères de classification différents ont été proposés mais

à partir des années 1990 les critères de l'« International Study Group » (ISG) se sont imposés comme l'outil de classification utilisé dans la plupart des études épidémiologiques. L'équipe internationale pour la révision des critères internationaux pour la MB a récemment proposé un nouvel ensemble de critères appelé critères internationaux de la MB (CIMB) (Tableau I) [7].

L'étiopathogénie de la MB reste mal connue. Cependant, il est bien établi qu'elle implique certains facteurs génétique tel que l'allèle « Human Leucocyte Antigen, gene B » HLA-B*51 [8] et le gène « Major histocompatibility complex class I Chain-related gene A » MICA ainsi que certains facteurs environnementaux tels que des bactéries et des virus [5]. En dehors de l'allèle HLA-B*51 qui prédispose à la MB, d'autres allèles HLA-B peuvent être impliqués dans la prédisposition à la maladie.. À ce jour, aucune étude immunogénétique concernant l'association des allèles HLA-B avec la MB, n'a été menée en Algérie.

Dans notre travail l'étude a d'abord concerné de l'association des différents allèles HLA-B avec la MB et puis il s'est étendue à l'analyse selon les paramètres démographiques représentés principalement par le sexe des malades.

Tableau I : Les deux principales classifications de la MB [1,9,10,7].

Critère ISG	Critères internationaux de MB (CIMB)	
Critère majeur :	• Aphtose buccale récidivante*	2 points
Aphtose buccale récidivante*	• Aphtose génitale récidivante	2 points
Critères mineurs :	• Atteinte oculaire	2 points
• Aphtose génitale récidivante	• Atteintes cutanées	1 point
• Atteinte oculaire	• Positivité du test Pathergie	1 point
• Atteintes cutanées	• Atteinte vasculaire	1 point
• Positivité du test Pathergie	• Atteinte neurologique	1 point
Diagnostic : si critère majeur + 2 critères mineurs	Minimum 4 points pour poser le diagnostic	

*Au moins 3 poussées sur une période de 1 an

Matériel et Méthodes :

Une étude cas/témoin a été réalisée sur 157 patients répondant aux critères internationaux de la CIMB et 1110 sujets témoins.

Matériel d'étude

Le sang des patients et des témoins a été prélevé dans des tubes avec anticoagulant : Ethylène Diamine Tétra-Acétique (EDTA) (0.5M, pH=8) au 1/20ème (19 volumes de sang pour 1 volume d'anticoagulant). L'ADN des patients et des témoins a été extrait selon la méthode saline « Salting out » [11].

La population malade

Notre étude a porté sur 157 patients atteints de la MB (104 femmes et 53 hommes) selon les CIMB.. Le recrutement des patients a été réalisé durant la période allant de novembre 2014 jusqu'au avril 2015. Le Sex-ratio Femme/Homme de nos patients est de 1,96 (2F/1H) ; l'âge moyen est de 36,47 ± 12,26 ans. Selon l'âge, notre cohorte est caractérisée par un pic d'âge aux alentours de 35 à 40 ans

La population témoin

1110 sujets sains, donneurs d'organes dans le cadre de la transplantation rénale ont été pris comme témoins. Ils n'ont pas d'antécédents de maladies inflammatoires

chroniques. Ils sont recrutés depuis janvier 2007 jusqu'à décembre 2014. Le typage HLA-B a été déjà réalisé chez ces témoins dans le cadre du bilan pré-greffe. Le Sex-ratio Femme/Homme des témoins est de 1,14 (1F/1H); l'âge moyen est de $40,65 \pm 14,04$ ans.

Génotypage du gène HLA-B par PCR-SSO :

La PCR-SSO consiste à hybrider un produit de PCR marqué par la biotine à des oligosondes spécifiques des allèles HLA fixés sur des billes luminex conçues pour être utilisées avec l'appareil Luminex. L'appareil Luminex permet d'analyser jusqu'à 100 populations différentes de microsphères Luminex dont chaque population se distingue par sa fluorescence ou sa couleur unique. Chaque population des microsphères luminex porte une sonde correspondant à la séquence complémentaire unique d'un allèle ou d'un groupe d'allèles HLA. Si l'ADN du sujet est complémentaire à la sonde, il se fixe sur la bille luminex correspondante, puis il sera révélé grâce à un fluorochrome qui se fixe à l'aide de la streptavidine sur la biotine déjà fixée sur l'ADN.

Le typage HLA-B par PCR-SSO a été réalisé par le kit « LIFECODES HLA-B Typing kit » de la firme « Immucor transplant diagnostics, Inc » selon le mode opératoire proposé par la firme [12].

Génotypage du gène HLA-B par PCR-SSP :

La technique de PCR-SSP est basée sur le principe que seules les séquences d'ADN complémentaires des amorces spécifiques utilisées sont amplifiées. Ces couples d'amorces sont spécifiques d'un allèle ou d'un groupe d'allèles. Donc, les couples d'amorces hybridées ou presque totalement hybridées permettent l'amplification (résultat positif), tandis que les paires d'amorces non hybridées ne donnent pas d'amplification (résultat négatif). Après la PCR, les fragments d'ADN amplifiés sont séparés en fonction de leur taille par électrophorèse sur gel d'agarose, visualisés par coloration au bromure d'éthidium (BET) sous lumière UV, puis photographiés et interprétés. L'interprétation des résultats de PCR-SSP se base sur la présence ou l'absence de produit(s) spécifique(s) de PCR [13,14].

Nous avons utilisé le kit « HLA READY GENE B LOW » de la firme « Innotraining, Inc » pour réaliser le typage HLA-B par PCR-SSP en suivant le mode opératoire proposé par la firme [15].

Analyse statistique :

La distribution de la fréquence des patients selon l'âge a été réalisée à l'aide du logiciel « GraphPadPrism » version 5.01, 2007. Les fréquences alléliques du gène HLA-B chez les patients et les témoins ont été calculées selon la formule suivante : fréquence de l'allèle X = Nombre de l'allèle X / 2N (N étant le nombre de patients ou de témoins). La comparaison des fréquences alléliques entre

les patients et les témoins a été faite à l'aide du test khi-deux de Pearson et lorsque l'effectif est inférieur à 5, on a utilisé la correction de Yates (elle consiste à soustraire la valeur 0.5 des effectifs puis calculer le khi-deux de Pearson). Les valeurs « p » inférieures à 0,05 (<0,05), calculées avec le test khi-deux de Pearson ou après correction (Pc), ont été considérées statistiquement significatives. Devant une différence statistiquement significative, on a calculé l'Odds ratio (OR) et son intervalle de confiance (IC) à 95 %.

L'ensemble des calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Compare2-Winpepi version 11,44 [16].

Résultats

Comparaison des fréquences alléliques entre les patients et les témoins :

La comparaison des fréquences des allèles HLA-B chez les patients atteints de la MB, comparée aux témoins, montre que les allèles HLA-B*27, B*37 et B*51 sont significativement plus fréquents chez les patients (5,41% versus 2,84% , $p=0,015$, $OR=1,96$, $IC=1,13-3,39$ pour HLA-B*27 ; 2,23% versus 0,36% , $p=5,3 \cdot 10^{-5}$, $OR=6,3$, $IC=2,27-17,51$ pour HLA-B*37 et 14,97% versus 7,48% , $p=7,6 \cdot 10^{-6}$, $OR=2,18$, $IC=1,54-3,08$ pour HLA-B*51). Par contre, l'allèle HLA-B*07 est significativement moins fréquent chez les patients par rapport aux témoins (5,11% versus 7,25% , $p=0,052$, $OR=0,55$, $IC=0,31-0,98$) (tableau II).

Ces résultats montrent que les allèles HLA-B*27, B*37 et B51 sont associés à la prédisposition à développer la MB tandis que l'allèle HLA-B*07 est associé à une résistance à cette affection.

Association des allèles HLA-B avec la MB selon le sexe :

La comparaison des fréquences alléliques du gène HLA-B en fonction du sexe, entre les patients atteints de la MB et les témoins, montre une augmentation significative des fréquences de l'allèle HLA-B*51 chez les patients comparés aux témoins du même sexe (16,04 % versus 7,44 % , $p=0,002$, $OR=2,38$, $IC=1,35-4,20$ chez les hommes et 14,42% versus 7,23 % , $pc=0,001$, $OR=2,16$, $IC=1,39-3,38$ chez les femmes). L'allèle HLA-B*37 est significativement plus fréquent chez les patients de sexe féminin comparé aux témoins du même sexe (2,40% versus 0,34% , $pc=0,003$, $OR=7,30$, $IC=1,94-27,43$). Par contre chez les patients et les témoins de sexe masculin, la fréquence de l'allèle HLA-B*27 est plus élevée (8,49 % versus 3,62 % , $p=0,016$, $OR=2,47$, $IC=1,16-5,27$) et la fréquence de l'allèle HLA-B*44 est moins élevée chez les patients de sexe masculin ($pc=0,016$, $OR=0,19$, $IC=0,05-0,77$) (tableau III).

Ces résultats montrent que dans notre cohorte l'allèle HLA-B*51 prédisposerait à la MB quel que soit le sexe, tandis que le HLA-B*37 prédisposerait à la MB uniquement chez les sujets de sexe féminin et le HLA-

B*27 prédisposerait à la MB chez les sujets de sexe masculin. L'allèle HLA-B*44 qu'on n'a pas trouvé associé avec la MB, est plutôt un allèle de résistance à la MB chez les

sujets de sexe masculin.

Tableau II : Comparaison des fréquences alléliques du gène HLA-B entre les patients et les témoins.

Allèles HLA-B	Cas (N=157)	Cas (%)	Témoins (N=1110)	Témoins (%)	p *	OR	IC 95%
B*07	13	4,14%	161	7,25%	0,041	0,55	0,31-0,98
B*08	14	4,46%	113	5,09%	NS	-	-
B*13	4	1,27%	24	1,08%	NS	-	-
B*14	13	4,14%	131	5,90%	NS	-	-
B*15	14	4,46%	99	4,46%	NS	-	-
B*18	21	6,69%	150	6,76%	NS	-	-
B*27	17	5,41%	63	2,84%	0,015	1,96	1,13-3,39
B*35	19	6,05%	143	6,44%	NS	-	-
B*37	7	2,23%	8	0,36%	5,3.10 ⁻⁵	6,30	2,27-17,51
B*38	6	1,91%	65	2,93%	NS	-	-
B*39	0	0,00%	33	1,49%	NS	-	-
B*40	8	2,55%	51	2,30%	NS	-	-
B*41	4	1,27%	57	2,57%	NS	-	-
B*42	2	0,64%	28	1,26%	NS	-	-
B*44	20	6,37%	217	9,77%	NS	-	-
B*45	14	4,46%	58	2,61%	NS	-	-
B*47	1	0,32%	9	0,41%	NS	-	-
B*48	0	0,00%	1	0,05%	NS	-	-
B*49	21	6,69%	129	5,81%	NS	-	-
B*50	23	7,32%	189	8,51%	NS	-	-
B*51	47	14,97%	166	7,48%	7,6.10 ⁻⁶	2,18	1,54-3,08
B*52	3	0,96%	50	2,25%	NS	-	-
B*53	15	4,78%	77	3,47%	NS	-	-
B*54	0	0,00%	1	0,05%	NS	-	-
B*55	5	1,59%	15	0,68%	NS	-	-
B*56	0	0,00%	8	0,36%	NS	-	-
B*57	8	2,55%	49	2,21%	NS	-	-
B*58	14	4,46%	106	4,77%	NS	-	-
B*70	0	0,00%	1	0,05%	NS	-	-
B*73	1	0,32%	0	0,00%	NS	-	-
B*78	0	0,00%	17	0,77%	NS	-	-
B*81	0	0,00%	1	0,05%	NS	-	-

NS : non significatif

p* : p de Khi-deux de Pearson ou pc (correction de Yates) si le nombre d'effectifs est inférieur à 5.

Tableau III : Comparaison des fréquences alléliques du gène HLA-B selon le sexe chez les patients atteints de la MB et les témoins.

HLA-B	Masculin (patients) N=53	Masculin (Témoins) N=511	p *	OR	Féminin (patients) N=104	Féminin (Témoins) N=595	p *	OR
B*07	3 (2,83%)	80 (7,80%)	NS	-	10 (4,81%)	81 (6,81%)	NS	-
B*08	5 (4,72%)	47 (4,59%)	NS	-	9 (4,33%)	66 (5,55%)	NS	-
B*13	0 (0,00%)	13 (1,27%)	NS	-	4 (1,92%)	11 (0,93%)	NS	-
B*14	5 (4,72%)	66 (6,46%)	NS	-	8 (3,85%)	64 (5,38%)	NS	-
B*15	4 (3,77%)	41 (4,00%)	NS	-	10 (4,81%)	58 (4,88%)	NS	-
B*18	9 (8,49%)	63 (6,15%)	NS	-	12 (5,77%)	86 (7,23%)	NS	-
B*27	9 (8,49%)	37 (3,61%)	0,015	2,47	8 (3,85%)	25 (2,10%)	NS	-
B*35	10 (9,43%)	59 (5,76%)	NS	-	9 (4,33%)	84 (7,06%)	NS	-
B*37	2 (1,89%)	4 (0,39%)	NS	-	5 (2,40%)	4 (0,34%)	0,003	7,30
B*38	3 (2,83%)	34 (3,32%)	NS	-	3 (1,44%)	31 (2,61%)	NS	-
B*39	0 (0,00%)	11 (1,07%)	NS	-	0 (0,00%)	22 (1,85%)	NS	-
B*40	1 (0,94%)	20 (1,95%)	NS	-	7 (3,37%)	31 (2,61%)	NS	-
B*41	2 (1,89%)	30 (2,93%)	NS	-	2 (0,96%)	28 (2,35%)	NS	-
B*42	0 (0,00%)	14 (1,37%)	NS	-	2 (0,96%)	14 (1,18%)	NS	-
B*44	2 (1,89%)	95 (9,27%)	0,016	0,19	18 (8,65%)	122 (10,26%)	NS	-
B*45	5 (4,72%)	24 (2,34%)	NS	-	9 (4,33%)	34 (2,86%)	NS	-
B*47	0 (0,00%)	4 (0,39%)	NS	-	1 (0,48%)	5 (0,42%)	NS	-
B*48	0 (0,00%)	0 (0,00%)	NS	-	0 (0,00%)	1 (0,08%)	NS	-
B*49	3 (2,83%)	59 (5,76%)	NS	-	18 (8,65%)	70 (5,89%)	NS	-
B*50	7 (6,60%)	95 (9,27%)	NS	-	16 (7,69%)	94 (7,91%)	NS	-
B*51	17 (16,04%)	76 (7,41%)	0,002	2,38	30 (14,42%)	86 (7,23%)	0,001	2,16
B*52	3 (2,83%)	23 (2,24%)	NS	-	0 (0,00%)	27 (2,27%)	NS	-
B*53	4 (3,77%)	39 (3,80%)	NS	-	11 (5,29%)	38 (3,20%)	NS	-
B*54	0 (0,00%)	0 (0,00%)	NS	-	0 (0,00%)	1 (0,08%)	NS	-
B*55	0 (0,00%)	6 (0,59%)	NS	-	5 (2,40%)	9 (0,76%)	NS	-
B*56	0 (0,00%)	7 (0,68%)	NS	-	0 (0,00%)	1 (0,08%)	NS	-
B*57	5 (4,72%)	21 (2,05%)	NS	-	3 (1,44%)	28 (2,35%)	NS	-
B*58	6 (5,66%)	47 (4,60%)	NS	-	8 (3,85%)	58 (4,88%)	NS	-
B*70	0 (0,00%)	0 (0,00%)	NS	-	0 (0,00%)	1 (0,08%)	NS	-
B*73	1 (0,94%)	0 (0,00%)	NS	-	0 (0,00%)	0 (0,00%)	NS	-
B*78	0 (0,00%)	7 (0,68%)	NS	-	0 (0,00%)	9 (0,76%)	NS	-
B*81	0 (0,00%)	0 (0,00%)	NS	-	0 (0,00%)	1 (0,08%)	NS	-

p* : p de Khi-deux de Pearson ou pc (correction de Yates) si le nombre d'effectifs est inférieure à 5.

Discussion :

L'association de l'allèle HLA-B*51 avec la MB a été identifiée il y a quatre décennies ; depuis, l'association a été retrouvée dans plusieurs études génétiques sur la MB. Dans notre étude, nous avons confirmé cette association dans la population Algérienne. Cependant, comparée aux autres études, la contribution de HLA-B*51 dans la prédisposition à la MB dans notre population est faible, en effet, les sujets portant l'allèle HLA-B*51 ont seulement 2,18 fois plus de risque de développer la MB. Une étude méta-analytique comportant 80 études indépendantes portant sur 4800 patients atteints de MB et 16 289 témoins a montré une association constante mais hétérogène de HLA-B*51 avec la maladie dans les différentes populations, avec des OR allant de 1,18 à 34,62 [8]. Il a été suggéré que cette hétérogénéité est la résultante de l'interaction du gène HLA-B*51 avec d'autres gènes (interactions épistatiques) ou avec les facteurs environnementaux, qui varient d'une population à une autre [8].

Le odds ratio de la contribution du HLA-B*51 à la prédisposition à la MB dans notre population se rapproche des OR retrouvés dans les populations maghrébines avoisinantes, marocaine et tunisienne. En effet, il est de 3,82 dans la population marocaine et 3,05 dans la population tunisienne [17,18]. Cette faible contribution du HLA-B*51 dans la prédisposition à la MB dans notre population laisse apparaître l'effet d'autres allèles HLA-B tels que les allèles HLA-B*27, HLA-B*37, HLA-B*07 qui sont également retrouvés associés à la MB dans notre population.

De plus, d'une façon remarquable, HLA-B*37, est retrouvé associé à la MB dans notre population. Cette association n'a pas été décrite dans d'autres populations. Cet allèle pourrait être un allèle de susceptibilité à la MB spécifique à notre population. D'autant plus qu'il contribue par un OR élevé de 6,3 nettement plus élevé que celui du HLA-B*51. L'allèle HLA-B*27, qui prédispose à la spondylarthrite ankylosante, prédispose aussi à la MB dans notre population. Cette association a été rapportée dans une étude marocaine [19], portugaise [20] et turque [21,22].

Notre travail a révélé non seulement l'existence de plusieurs allèles prédisposant mais également des allèles protecteurs qui sont l'allèle HLA-B*07 et HLA-B*44. Les résultats concernant l'effet protecteur de l'allèle HLA-B*07 contre la MB dans notre population rejoignent ceux des études réalisées sur les populations turque et iranienne [21,23]. Par contre, contrairement à d'autres études, l'allèle HLA-B*44 est retrouvé protecteur contre la MB, alors qu'il est retrouvé comme un allèle de susceptibilité dans deux études dans les populations tunisienne et mexicaine [18,24].

Quant à la corrélation des allèles HLA-B avec le sexe, nous avons démontré que l'allèle HLA-B*51 prédispose à la MB quel que soit le sexe du patient. Tandis que, le risque d'avoir la maladie est plus élevé chez les patientes de sexe féminin portant l'allèle HLA-B*37 et chez les patients de sexe mas-

culin portant l'allèle HLA-B*27. Cette étude a révélé aussi que l'allèle HLA-B*44 est un allèle protecteur surtout chez les sujets de sexe masculin. Bennani. N et al ont montré que l'allèle HLA-B*51 prédispose à la MB chez l'homme et la femme de manière significative dans la population marocaine [17]. Par contre, la même étude a trouvé que le risque est plus élevé chez les femmes qui expriment l'allèle HLA-B*51:02. les autres allèles de susceptibilité à la MB selon le sexe sont HLA-B*72 chez les hommes, HLA-B*58 chez les femmes et le HLA-B*07 comme étant un allèle protecteur chez les femmes. Donc, en dehors du HLA-B*51, la prédisposition des différents allèles au développement ou la protection contre la MB est dépendante du sexe du patient ce qui met la lumière sur les interactions épistatiques avec d'autres gènes (interaction avec des gènes portés sur les chromosomes sexuels), et aussi l'implication probable de facteurs hormonaux (rôle de l'épigénétique).

Cependant, nous n'avons pas confirmé les allèles retrouvés associés à la MB dans d'autres populations, tels que les allèles HLA-B*58, B*72, B*18, B*41 et B*49 dans la population marocaine [17], les allèles HLA-B*15, B*57 et B*49 dans la population turque [25] et les allèles HLA-B*52 et B*56 dans la population mexicaine [24]. Ce qui démontre, encore une fois, que hormis le HLA-B*51 qui est associé à la MB dans toutes les populations du globe, chaque population présente ses allèles spécifiques de susceptibilité ou de protection.

Conclusion :

Cette modeste étude nous a permis de confirmer l'association de l'allèle HLA-B*51 avec la MB dans notre cohorte. Elle a permis aussi de mettre en évidence l'implication d'autres allèles HLA-B dans l'étiopathogénie de la MB. Il s'agit des allèles HLA-B*37 et HLA-B*27 qui prédisposent à la MB ainsi que les allèles HLA-B*07 et HLA-B*44 qui protègent contre cette pathologie. Ces résultats sont à confirmer sur une cohorte plus large et indépendante.

Ces résultats, nous incitent à pousser l'analyse de ces allèles avec les différentes manifestations cliniques de la MB, sa sévérité ainsi que l'inclusion des formes atypiques de la MB qui ne répondent pas aux CIMB. Ceci permettra probablement de mettre la lumière sur de nouvelles associations avec d'autres allèles HLA-B.

Ce travail devra être complété par une étude fonctionnelle par le dosage des cytokines après stimulation des cellules mononuclées des patients. Ceci pourrait expliquer l'influence probable des différents allèles HLA-B dans la modulation de la réponse cytokinique ainsi que la réactivité immunitaire chez les patients atteints de la MB.

Ces résultats, nous incitent à proposer un profil de risque génétique de susceptibilité à la MB, caractéristique de la population algérienne. Cette caractérisation aura pour but une meilleure prise en charge thérapeutique et surtout l'identification précoce des individus à risque (par exemple dans

l'ennourage du sujet malade). De plus l'identification des facteurs génétiques de susceptibilité ou de résistance permettra une meilleure compréhension de la physiopathologie de la MB dans le contexte de notre environnement, ce qui permettra d'apporter en finalité de nouveaux outils thérapeutiques.

Conflits d'intérêts

On ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Bibliographie :

1. Flanini G. et al. Behcet's syndrome: a critical digest of the 2013-2014 literature.
2. Hourman M.H., Bel Feki N. Pathophysiology of Behcet's disease. *Rev Med Interne*, 2014. 35(2): p. 90-6.
3. Wechsler B., Cacoub P. Saadoun D. Behcet's disease: Update in 2014. *Rev Med Interne*, 35(2): p. 79-80.
4. Mar C. et al. Behcet's syndrome: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013. 31(4): p. 352-61.
5. Noel N. et al. Neurological manifestations of Behcet's disease]. *Rev Med Interne*, 2014. 35(2): p. 112-20.
6. Otmani F. Maladie de Behçet : Les nouvelles thérapeutiques Société Maghrébienne de Médecine Interne : Toulouse, France 2009.
7. Mahr A., Maldini C. Epidemiology of Behcet's disease. *Rev Med Interne*, 2014. 35 (2): p. 81-9.
8. De Menthon M. et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(10): p. 1287-96.
9. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. 28(3): p. 338-47.
10. Ishigatsubo Y. Behcet's Disease :From Genetics to Therapies. Tokyo, Japan: 2015. Springer. 183.
11. Miller S.A., Dykes D.D. Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*, 1988.16(3): p. 1215.
12. Kits de typage HLA SSO LIFECODES. 2016 ; Immucor Transplant Diagnostics, Inc: [Disponible depuis: <http://www.immucor>
13. Olerup O., Aldener A. Fogdell A. HLA-DQB1 and -DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens*, 1993. (3): p. 119-34.
14. Olerup O., Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens*, 1992.39(5): p. 225-35.
15. Kits de typage HLA SSP par Innotraining. 2016; inno-train Diagnostik GmbH: Disponible depuis: <http://www.inno-train.de>
16. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov*, 2011. 8(1): p. 1.
17. Bennani N. et al. 2009. HLA polymorphism and Behcet's disease in Moroccan population. *Pathol Biol (Paris)*, 2009. 57(5): p. 403-9.
18. Kamoun A. et al. Association of HLA class I antigens with Behcet disease in South Tunisia]. *Pathol Biol (Paris)*, 2012.60(5): p. e59-64.
19. Radouane A. et al. HLA-B*27 allele associated to Behcet's disease and to anterior uveitis in Moroccan patients. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2011. 69(4): p. 419-24.
20. Bettencourt A. et al. New insights of HLA class I association to Behcet's disease in Portuguese patients. *Tissue Antigens*, 2008.72(4): p. 379-82.
21. Ombrello M.J. et al. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, (2014). 111(24): p. 8867-72.
22. Xavier J.M. et al. Characterization of the major histocompatibility complex locus association with Behcet's disease in Iran. *Arthritis Res Ther*, 2015. 17(1): p. 81.
23. Soto-Vega E. et al. Class I and class II MHC polymorphisms in Mexican patients with Behcet's disease. *Immunol Lett*, 2004. 93(2-3): p. 211-5.
24. Cantarini L. et al. Effectiveness and tuberculosis-related safety profile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behcet's disease. *Autoimmun Rev*, 2015.4(1): p. 1-9.

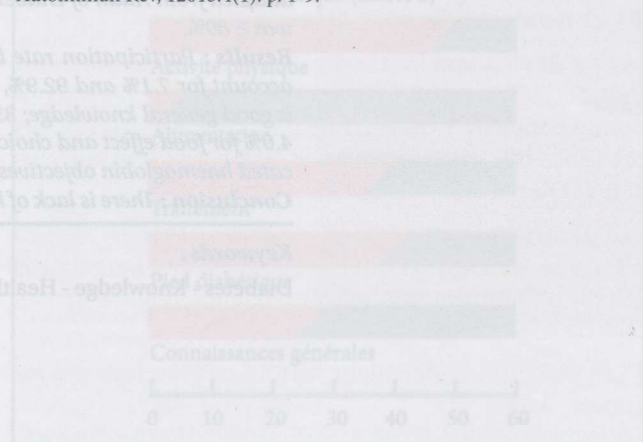


Figure 1 : Distribution générale des connaissances sur le diabète (Bobo-Dioulassa, Burkina Faso 2014)