

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 128

IMPLICATION DE *KLEBSIELLA*
DANS LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Abdelouhab **ERRAJI**

Né le 04 Mai 1991 à Casablanca

Pharmacien Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Spondylarthrite ankylosante – Etiologie – *Klebsiella* –
HLA B27 – Mimétisme moléculaire.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussein*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie



Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général

des Forces Armées Royales

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed Abbar

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Khalid SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelouahed BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse...

A la mémoire de mon père

Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton absence...

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Et ton amour incomparable...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagés en famille...

Je te remercie pour m'avoir appris à prendre, des décisions dans la vie...

Je te remercie pour ton grand amour...

Tu me manques beaucoup papa...

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi papa...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...

À ma mère

À toi maman, source inépuisable d'amour, d'affection et de tendresse ; pour le sacrifice et les efforts que tu as consentie pour mon éducation et ma formation ; que le Très Haut, te préserve et t'accorde une très bonne santé, une longue vie et le bonheur que tu mérites.

Que ce travail puisse encore t'honorer et faire ta fierté.

Je t'aime maman !

À mes grands parents

Nous prions tous pour vous et que votre âme repose en paix

À ma grand-mère

Je vous souhaite une très longue vie, que Dieu vous protège.

À mes frères et Sœurs

Je vous exprime ma gratitude et ma reconnaissance pour votre soutien inébranlable.

Liés et solidaires, nous le serons toujours,

À mes Oncles, Tantes, Cousins, Cousines

Je vous dis merci d'avoir contribué d'une manière ou d'une autre à faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous exprime ma gratitude.

À mes amis et promotionnaires de l'ERSSM et de FMPR

Vous êtes ma deuxième famille, nous avons partagé cinq années de joie, d'amitié, de fraternité mais aussi beaucoup de peines et de grandes galères.

*A tous ceux que J'ai omis de citer : sachez que même si votre nom ne figure pas ici, il est gravé dans ma mémoire et mon cœur.
Spéciale dédicace à toutes celles et ceux qui m'ont aidée et soutenue*

REMERCIEMENTS



À Notre Maître et Président du jury

Monsieur MIMOUN ZOUHDI

Professeur de microbiologie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse.

Voyez en ce travail, le fruit de tout ce que vous ainsi que les autres maîtres de cette faculté, nous avez enseigné.

Vos qualités humaines et professionnelles ont fait de vous un exemple à suivre pour nous tout au long de notre formation. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude, de notre grand respect et de nos remerciements.

À Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de microbiologie

Vos compétences, vos qualités humaines et votre simplicité ont toujours suscité une grande admiration.

Ce fut un honneur et un privilège de travailler avec vous.

Votre aide et votre disponibilité, dans l'élaboration de ce travail, resteront à jamais gravés dans nos mémoires.

Veillez voir à travers ce travail le témoignage notre profonde gratitude et de notre grand respect. Nous vous remercions pour toute la peine que vous vous êtes donné.

À Notre Maître et Juge de thèse

Madame Nezha MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre jury.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.

À Notre Maître et Juge de thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail, pour votre gentillesse et votre compréhension. Votre savoir mis au jugement de thèse ne pourra que lui donner plus de valeur.

Veillez accepter notre haute considération et notre profond respect.

À Notre Maître et Juge de thèse

Madame Mariama CHADLI

Professeur de microbiologie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.



Liste des illustrations

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AR	: Arthrites réactionnelles
ASI	: Articulations sacro-iliaques
BLAST	: Basic Local Alignment Search Tool
CPA	: Cellules présentatrices d'antigènes
DISH	: Hyperostose squelettique idiopathique diffuse
ELISA	: enzyme-linked immunosorbent assay
HAS	: Haute Autorité de Santé
HLA	: Human Leukocyte Antigen
Ig	: immunoglobuline
KP	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
LPS	: Lipopolysaccharide
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques intestinales
NO	: Monoxyde d'azote
PNN	: polynucléaires neutrophiles
Pul	: Pullulanase
RCH	: Recto-colite hémorragique
RP	: Rhumatisme psoriasique
SA	: Spondylarthrite ankylosante
SAPHO	: Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose et l'Ostéite
SPA	: spondylarthropathie
SPF	: Specific pathogen-free
TCR	: Récepteur de cellules T
TGF	: Transforming Growth Factor
TLR	: Factor les Toll Like Receptor
TLR	: Toll Like Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Spondylarthropathies	8
Figure 2 : Schéma d'une articulation sacro-iliaque normale, enflammée et ankylosée	15
Figure 3 : Schéma du rachis normal, inflammatoire et ankylosé	16
Figure 4 : Signes de l'ankylose rachidienne	17
Figure 5 : Représentation des articulations touchées par les atteintes thoraciques.....	18
Figure 6 : Schéma d'une articulation normale et arthritique	20
Figure 7 : Schéma d'une enthèse calcanéenne.....	21
Figure 8 :Structure tridimensionnelle de HLA-B27	28
Figure 9 : Similitude moléculaire entre l'antigène d'histocompatibilité HLA-DR1 / 4 et <i>Proteus hémolysine</i> , empêchant la réaction immunitaire contre cet antigène bactérien	32
Figure 10 : Mimétisme moléculaire	32
Figure 11 : Quatre stades de la spondylarthrite ankylosante	33
Figure 12 : Hypothèses concernant les processus inflammatoires au niveau de l'enthèse	34
Figure 13 : Différenciation des lymphocytes indifférenciés en lymphocytes T helper 17	38
Figure 14 : Physiopathologie du stade II de la spondylarthrite ankylosante. Mécanismes inflammatoires et érosion osseuse	39

Figure 15 : Structure moléculaire de HLA-B2. 5 (B * 2705) séquence DREDL.....	61
Figure 16 : Structure moléculaire de la séquence DREDE trouvée dans la molécule de <i>klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	62
Figure 17 : Structure moléculaire de la séquence DRDEY trouvée dans la protéine de sécrétion de <i>Klebsiella pneumoniae</i> puID	64
Figure 18 : Similitudes moléculaires entre <i>klebsiella</i> et antigènes du soi	64
Figure 19 : Titres d'anticorps IgA.....	66
Figure 20 : Titres d'anticorps IgG	67
Figure 21 : Fréquence de <i>Klebsiella</i> microorganisme dans les cultures fécales.	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Prévalence de HLA B27 dans les populations noires d’Afrique subsahariennes.....	11
Tableau II : Prévalence, association avec antigènes des leucocytes humains (HLA) B27 et sex-ratio des différentes spondylarthropathies	12
Tableau III : Taxonomie des principales espèces bactériennes constitutives du microbiote intestinal humain	45
Tableau IV : caractères biochimique pour l’identification phénotypique du <i>klebsiella</i>	55
Tableau V : Comparaison des homologues de séquence d'acides aminés entre HLA-B27 et les protéines de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	63
Tableau VI : Comparaison des homologues de séquences d'acides aminés entre la <i>klebsiella pullulanase</i> (pula) et les collagènes I, III et IV	68
Tableau VII : Valeurs statistiques des anticorps contre diverses espèces microbiennes chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante	70
Tableau VIII : Comparaison de cultures fécales positives et négatives de microorganismes <i>Klebsiella</i> / <i>Enterobacter</i> chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avec et sans contrôle hospitalier de l'uvéite antérieure aiguë (UAA), patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (RA) et étudiantes en physiothérapie	74



Sommaire

Partie 1 : Spondylarthrite ankylosante	1
I. Introduction	2
II. Historique	3
III. Spondylarthropathie	5
IV. Epidémiologie	9
1. Prévalence.....	9
1.1. Monde.....	9
1.2. Europe	9
1.3. Afrique sub-saharienne	10
1.4. Maroc	11
2. Sex-ratio	11
3. Âge de début.....	13
V. Clinique	14
1. Manifestations axiales.....	14
1.1. Atteinte des articulations sacro-iliaques	14
1.2. Atteinte du rachis.....	15
1.3. Atteinte thoracique.....	17
2. Manifestations périphériques	19
2.1. Arthrites.....	19
2.2. Dactylites.....	20
2.3. Enthésites.....	20

3. Manifestation extra-articulaires.....	21
3.1. Manifestations cutanées	21
3.2. Manifestations ophtalmologiques.....	22
3.3. Manifestations intestinales	23
3.4. Manifestations osseuses	24
3.5. Manifestations cardiaques.....	25
3.6. Manifestations pulmonaires	25
3.7. Manifestations rénales.....	25
VI. Physiopathologie	27
1. Etiologies.....	27
1.1. Gènes.....	27
1.2. Micro-organisme.....	29
1.3. Rôle de l'intestin.....	30
2. Théorie.....	30
2.1. Théorie spécifique d'antigène	31
2.2. Théorie non spécifique d'antigène	33
VII. Pathogenèse	33
1. Stade I : Inflammation.....	34
1.1. Première hypothèse correspond à l'action du stress mécanique appliqué à l'enthèse.	34
1.2. Deuxième hypothèse fait appel à un mécanisme auto-immun.	35

2. Stade II : Inflammation et érosion osseuse	36
3. Stade III : Synthèse osseuse excessive	39
Partie 2 : Microbiote intestinal et spondylarthropathies.	42
I. Microbiote intestinal.	43
1. Influence du microbiote sur la réponse immunitaire.....	45
2. Rôle du microbiote dans les modèles animaux d'arthrite.....	46
II. Microbiote et pathologie	49
1. Arthrite réactive	49
2. Arthrite psoriasique	50
3. Spondylarthrite ankylosante.....	51
Partie 3 :<i>Klebsiella</i> et spondylarthrite ankylosante	52
I. <i>Klebsiella</i>	53
1. Taxonomie.....	53
2. Habitat	54
3. Caractères bactériologiques.....	54
3.1. Caractères morphologiques.....	54
3.2. Caractères culturels.....	54
3.3. Caractères biochimiques	55
3.4. Caractères antigéniques.....	56
II. Implication de <i>Klebsiella</i> dans spondylarthrite ankylosante	60
1. Argument immunologiques.....	60

1.1 Mimétisme moléculaire entre l'enzyme de <i>Klebsiella pullulanase</i> , HLA-B27 et collagène I et IV.....	60
1.2. Recherche par ordinateur pour d'autres protéines de <i>Klebsiella</i> Cross-Reacting avec HLA-B27)	62
1.3. Etudes ELISA sur les types de collagène I et IV	65
2. Argument sérologiques	69
3. Argument microbiologique.	72
3.1. Maladie active.....	73
3.2. Maladie probablement active	74
3.3. Maladie inactive.....	74
3.4. Résultats des enquêtes sur l'urine	75
3.5. Résultats des enquêtes sur les matières fécales.....	75
III. Conclusion.....	78
Iv. Résumés	
V. Références bibliographiques	



*Partie 1 :
Spondylarthrite
ankylosante*

I. Introduction

La spondylarthrite ankylosante (SPA), également dénommée spondyloarthrite axiale, spondylite ankylosante, maladie de Bechterew ou encore pelvispondylite rhumatismale, est un rhumatisme inflammatoire chronique appartenant au groupe des « spondyloarthrites » (SA) anciennement « spondylarthropathies » est une arthrite inflammatoire chronique de la colonne vertébrale et des grandes articulations et potentiellement état invalidant, affectant principalement les hommes jeunes groupes.

La spondylarthrite ankylosante est un bon exemple de maladie inflammatoire chronique invalidante liée à une forte prédisposition génétique mais aussi à certains facteurs environnementaux.

Le rôle de la génétique a été largement étudié durant ces dernières années, permettant d'identifier de multiples facteurs de prédisposition qui exercent chacun une influence généralement faible et ne rendent compte qu'en partie du déterminisme de ces maladies. Le rôle de l'environnement est resté proportionnellement bien moins étudié. C'est notamment les cas de l'environnement microbien et plus particulièrement de celui de *klebsiella*

La première partie de ce mémoire de thèse portera sur la maladie et ses atteintes ainsi que son étiopathogénèse. On expliquera ce qu'est cette maladie

La deuxième partie détaillera le microbiote intestinal et son rôle dans les pathologies inflammatoires notamment la spondylarthrite ankylosante. spondylarthrite ankylosante.

La troisième partie permettra de faire le point sur les arguments immunologiques, sérologiques et microbiologiques prouvant l'implication de *klebsiella* dans la genèse de spondylarthrite ankylosante.

II. Historique.

Les études paléopathologiques effectuées sur des momies égyptiennes suggèrent que la spondylarthrite ankylosante (SA), frappe l'humanité depuis l'Antiquité (1).

Il a été suggéré que parmi les pharaons du dix-huitième et dix-neuvième dynastie avait au moins trois dirigeants qui peuvent avoir eu une spondylarthrite ankylosante sur la base d'examen radiologiques: Amenhotep II, Ramsès II le Grand et son fils Merneptah (2).

Toutefois, une réévaluation des radiologues canadiens a proposé que les résultats suggèrent «Hyperostose squelettique idiopathique diffuse» (DISH) et non spondylarthrite ankylosante dans le squelette de Ramsès II (3).

La paternité de la première description anatomique semble revenir à Matteo Realdo Colombo (médecin et chirurgien italien:1510-1559), dans son livre « De Re Anatomica », il a parlé de la description de deux squelettes présentant des caractéristiques cliniques identiques à celles de la spondylarthrite ankylosante.

En 1693, plus d'un siècle après, Bernard Connor, expose dans sa thèse de médecine les caractéristiques cliniques de la SA observées sur un squelette humain, incluant une courbure anormale de la colonne vertébrale et des vertèbres fusionnées (4).

A la fin du dix-neuvième siècle, trois médecins indépendants, Wladimir Von Bechterew en Russie (1893), Adolph Strümpell en Allemagne (1897) et Pierre Marie en France (1898), ont décrit d'autres traits de la SA, identifiable par la radiographie (5).

L'éponymie « maladie de Bechterew » est peu utilisée en France mais répandue partout ailleurs et particulièrement en Allemagne. Jusqu'au milieu du XXème siècle, la plupart des rhumatismes inflammatoires étaient regroupés au sein des arthrites rhumatoïdes. Ainsi, le concept des SPA est né en 1974 à la suite des travaux de Moll *et Al.* Il désigne une famille de maladies partageant des caractéristiques cliniques distinctes de la polyarthrite rhumatoïde (6). Ces travaux furent rapidement validés par la découverte de la forte association génétique de ces différentes entités cliniques avec la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I HLAB27 (7).

Les SPA réunissent cinq entités précédemment considérées comme distinctes : SA, rhumatisme psoriasique, rhumatisme des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, arthrite réactionnelle, spondylarthrite à début juvénile et spondylarthrite indifférenciée. Aujourd'hui, les terminologies de « spondylarthrite », de « groupe des spondylarthrites » ou de «spondyloarthrite », sont couramment employées pour désigner ces pathologies.

III. Spondylarthropathie

Les spondyloarthrites ou spondylarthropathies ou spondylarthrites correspondent aux rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent un ensemble de caractéristiques sur le plan clinique, immunogénétique et radiologique. Le premier terme est préférentiellement employé depuis les recommandations de la conférence de consensus internationale de 2002. Il se substitue au terme « spondylarthropathies » pour être plus en accord avec l'appellation anglo-saxonne de « spondylarthrititis » ou « spondyloarthrititis », mettant en exergue le caractère inflammatoire de ces pathologies (terminaison en -ite). En outre, Il fait référence aux critères de classification que nous verrons par la suite.

Le concept de SA a évolué tout au long de la deuxième partie du XXème siècle. Jusqu'alors, la plupart des rhumatismes inflammatoires chroniques étaient rattachés aux arthrites rhumatoïdes, la découverte du facteur rhumatoïde ayant permis d'amorcer une distinction entre les différentes pathologies.

En 1974, les anglais Moll, Haslock, Macrae et Wright sont les premiers à proposer le regroupement de différentes pathologies sous un même terme : on parle alors de « séronégative spondarthritides ». Cet ensemble se base sur une étude épidémiologique montrant des similitudes phénotypiques et génétiques entre les différents rhumatismes. La découverte du lien entre l'antigène HLA-B27 et les rhumatismes inflammatoires permit d'en restreindre le nombre en excluant la maladie de Behcet et la maladie de Whipple.

De nos jours, on définit les SA comme un ensemble de pathologies où il peut être observé :

- Arthrite périphérique,
- Syndrome axial touchant le rachis et les articulations sacro-iliaques,
- Atteinte des enthèses,
- Syndrome extra-articulaire (uvéïte, psoriasis, syndrome inflammatoire de l'intestin),
- Association à l'antigène humain HLA-B27, variable selon la population étudiée,
- Réponse au traitement par anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS).

La spondylarthrite ankylosante est donc considérée comme le chef de file d'un ensemble incluant :

- Spondylarthrite ankylosante,
- Rhumatisme psoriasique,
- Arthrites réactionnelles (syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, syndrome oculo-uréthro-synovial) : conjonctivite, infection génitale ou digestive préalable,
- Spondyloarthrites indifférenciées,
- Rhumatismes associés aux maladies inflammatoires de l'intestin : Maladie de Crohn et Rectocolite ulcéro-hémorragique,

- SAPHO (la Synovite, l'Acné, la Pustulose palmo-plantaire, l'Hyperostose et l'Ostéite) : ensemble de plusieurs affections chroniques pouvant atteindre à la fois la peau, les os et les articulations.

L'agrégation de ces différentes entités sous une même dénomination est validée par « European League against Rheumatism » (EULAR) qui recommande, dans un premier temps, l'emploi du terme « spondylarthropathies » puis celui de « spondyloarthrites » en 1995. L'emploi de cette dernière dénomination est recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) depuis 2008 (8-10).

Les spondylarthropathies (SP) regroupent la spondylarthrite ankylosante (SA) ou pelvispondylite rhumatismale (PSR), le syndrome de Reiter et les arthrites réactionnelles (AR), le rhumatisme psoriasique (RP) et les manifestations articulaires des entérocopathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite ulcérohémorragique). Certaines formes moins caractérisées sont appelées SP indifférenciées (Figure 1). Ces affections constituent un groupe homogène de rhumatismes inflammatoires caractérisés par des enthésopathies axiales (pelvirachidiennes) et périphériques parfois associées à des arthrites périphériques et des signes extra-articulaires. Ces SP ont également un terrain génétique commun comme l'atteste l'existence de cas familiaux et la forte liaison avec l'antigène d'histocompatibilité de classe I, human leukocyte antigen (HLA) B27.

L'intérêt du concept de SP est double :

- Facilite le diagnostic des rhumatismes inflammatoires grâce à l'utilisation de critères diagnostiques internationaux validés

- Regroupe des affections dont la pathogénie est souvent caractérisée par l'interaction entre un terrain immunogénétique prédisposant et différents micro-organismes arthritogènes.

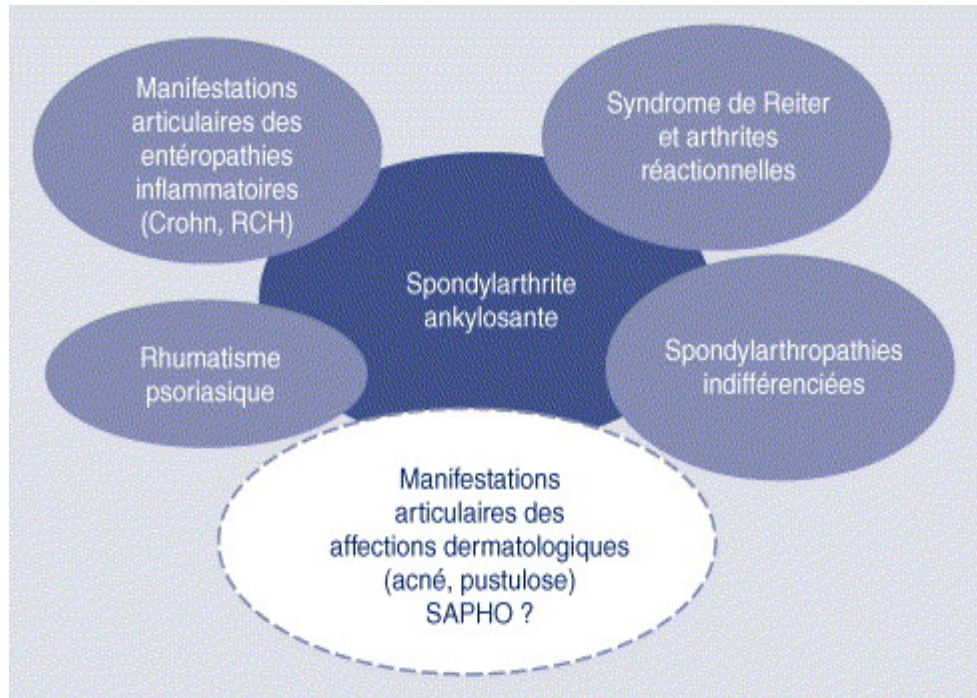


Figure 1 : Spondylarthropathies (11)

Les spondyloarthrites constituent un groupe de maladies rhumatismales chroniques dont le point commun est l'atteinte du rachis et des articulations sacro-iliaques (ASI), provoquant douleurs, enraidissement et ankylose.

Ces affections ont pour point commun l'absence de facteur rhumatoïde sérique et une fréquente association avec HLA-B27. Alors que la polyarthrite rhumatoïde affecte la synoviale, les spondyloarthrites se caractérisent par l'atteinte sélective des anhrèses, zones de jonction entre os et tendon, ligament ou capsule articulaire (12).

IV. Epidémiologie

1. Prévalence

La prévalence de la SA est variable suivant les populations étudiées (13) . Une partie de cette variabilité est expliquée par la variabilité elle-même de la prévalence de l'allèle HLA-B27 dans les différentes populations ; en effet, on sait que la SA est d'autant plus fréquente dans une population que ce gène est présent dans la population générale concernée (13).

1.1. Monde

La prévalence de la SPA est de 2,5% et celle du HLA-B27 de 25 à 40% chez les Eskimos d'Alaska (14). Inversement, chez les Japonais il existe une très faible prévalence (0,007%) de SA, ce qui pourrait être attendu puisque seulement 0,5% de la population japonaise est porteuse de l'allèle HLA-B27 (15). De même, la SA est extrêmement rare en Afrique subsaharienne, ce qui peut aussi s'expliquer du fait d'une prévalence du HLA-B27, inférieure à 1% dans cette partie du monde (Congo, Afrique du Sud et Nigeria) (16).

Cependant, en Afrique de l'Ouest où HLA-B27 est présent chez 2 à 9% des individus de la population, la pathologie est presque absente. Des facteurs autres que la faible fréquence de HLA-B27 doivent donc permettre d'expliquer la faible prévalence de SA ou de SpA dans certaines régions du monde, comme certaines zones d'Afrique sub-saharienne.

1.2. Europe

Il est difficile d'évaluer de façon précise la prévalence de la SPA en Europe. En effet, son estimation varie entre 0,2% et 1,9% (17) . Par exemple, la

prévalence de la SPA en Ecosse est de 0,21% (18), alors que dans la population berlinoise elle est estimée à 1,9% (19).

Ces variations pourraient notamment être dues à l'utilisation de critères de classification et de méthodologies différentes selon les études. L'amplitude de fréquence de l'allèle HLA-B27 entre les différentes populations pourrait également expliquer une telle variabilité.

En effet, une étude allemande montre que chez les individus porteurs de l'allèle HLA-B27, la prévalence de la SPA atteint 13,5%. La fréquence de HLA-B27 et la prévalence de la maladie semblent étroitement corrélées à travers le monde (20).

1.3. Afrique sub-saharienne

Les spondyloarthrites sont rares en Afrique sub-saharienne car la prévalence de HLA-B27 y est faible voire nulle. Toutefois, en raison du brassage ethnique, la maladie existe et sa prévalence peut varier sensiblement d'un pays à l'autre.

Plusieurs études réalisées sur l'ensemble du continent démontrent l'existence de la pathologie, ainsi que l'absence de caractères cliniques spécifiques par rapport aux caucasiens.

La rareté de la pathologie s'explique par la faible prévalence de l'allèle HLA-B27 mais aussi par d'éventuelles variations de susceptibilité aux spondyloarthrites en fonction du sous-type d'HLA-B27.

On retrouve en majorité le sous-type HLA-B27*03 dans la population noire; ce dernier est moins lié aux spondylarthrites ankylosantes que les autres sous-types(21).

Tableau I : Prévalence de HLA B27 dans les populations noires d'Afrique sub-sahariennes
(21)

Ethnies/ Pays	Prévalence (%)
Nigeria	0
Afrique du sud (ethnie : xhosas)	0,15
Mali	9,7
Zimbabwe	0
Gambie	2,6
Sénégal	1,9
Zaire (ethnie : bantous)	0,34
États-Unis (ethnie : noirs américains)	2 à 4

1.4. Maroc

La prévalence de l'antigène HLA-B27 varie d'une population à l'autre, une prévalence de 6 % de HLA B27 chez notre population générale. Elle rejoint celle retrouvée chez les populations caucasienne (5à7%), française (7,5 %) et tunisienne (6%) et turque (6,8%).

Mais un peu fréquente que chez les populations grecques et celles du moyen orient (4,5 % et 4 % respectivement) (22-24).

La prédisposition génétique de la SPA liée au gène HLAB27 semble se confirmer au Maroc puisque ce gène est noté chez 6% de la population générale contre 63 % des patients atteints de SPA (25) .

2. Sex-ratio

La sex-ratio dépend du type de SPA (Tableau II). Depuis quelques années, les formes féminines, qui étaient jusqu'ici vraisemblablement confondues avec d'autres rhumatismes inflammatoires, sont de plus en plus fréquentes. Dans la

SPA, la sex-ratio qui était de 10 hommes et 1 femme il y a une dizaine d'années, est actuellement évalué à 2-3/1.

Ces formes féminines ressemblent beaucoup aux formes masculines, même si les arthrites périphériques semblent un peu plus fréquentes (26-28) .

Tableau II : Prévalence, association avec antigènes des leucocytes humains (HLA) B27 et sex-ratio des différentes spondylarthropathies(11)

Spondylarthropathies	Prévalence (population caucasöide) (%)	Association avec HLA B27 (%)	Risque relatif	Sex-ratio
Spondylarthrite ankylosante	0.2 à 0.5	90 à 95	90	2-3 H/1F
Arthrite réactionnelle	0.1	60 à 80	35	2-6 H/1F pour forme génito-urinaire 1H/1F pour forme digestive
Rhumatisme psoriasique	0.1	40 à 70	10	1H/1F
Arthrite associée à une maladie inflammation intestinale	0.01	30 à 60	10	1H/1F

Dans la population caucasöide, la prévalence de HLA B27 est de 7 à 10 %. Le risque relatif évalue la probabilité d'apparition d'une spondylarthropathie dans une population caucasöide quand le sujet porte un allèle HLA B27. **H** : homme ; **F** : femme

La sex-ratio retrouvée dans des études récentes varie de deux à trois hommes pour une femme atteints. Il faut néanmoins noter que lorsque l'on considère l'entité spondylarthropathie globalement, la prévalence semble équivalente dans les deux sexes (12), certaines études étant même en faveur d'une plus grande prévalence chez les femmes (14).

3. Âge de début

La SA peut survenir à tout âge, mais son terrain de prédilection est l'adulte jeune, la moyenne d'âge de début retrouvée par la plupart des études se situant aux alentours de 26-27 ans.

Les SPA débutent souvent à la fin de la croissance entre 16 et 30 ans. Récemment, le dénombrement des arthrites chroniques juvéniles a montré qu'il existe aussi chez l'enfant d'authentiques SPA.

Ces formes à début juvénile sont plus fréquentes dans certaines régions : 10 à 15 % des SP débutent avant l'âge de 15 ans en Europe alors que ce pourcentage est de 30 % dans les pays du Maghreb. Plus rarement, certaines formes débutent tardivement (après 50 ans) (26).

V. Clinique

Les SPA se caractérisent sur le plan anatomo-clinique par une atteinte inflammatoire du squelette axial ou périphérique, diversement associée à des manifestations extra-articulaires comme le psoriasis, les maladies inflammatoires intestinales et les uvéites antérieures aiguës.

1. Manifestations axiales

La caractéristique principale des SPA est l'atteinte du squelette axial, correspondant à toutes les manifestations cliniques touchant l'axe du corps. En pratique, il s'agit de douleurs dues à l'inflammation des articulations sacro-iliaques, du rachis et de la paroi thoracique. Elle est responsable de douleurs d'horaire inflammatoire, d'une raideur, et peut conduire à une ankylose progressive. Une description plus précise des trois principales atteintes du squelette axial est donnée ci-dessous (29).

1.1. Atteinte des articulations sacro-iliaques

Chaque articulation sacro-iliaque réunit le sacrum à l'os iliaque (Figure 2). L'inflammation de cette articulation, appelée également sacroiliite, est une caractéristique clinique et radiologique de la SA, qui est le prototype des SPA. Cette inflammation est responsable de douleurs, siégeant le plus souvent en pleine fesse, prédominant dans la deuxième partie de la nuit. Ainsi le patient éprouve au réveil une sensation de raideur lombaire prolongée au-delà de 30 minutes. L'enraidissement se manifeste également dans la journée à la suite d'une période d'immobilité.

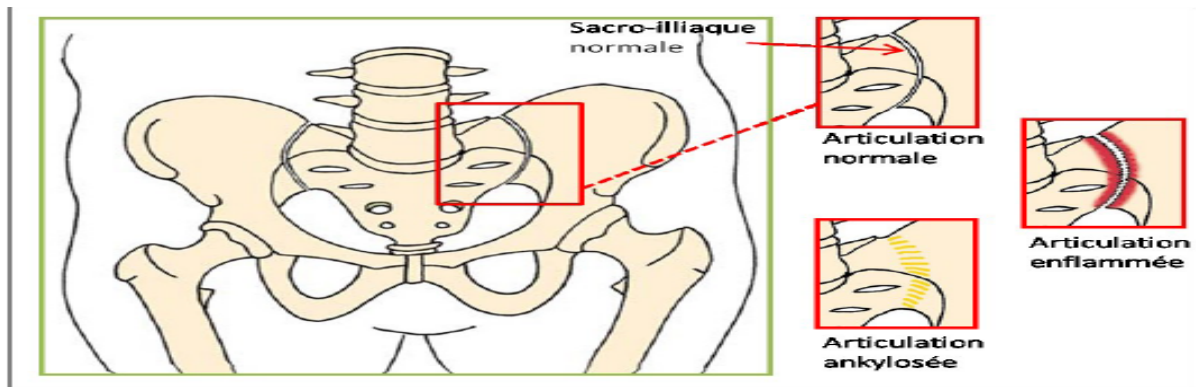


Figure 2 : Schéma d'une articulation sacro-iliaque normale, enflammée et ankylosée (29).

1.2. Atteinte du rachis

Le rachis (ou colonne vertébrale) est constitué des vertèbres, de ligaments et d'articulations joignant ces vertèbres entre elles. Au cours des SpA, l'inflammation du rachis touche l'insertion osseuse des ligaments reliant les vertèbres, ainsi que les articulations situées entre les arcs postérieurs de celles-ci. L'atteinte rachidienne se traduit par des douleurs particulièrement exacerbées en fin de nuit ou au réveil, et par une raideur du dos qui persiste longtemps lors de la mise en mouvement, provoquant un déverrouillage matinal qui peut durer plusieurs heures. Elle est ainsi responsable d'impotence ou de gêne fonctionnelle et de diminution de la mobilité du rachis. Cette douleur se différencie aisément de la douleur due à d'autres affections du rachis de nature "mécanique", telles que l'hernie discale, ou l'arthrose. En effet, dans ces derniers cas, la douleur est surtout nette après des exercices physiques et disparaît au repos. Le risque principal de ces atteintes, comme dans les cas des articulations sacro-iliaques, est l'évolution vers une ankylose osseuse du rachis (29) (Figure 3).

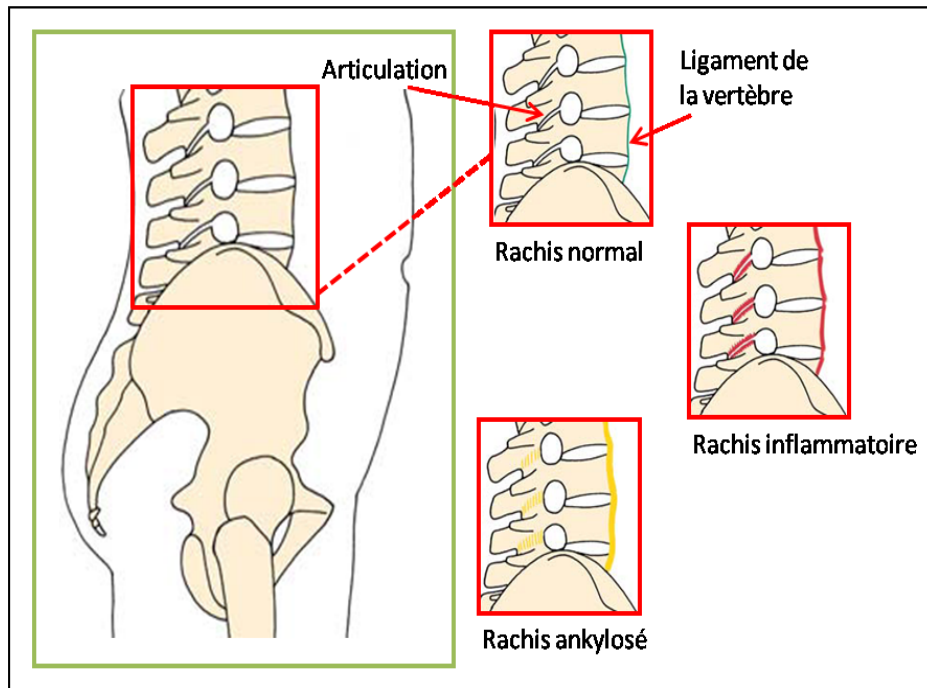


Figure 3 : Schéma du rachis normal, inflammatoire et ankylosé (29).

L'ankylose est due à l'ossification des ligaments et des articulations intervertébrales. Elle est responsable d'une perte définitive de la souplesse rachidienne (raideur); raideur pouvant se faire dans une position normale ou anormale (Figure 4).

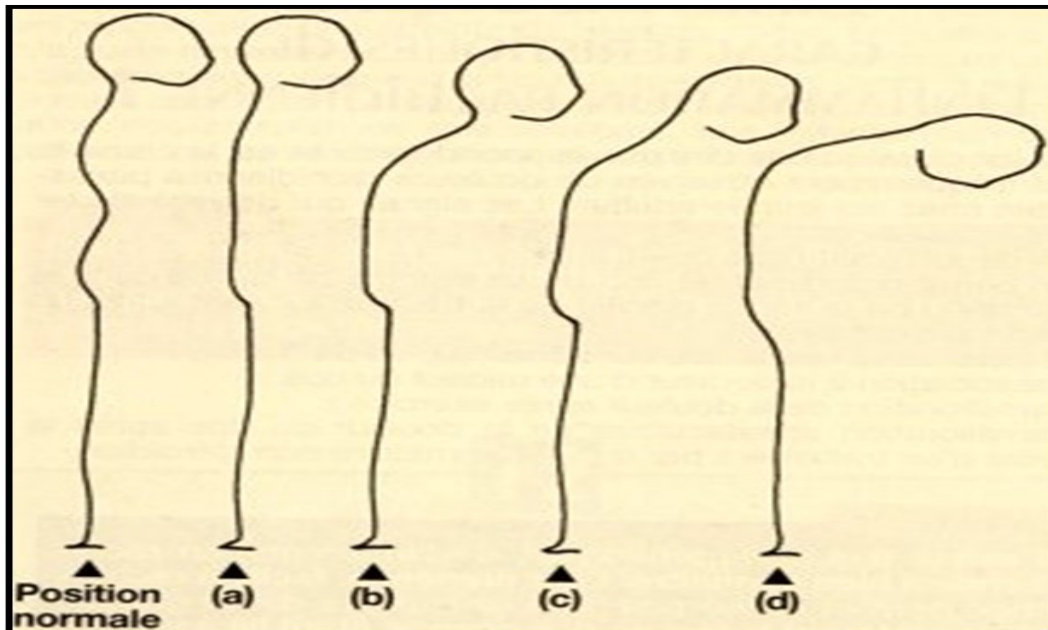


Figure 4: Signes de l'ankylose rachidienne (29).

Les attitudes anormales les plus souvent observées sont: **(a)** d'abord la perte de la cambrure des reins (le terme médical est "perte de la lordose lombaire"); **(b)** peut s'ensuivre une position penchée en avant, due à une bosse du dos (le terme médical est "cyphose dorsale"); **(c)** peut s'ensuivre une ankylose du cou qui va alors empêcher le malade de relever la tête; **(d)** ici, le gêne peut être très importante, notamment si l'attitude vicieuse est telle que le patient n'arrive plus à relever la tête pour regarder face à lui.

1.3. Atteinte thoracique

La cage thoracique contient notamment le cœur, les poumons et la trachée. Elle est constituée de la colonne vertébrale en arrière, du sternum en avant et des côtes réunissant ces deux éléments latéralement. La paroi thoracique comprend de très nombreuses articulations, qui peuvent être touchées par l'inflammation au cours des SPA (Figure 5).

L'atteinte de la paroi thoracique peut être responsable de douleurs très localisées, aggravées par les efforts de toux et d'éternuement mais qui peuvent parfois être confondues avec des douleurs de poitrine que l'on rencontre au cours des maladies cardiaques comme l'infarctus.

En cas d'ankylose des articulations de la cage thoracique, les capacités respiratoires peuvent être diminuées. À terme, dans des cas exceptionnels, peut survenir une insuffisance respiratoire. En pratique, on évalue cette ankylose en mesurant la différence de périmètre du thorax (grâce à un simple mètre de couturière) en expiration (après avoir vidé ses poumons) et en inspiration (après avoir gonflé ses poumons) (29) .

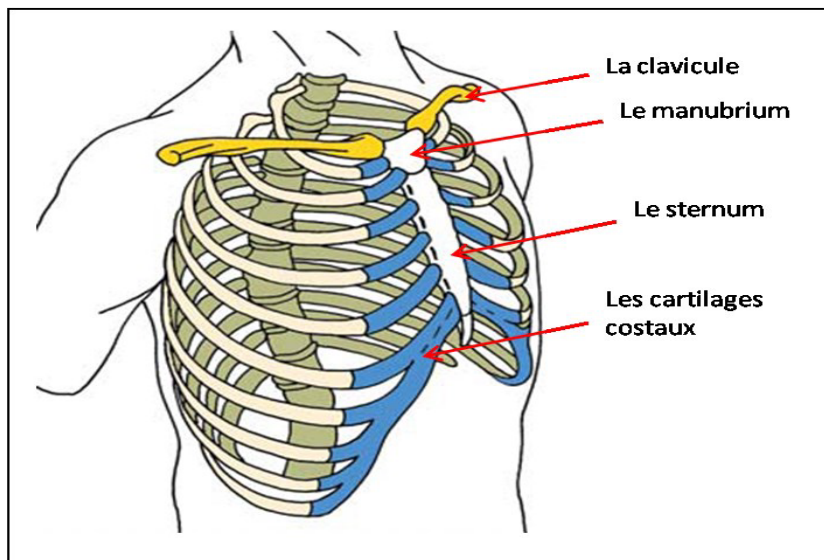


Figure 5 : Représentation des articulations touchées par les atteintes thoraciques (29).

2. Manifestations périphériques

L'atteinte des articulations périphériques, tels que les arthrites ou les dactylites, rapproche la SPA des autres rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde. Cependant la SPA possède une individualité anatomique propre puisque la zone cible de l'inflammation est l'enthèse, zone d'insertion des tendons et des ligaments dans l'os.

2.1. Arthrites

Les atteintes arthritiques se manifestent par l'inflammation du tissu qui entoure la cavité articulaire, la membrane synoviale. Ce qui induit un épaissement de celle-ci, pouvant aller jusqu'à éroder l'os sous-jacent, et entraînant la formation de nodules inflammatoires que l'on appelle des pannus synoviaux (Figure 6). Ces atteintes peuvent se manifester par tous les symptômes de la réaction inflammatoire qui combine rougeur, raideur, douleur et gonflement de l'articulation, en rapport avec l'accumulation dans l'articulation de liquide synovial anormalement sécrété par la membrane synoviale inflammée (épanchement de synovie).

Elles ne touchent le plus souvent que quelques articulations à la fois (oligo arthrites) et se caractérisent par leur distribution asymétrique affectant préférentiellement les grosses articulations (hanches, épaules, genoux et chevilles) (29).

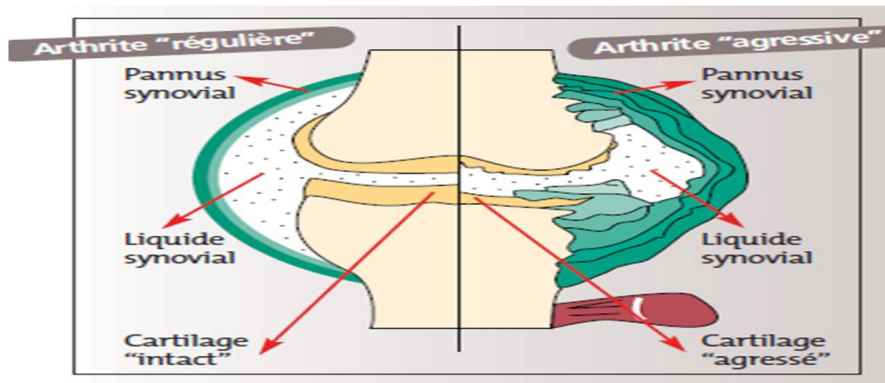


Figure 6 : Schéma d'une articulation normale et arthritique (29).

2.2. Dactylites

Lorsque les arthrites touchent toutes les articulations d'un même doigt ou orteil et qu'elles s'accompagnent d'une inflammation des gaines tendineuses entourant l'articulation (téno-synovite), le doigt ou l'orteil apparaît alors gonflé dans son ensemble et prend l'aspect d'une saucisse. Cet aspect de doigt ou orteil "en saucisse" correspond à une dactylite qui est une manifestation caractéristique et relativement spécifique des affections du groupe des SPA.

2.3. Enthésites

C'est un tissu dynamique capable de s'adapter aux forces de compression et de distraction qui s'y exercent. L'inflammation de l'enthèse est une caractéristique clinique de la SPA. Toutes les enthèses périphériques fibro-cartilagineuses sont susceptibles d'être atteintes au cours de cette affection, mais les enthésites s'y observent surtout aux membres inférieurs. L'atteinte la plus fréquente au cours de la SPA est la talalgie (douleur du talon), qui a la particularité de s'améliorer à la marche et d'être fréquemment bilatérale (Figure 7). Ces atteintes sont constatées tout au long de l'évolution de la maladie, mais

de diagnostic délicat, car pouvant induire des douleurs aiguës un jour et être asymptomatique le lendemain. Elles débutent par des lésions inflammatoires aiguës au site d'attachement à l'os. Elles évoluent ensuite vers une cicatrisation fibreuse puis vers une ossification pouvant s'étendre vers le ligament ou le tendon.

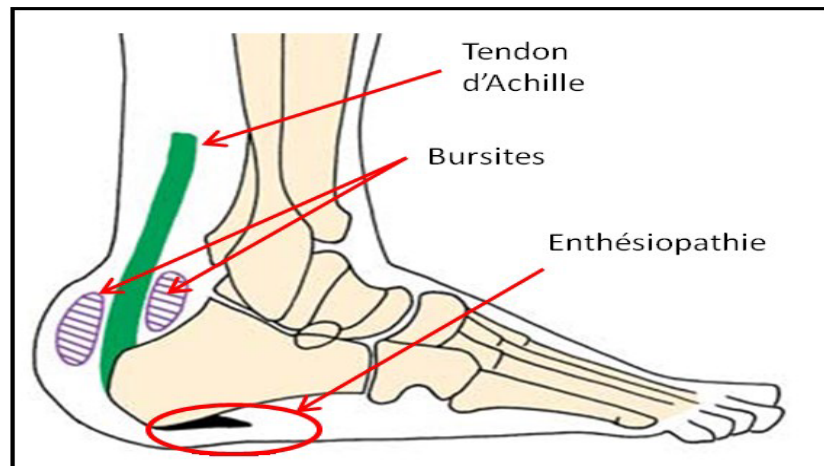


Figure 7: Schéma d'une enthèse calcanéenne.(29)

Les bourses séreuses empêchent le frottement du tendon d'Achille sur l'os. Elles peuvent être le siège d'une inflammation, on parle alors de « bursite ». La douleur du dessous du talon est appelée une enthésiopathie.

3. Manifestation extra-articulaires

3.1. Manifestations cutanées

Un psoriasis peut être observé chez 10 à 25% des patients atteints de SPA. L'atteinte cutanée apparaît dans 70% des cas 10 à 12 ans avant l'apparition des manifestations articulaires. Etant une maladie inflammatoire chronique de la peau, les lésions de psoriasis sont érythémato-squameuses, arrondies ou

ovales, bien délimitées, et recouvertes de squames blanchâtres. Un érythème sous-jacent est présent. L'atteinte est très fréquente au niveau des zones où la peau est épaisse telles que les coudes, les genoux, mais aussi le cuir chevelu et le bas du dos.

La pustulose palmo-plantaire est une affection bénigne de la peau, socialement invalidante et apparaissant dans le syndrome SAPHO, mais aussi parfois au cours d'une SPA (30, 31).

3.2. Manifestations ophtalmologiques

L'uvéite est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente au cours d'une SPA. Elle est constatée dans 20 à 30 % des cas au cours de l'évolution de la pathologie. Elle se caractérise par une inflammation de la couche intermédiaire du globe oculaire comprenant la choroïde, le corps ciliaires et l'iris. Dans la spondylarthrite ankylosante, on parle d'uvéite antérieure aiguë. Elle peut être responsable d'une grave perte de la vision voire de cécité. La présence de l'antigène HLA-B27 constitue un facteur de risque de survenue d'une uvéite antérieure aiguë. Cette complication présente le tableau clinique suivant :

- Rougeur de l'oeil avec un cercle périkératique et des douleurs intenses,
- Atteinte unilatérale,
- Larmoiement,
- Photophobie,
- Baisse de l'acuité visuelle pouvant être modérée à sévère.

Les uvéites guérissent rapidement (un ou deux mois) et sans séquelles sous traitement. Toutefois, des complications peuvent s'installer et les récurrences peuvent être bilatérales. Cela reste toutefois exceptionnel.

Certaines complications peuvent apparaître à la suite d'une uvéite. L'iris peut s'accrocher au cristallin (synéchies irido-cristalliniennes) et gêner la dilatation de la pupille ainsi que le passage de l'humeur aqueuse. Les conséquences sont l'hypertonie du globe oculaire et l'apparition d'un glaucome secondaire.

Une cataracte peut s'installer suite aux poussées inflammatoires successives. L'œdème maculaire cystoïde est la première cause de baisse définitive de l'acuité visuelle dans le contexte d'une spondylarthrite ankylosante (30, 31).

3.3. Manifestations intestinales

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) peut être observée dans 2 à 18 % des cas.

Des études endoscopiques ont montré la présence de lésions intestinales asymptomatiques chez 30 à 50 % des cas de SPA.

La prévalence est plus élevée en cas d'arthrite périphérique et lorsque le HLA-B27 est absent. Toutefois, la prévalence des MICI chez un patient atteint de SPA reste très variable selon le mode de dépistage utilisé. Les patients ayant des lésions inflammatoires intestinales évoluent plus fréquemment vers la SPA (25%) que les patients sans lésions inflammatoires (5%). En outre, l'évolution de la SPA serait moins sévère en cas d'association avec une MICI (30, 31).

3.4. Manifestations osseuses

La SPA est un rhumatisme inflammatoire chronique caractérisé par le syndrome pelvi-rachidien, ainsi que par l'évolution tardive ou progressive vers l'ankylose du rachis, en rapport avec le phénomène d'ossification sous-ligamentaire. L'enthèse se calcifie jusqu'à s'ossifier. Progressivement, le rachis perd de la flexibilité et de sa mobilité : on observe la fusion des os notamment de l'articulation sacro-iliaque et des disques intervertébraux.

Les complications sont multiples : fractures vertébrales avec risque de compression médullaire, déformations rachidiennes mais aussi subluxations ou sténoses canalaires (on parle de syndrome de la queue de cheval quand il y a compression des racines des trois dernières lombaires et des nerfs sacrés / coccygiens).

Le risque de survenue d'une fracture du rachis cervical augmente à mesure qu'évolue la sévérité de la pathologie. On estime l'incidence à 1,3% par an. Le risque d'avoir une fracture du rachis cervical est 3,5 fois plus élevée chez ces patients que dans la population générale.

Sous l'effet de l'inflammation et de la rigidité rachidienne, une ostéoporose est souvent observée au cours d'une SPA. La physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée mais on peut suspecter l'impact de l'immobilisation entraînée par les douleurs, la diminution de l'absorption intestinale du calcium et de la vitamine D, le statut hormonal, les traitements par AINS ou stéroïdes, et l'hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires. L'ostéoporose est plus importante chez les patients ayant une forme sévère, active et non contrôlée par le traitement anti-inflammatoire(30-34) .

3.5. Manifestations cardiaques

Au cours d'une SPA, les lésions cardiaques sont représentées par les troubles de la conduction (pouvant nécessiter la pose d'un pacemaker), les valvulopathies, les atteintes aortiques et les cardiomyopathies. Il a été montré que les patients atteints de SPA présentaient une surmortalité cardiovasculaire : le taux de mortalité globale étant 1,6 à 1,9 fois plus élevé que dans la population générale (30).

3.6. Manifestations pulmonaires

La SPA se complique d'altération de la capacité respiratoire liée à l'ankylose progressive des articulations costo-vertébrales. L'incidence de ces troubles respiratoires varie, selon les études, de 0 à 30%.

Des lésions pleuropulmonaires, longtemps restées indétectables à la radiographie, sont également à signaler. Grâce à l'avènement de la tomodensitométrie de haute résolution, on détecte une fibrose pulmonaire apicale dans 6,9% des cas, un emphysème dans 18,1% des cas, une bronchectasie chez 10,8 % des cas, et d'autres lésions dans 33 % des cas (épaississement pleural, bandes parenchymateuses et sous-pleurales, micronodules) (30).

3.7. Manifestations rénales

L'atteinte rénale serait présente dans 10 à 35 % des cas, selon les études. Elle peut prendre différentes formes : amylose, néphropathie à IgA, lithiases, mais aussi glomérulonéphrites extramembraneuses ou mésangiales à dépôts de C3/d'IgM, ou membranoprolifératives, voire segmentaires et focales.

L'amylose survient plus de cinq ans après le début d'un SPA. Elle est associée aux formes graves avec atteintes périphériques sévères et se manifeste par une protéinurie isolée, un syndrome néphrotique ou une hématurie. L'évolution vers l'insuffisance rénale est progressive et lente.

La néphropathie à IgA est souvent découverte fortuitement lors de recherche d'une hématurie ou d'un syndrome néphrotique. La lithiase rénale semble être plus fréquente chez les sujets atteints de SPA que dans la population générale. En effet, l'immobilisation favorise la survenue d'une hypercalciurie et des infections urinaires (30, 32).

VI. Physiopathologie :

1. Etiologies

1.1. Gènes

La liaison avec l'antigène HLA-B27 est connue depuis plus de trente ans. Sur le plan épidémiologique, la prévalence et l'incidence de la SA dans le monde suit la prévalence de HLA-B27 dans ces populations. Ainsi, la prévalence du B27 dans une population de patients atteints de SA est de l'ordre d'au moins 90 %, alors qu'elle n'est que de 7 % à 8 % dans la population caucasienne générale(35). Sur le plan biologique, la structure de HLA-B27 est connue, correspondant à une famille d'au moins 31 allèles (HLA-B27*01 à HLA-B27*28) (36). Le sous-type le plus répandu est HLA-B27*05, correspondant au sous-type ancestral dont dérivent les autres variantes. Tous les sous-types sont associés à la SA, sauf B27*06 et B27*09. La structure tridimensionnelle correspond à deux hélices α délimitant une zone de fixation du peptide, dont le fond est représenté par un feuillet β . Certains acides aminés de cette « poche » jouent un rôle clé dans la fixation et la sélection du peptide antigénique de neuf acides aminés, présenté aux cellules T CD_8^+ , mais aussi dans la formation de dimères de chaînes lourdes et dans le mauvais repliement de la chaîne lourde B27 avec la β_2 -microglobuline et le peptide (misfolding) (36, 37). Des modèles animaux sont venus renforcer les hypothèses d'un rôle physiopathogénique direct de la molécule HLA-B27.

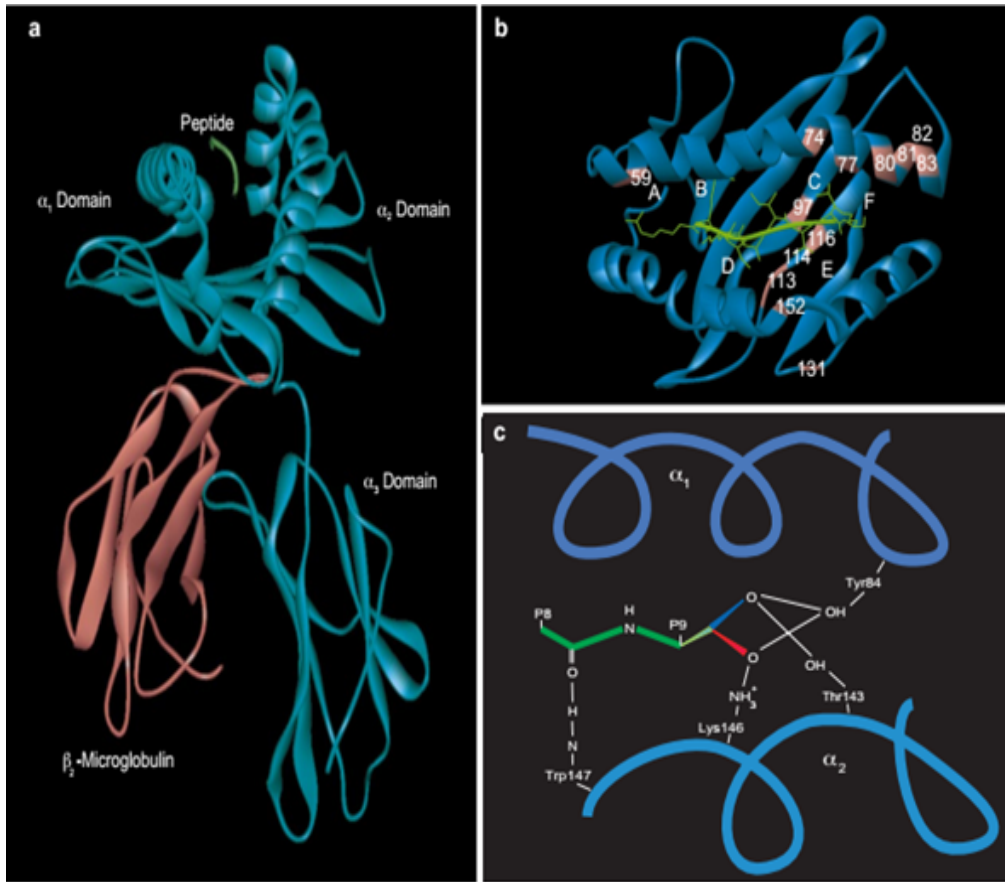


Figure 8 :Structure tridimensionnelle de HLA-B27 (38).

(a) antigène leucocytaire humain Les molécules HLA de classe I sont des hétérodimères comprenant une glycoprotéine membranaire à chaîne lourde de ~44 kDa liée de manière non covalente à une chaîne légère de 12 kDa, appelée β_2 -microglobuline (β_2 -m). La chaîne lourde a trois régions structurales bien différenciées: une queue intracytoplasmique hautement hydrophile de ~30 acides aminés; une région transmembranaire hydrophobe de ~25 acides aminés; et une région extracellulaire qui contient la rainure où les peptides se lient. La rainure de liaison peptidique n'est pas un espace homogène. Il existe de plus petites sous-rainures connues sous le nom de poches (six au total, A à F) qui acceptent les chaînes d'acides aminés du peptide situé dans la rainure. Un haut degré d'homologie est trouvé parmi toutes les molécules HLA de classe I dans les régions de charpente, mais les acides aminés adjacents au site de liaison de peptide sont fortement polymorphes, ainsi la taille et l'hydrophobicité de ces poches varie selon les différentes molécules HLA de classe I; ils lieront donc différents peptides (b) la structure tridimensionnelle des domaines α_1 et α_2 de HLA-B * 2705. Les nombres identifient les résidus polymorphes parmi les sous-types B27. Un peptide (vert) interagit intimement avec la rainure par des liaisons hydrogène. Chacune des six poches (A-F) peut lier la chaîne latérale d'un acide aminé individuel. (c) Une représentation schématique de la poche F de HLA-B27. Les résidus de HLA-B27 qui interagissent avec la position 9 (P9) du peptide de liaison sont montrés

En effet, certaines souches de rats transgéniques pour HLA-B27 et la b2-microglobuline développent une affection comprenant essentiellement des manifestations entérologiques, cutanées et articulaires, semblables à celles des spondylarthropathies humaines, ce qui n'est pas retrouvé avec d'autres transgènes(39, 40).

Cependant, en génétique clinique, les études de jumeaux indiquent que des gènes en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité peuvent contribuer à la susceptibilité à la maladie (41) , correspondant à la moitié de la prédisposition génétique. Les études familiales suggèrent que les sous-types de spondylarthropathies correspondent à des variants phénotypiques de la même maladie, avec deux sous-types principaux : Une forme à prédominance axiale et une forme à atteinte périphérique et manifestations extra-articulaires.

1.2. Micro-organisme

Le rôle des micro-organismes a été souligné dans la physiopathogénie des spondylarthropathies. Ainsi, les arthrites réactionnelles sont déclenchées par une infection bactérienne muqueuse, essentiellement urogénitale ou digestive. Or, un certain nombre de ces arthrites réactionnelles évoluent vers une SA vraie ou vers une autre forme chronique de spondylarthropathie. Il est donc possible qu'une stimulation bactérienne, survenant à distance de l'appareil locomoteur, intervienne à bas bruit dans la physiopathogénie de toute spondylarthropathie.

Les expériences menées dans le modèle animal du rat transgénique HLA-B27 viennent renforcer ces hypothèses vis-à-vis des bactéries. Ainsi, il a été montré que les rats transgéniques élevés en atmosphère stérile ne développent pas la maladie alors qu'ils débutent l'affection lorsqu'ils sont remis en milieu usuel.

1.3. Rôle de l'intestin

Le rôle possible de la muqueuse intestinale dans cette physiopathogénie a été souligné. Ainsi, plusieurs équipes ont mis en évidence une inflammation de la muqueuse intestinale de patients atteints de spondylarthropathie et ce en dehors de tout symptôme digestif (42).

Il semble donc exister à bas bruit une entérocolite histologique chez une majorité de patients atteints de spondylarthropathies. Venant corroborer ces données, le modèle animal du rat transgénique B27 met en évidence la précession des symptômes articulaires par les symptômes digestifs (diarrhée).

2. Théorie.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour concilier les différents intervenants cellulaires et/ou moléculaires participant aux lésions inflammatoires de la SA : Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le rôle du HLAB27 dans le déterminisme de la SPA. On distingue les théories dites spécifiques de l'antigène (où l'on fait intervenir un rôle de la reconnaissance par HLA B27 de peptides spécifiques dans le rôle pathogène du HLA B27) et les théories non spécifiques d'antigène (où l'on attribue au HLA-B27 des propriétés structurales particulières à l'origine du rôle pathogène).

Les théories spécifiques de l'antigène n'ont jamais réellement fait leurs preuves et ont été progressivement délaissées à la faveur des hypothèses non spécifiques de l'antigène basées sur la démonstration d'une conformation anormale du B27 capable de former des dimères de chaînes lourdes et potentiellement à l'origine du rôle pathogène de cet antigène tissulaire

2.1. Théorie spécifique d'antigène

2.1.1. Théorie du peptide arthritogénique

Selon cette théorie (43), les molécules de classe I issues des variantes alléliques HLA-B27 associés à la SPA lieraient spécifiquement des peptides à tropisme articulaire, et reconnus par des lymphocytes T auto réactifs. Des peptides exogènes bactériens, ayant une homologie en séquence avec ces peptides arthritogéniques, pourraient avoir initialement activé ces clones auto réactifs.

2.1.2. Théorie du mimétisme moléculaire

Selon cette théorie, des anticorps dirigés contre des motifs peptidiques bactériens pourraient avoir une réaction croisée avec l'antigène tissulaire HLA-B27 (Figure 9) (44).

L'observation ayant servi de trame à l'élaboration de cette hypothèse était la forte association des arthrites réactionnelles à l'antigène tissulaire HLA-B27, d'une part, et la comparaison avec d'autres pathologies comme le rhumatisme articulaire où des anticorps reconnaissent de façon croisée des composants bactériens et des composants des organes cibles (Figure10) ,

De la même façon, les bactéries en cause dans le déclenchement des arthrites pourraient ainsi réagir de façon croisée avec l'antigène tissulaire HLA-B27.

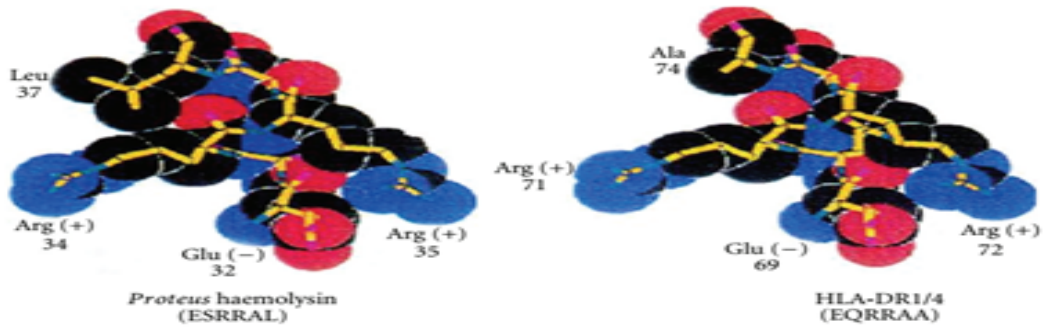


Figure 10 : Similitude moléculaire entre l'antigène d'histocompatibilité HLA-DR1 / 4 et *Proteus hémolysine*, empêchant la réaction immunitaire contre cet antigène bactérien (45).

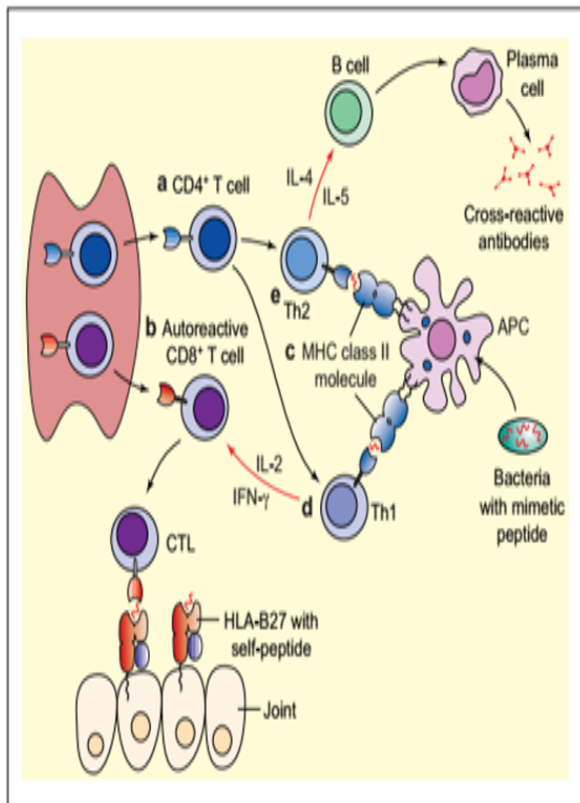


Figure 11 : Mimétisme moléculaire (38) .

Selon ce modèle, des peptides bactériens avec des structures séquentielles ou tridimensionnelles homologues aux auto-protéines peuvent déclencher une réponse auto-immune. Réactive (a) Les lymphocytes T CD_4^+ ou (b) CD_8^+ non délétés au cours de la deletion thymique sont activés par le peptide bactérien conjointement avec (c) les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les cellules T CD_4^+ peuvent être des cellules T auxiliaires 1 (Th1), qui favorisent les réponses immunitaires cellulaires [lymphocyte s T CD_8^+ et lymphocytes T cytotoxiques (CTL)] et produisent les cytokines interféron γ (IFN- γ) et l'interleukine 2 (IL-2), ou (e) les cellules Th2, qui sécrètent l'IL-4 et l'IL-5 et qui pourraient favoriser la production d'anticorps antibactériens qui réagissent de manière croisée avec HLA-B27 ou d'autres auto-protéines.

2.2. Théorie non spécifique d'antigène

Les particularités structurales de la molécule HLA-B27 et en particulier sa lenteur de repliement et d'assemblage avec la 2microglobuline (le misfolding) serait liée à la présence de certains acides aminés de la poche de fixation de l'antigène et en particulier de la cystéine en position 67. La conséquence de ce misfolding serait la formation anormale d'homodimères de chaînes lourdes exprimés à la surface des cellules ainsi capable de présenter des auto-antigènes à des lymphocytes T CD₄ comme le feraient des molécules HLA de classe II, conduisant ainsi à une réponse T auto-réactive. Ces homodimères de B27 seraient également inducteurs d'un stress cellulaire au niveau du réticulum endoplasmique (46) .

VII. Pathogenèse

Quatre stades de la spondylarthrite ankylosante peuvent être distingués (Figure 12).

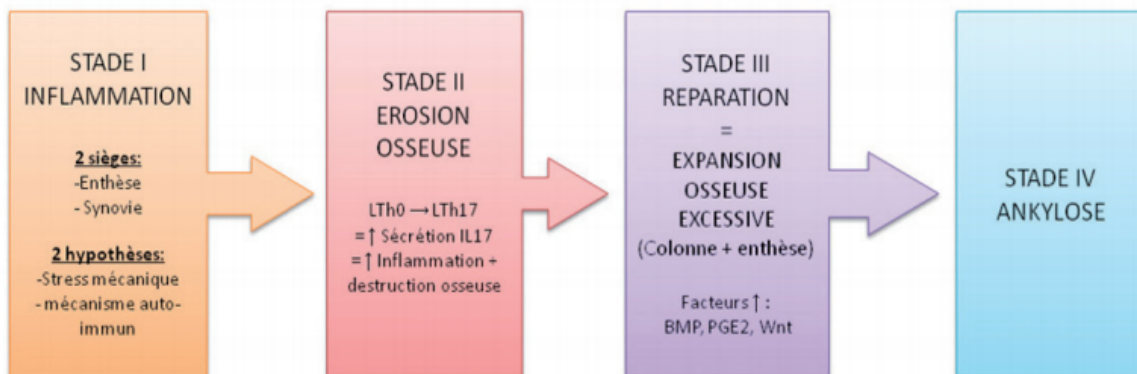


Figure 13 : Quatre stades de la spondylarthrite ankylosante

1. Stade I : Inflammation

Les processus inflammatoires surviennent principalement au niveau de deux tissus : l'enthèse et le tissu synovial. L'enthèse est capable de supporter de fortes contraintes mécaniques, elle sert ainsi à compenser les modifications de pression et à tamponner les impacts (47) .

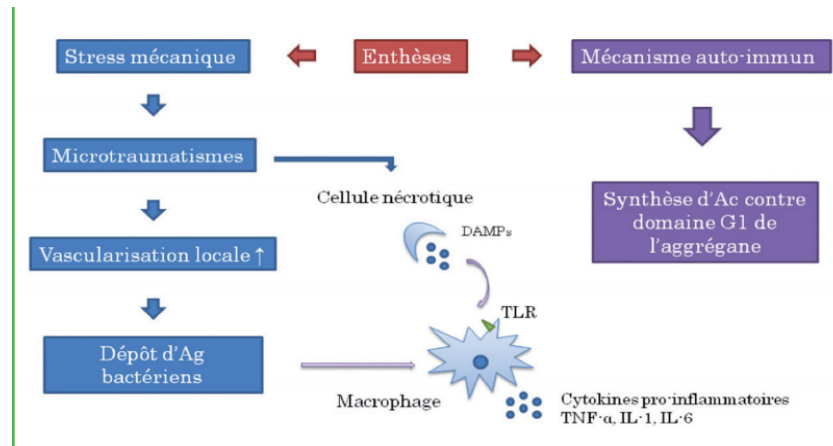


Figure 14: Hypothèses concernant les processus inflammatoires au niveau de l'enthèse (48).

Parmi les nombreuses hypothèses énoncées pour tenter d'expliquer la survenue des processus inflammatoires au niveau de l'enthèse (figure 12), deux d'entre elles semblent retenir le plus d'attention.

1.1. Première hypothèse correspond à l'action du stress mécanique appliqué à l'enthèse.

Celui-ci faciliterait l'apparition de microtraumatismes responsables d'une augmentation de la vascularisation locale qui favoriserait le dépôt d'antigènes bactériens. Ces épitopes antigéniques seraient reconnus par les Toll Like Receptor (TLR)(49), une famille de récepteurs impliqués dans les réponses inflammatoires et dans les mécanismes de défense vis-à-vis des organismes pathogènes (50). Ils sont exprimés à la surface de différents types cellulaires

comme les monocytes, macrophages et les cellules dendritiques, et reconnaissent deux types de ligands :

- Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), des épitopes antigéniques partagés par un grand nombre de microbes ;
- Damages Associated Molecular Patterns (DAMPs), des signaux de dangers libérés par des cellules endommagées, tels que les protéines du choc thermique ou la fibronectine.

La stimulation des TLR, par la reconnaissance de leur ligand, est ensuite responsable d'une activation des cellules de l'immunité innée grâce aux voies de signalisation intracellulaire, puis de la production par ces cellules de médiateurs inflammatoires comme le Tumor Necrosis Factor α (TNF α), l'IL-1, l'IL-6 et le *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) (50).

Les microtraumatismes peuvent également favoriser la libération, par des cellules nécrotiques, de DAMPs déclenchant ou entretenant l'inflammation, notamment lorsqu'ils sont associés à des composants bactériens(51) .

1.2. Deuxième hypothèse fait appel à un mécanisme auto-immun.

L'immunisation de souris avec de l'aggrécane ou avec son domaine globulaire G1, permettant sa liaison avec l'acide hyaluronique, aboutit à des symptômes typiques de la SA (52, 53) (54, 55). De plus, 62 % des patients spondylarthritiques possèdent des LT-CD4⁺ dirigés contre le domaine G1 de l'aggrécane. Ce domaine G1 est également retrouvé au niveau du squelette axial, de l'uvée et des cellule musculaires lisses du tissu artériel, où sont localisées les principales atteintes de la SA (54).

Cette dernière hypothèse n'est pas contradictoire avec celle du stress mécanique car les tissus porteurs du domaine G1 de l'aggrécane subissent tous des stress mécaniques.

L'inflammation chronique se développe plus facilement dans les tissus proches et au contact des enthèses, comme la membrane synoviale, car ceux-ci sont plus accessibles à l'infiltration cellulaire et à l'angiogenèse (56).

La membrane synoviale est le tissu qui tapisse l'intérieur de la capsule articulaire. Elle sécrète un liquide transparent, la synovie, ou liquide synovial, qui facilite le glissement des articulations lors des mouvements. Chez les patients souffrant de SA, des taux circulants élevés de facteur pro-angiogénique Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ont été retrouvés au niveau des synovites périphériques, ce qui est le signe d'une vascularisation renforcée (49). Des études immunohistologiques ont analysé la composition de l'infiltrat cellulaire présent au niveau de ces synovites. Un fort taux de macrophages CD_{163}^+ a ainsi été retrouvé (50). Le CD_{163} (Scavenger haemoglobin receptor) délimite une population de macrophages qui produisent une quantité plus importante de $TNF\alpha$, cytokine pro-inflammatoire, mais une quantité minimisée d'IL-10 qui promeut la réponse immunitaire adaptative médiée par les lymphocytes T helper 1 (LTh1) (50).

2. Stade II : Inflammation et érosion osseuse

Une fois activée par les TLR, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) présentent l'antigène aux $LTCD_4^+$ naïfs ou LTh0 (lymphocytes indifférenciés), grâce à l'interaction du CMH avec le Récepteur de cellules T (TCR) et des molécules de co-stimulation dont CD_{80} - CD_{86} . La CPA sécrète ensuite de l'IL-6 et de l'IL-1 β pour permettre la différenciation du LTh0 en lymphocyte T helper

17 (LTh17). Elle libère également du TGF- β dont le rôle est d'inhiber la différenciation du LTh0 en LTh1. Une boucle d'amplification est ensuite réalisée grâce à la sécrétion autocrine d'IL-21.

Une fois la différenciation en LTh17 réalisée, la CPA produit de l'IL-23 qui vient interagir avec son récepteur exprimé à la surface du LTh17, et qui permet la stabilisation et l'expansion de la lignée Th17, ainsi que la sécrétion d'IL-17A et d'IL-17F.

Ces cytokines augmentent le recrutement, l'activation et la migration des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des macrophages vers les sites inflammatoires. Elles induisent la sécrétion, par ces mêmes cellules, de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF α). L'IL-1 et l'IL-6 provoquent une boucle d'amplification car elles induisent la production d'IL-23 par les monocytes et les cellules dendritiques, ce qui déclenche une surproduction d'IL-17 par les LTh17.

Au niveau synovial, l'IL-17 entraîne, en sus de la production de cytokines pro inflammatoires, l'excrétion de facteurs chimiotactiques ou chémokines permettant le recrutement de LT, LB, de monocytes et de PNN (48).

Il favorise la sécrétion par les chondrocytes, les cellules dendritiques et les macrophages, de métalloprotéinases (MMP) et de monoxyde d'azote (NO) responsables d'une destruction articulaire.

Enfin, elle augmente l'expression du facteur Receptor Activator of NF κ B (RANK) à la surface des ostéoclastes. L'ostéoclastogenèse, et donc l'érosion osseuse, peut être déclenchée par l'interaction entre RANK et son ligand RANKL, présent à la surface de certains LTh17 [19]. Le TNF α est une cytokine

qui exerce des effets biologiques pléiotropiques sur une large variété de cellules. Il stimule l'angiogenèse et régule à la hausse la migration transendothéliale des leucocytes. Il active les lymphocytes et agit sur la synthèse des autres cytokines, chimiokines, prostaglandines et métalloprotéinases.

Dans le processus de destruction articulaire, le $TNF\ \alpha$ augmente la prolifération des synoviocytes et déclenche une cascade de médiateurs secondaires impliqués dans le recrutement de cellules inflammatoires (57) (Figure 15 et 16)

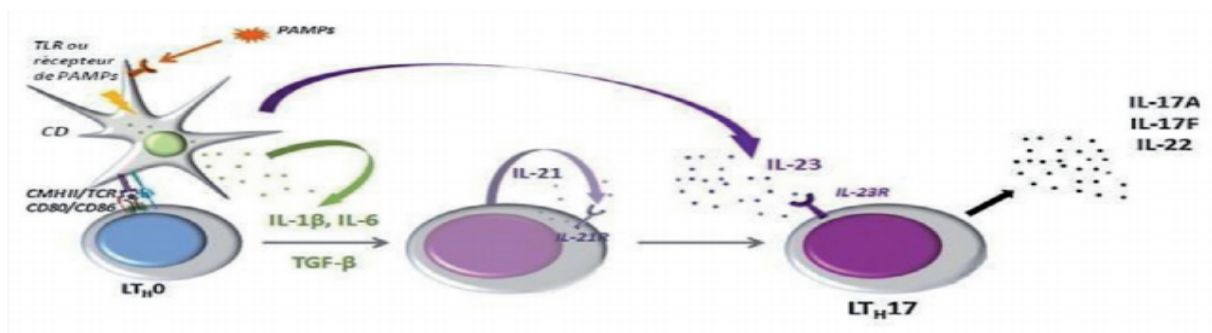


Figure 17 : Différenciation des lymphocytes indifférenciés en lymphocytes T helper 17 (48).

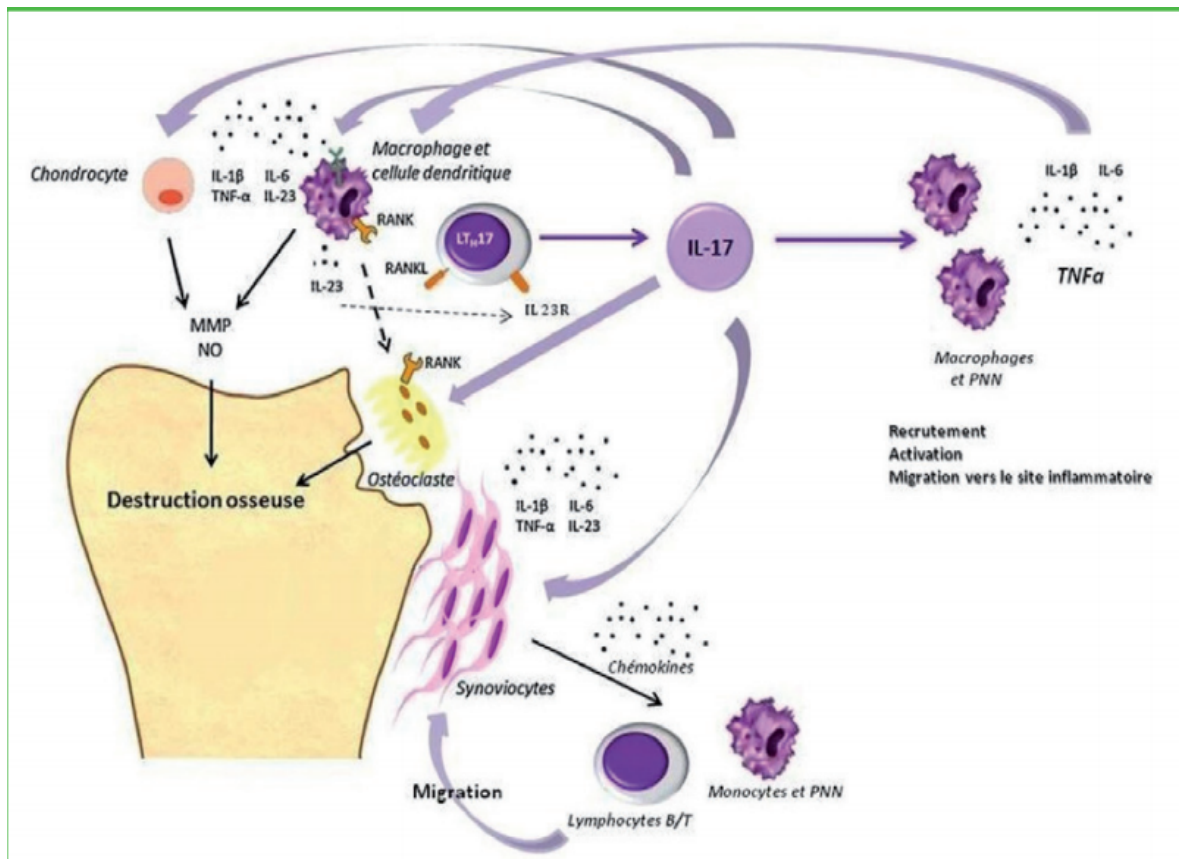


Figure 18 : Physiopathologie du stade II de la spondylarthrite ankylosante. Mécanismes inflammatoires et érosion osseuse (48).

3. Stade III : Synthèse osseuse excessive

La synthèse osseuse excessive touche pratiquement tous les compartiments du squelette. Dans le cas de la colonne vertébrale, des dépôts osseux d'orientation verticale, nommés syndesmophytes, combler les espaces intervertébraux. Lorsque plusieurs vertèbres sont atteintes consécutivement, la colonne prend un aspect en bambou, elle est alors appelée *bamboo spine*. La formation d'excroissances osseuses peut également toucher les tendons, il est alors question d'enthésiophytes(58).

Il semblerait que les processus de synthèse osseuse ne s'effectuent pas au hasard au sein des espaces intervertébraux et des articulations, mais soient limités à des sites de prédilection.

Ce phénomène n'est cependant pas encore totalement élucidé. Le fait que les lésions soient le plus souvent retrouvées le long des sites d'insertion des tendons mettrait en évidence le rôle joué par le stress mécanique (58).

Les cellules responsables de la croissance osseuse sont les ostéoblastes. Des signaux moléculaires sont nécessaires afin de réguler leur différenciation et leur activation. Parmi ceux-ci, il est possible de citer la prostaglandine E2, les protéines morphogénétiques osseuses (BMPs) et la protéine Wnt.

- **Prostaglandine E2 (PGE2)**

Elle jouerait un rôle dans la stimulation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes, et dans la synthèse des phosphatases alcalines, enzymes à l'origine de la minéralisation osseuse(58) .

- **Protéines Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)**

Elles sont responsables de la différenciation des chondrocytes, cellules à l'origine de la formation du cartilage (58). BMP2 est associée à une différenciation chondrogénique précoce, tandis que BMP7 est retrouvée lors des stades de différenciation tardive comme les pré-chondrocytes et les chondrocytes hypertrophiés (48, 58).

Une fois hypertrophiés, les chondrocytes rentrent en apoptose ou se différencient en ostéoblastes. Les protéines BMP possèdent un antagoniste naturel, la protéine Noggin. Une carence en Noggin dans la SA serait à l'origine de la suractivité de la protéine BMP(58) .

L'utilisation de cet antagoniste comme stratégie thérapeutique ou de manière préventive afin d'anticiper l'apparition des déformations osseuses chez la souris souffrant d'ankylose de l'enthèse, a été efficace. Ceci confirme le rôle joué par les protéines BMP dans la synthèse osseuse excessive (53).

- **Protéine Wnt**

Elle est responsable de la différenciation ostéoblastique. Elle peut être inhibée par son récepteur antagoniste Dickkopf Related Protein-1 (DKK-1) et par la sclérostine (58, 59). Il semblerait que ces inhibiteurs ne fonctionnent pas correctement chez les patients spondylarthritiques, d'où une différenciation accrue des ostéoblastes (59).



*Partie 2 :
Microbiote intestinal
et spondylarthropathies*

I. Microbiote intestinal.

Les maladies inflammatoires chroniques restent dans la plupart des cas inexplicées. Le rôle de la génétique a été largement étudié durant ces dernières années, permettant d'identifier de multiples facteurs de prédisposition qui exercent chacun une influence généralement faible et ne rendent compte qu'en partie du déterminisme de ces maladie (60).

Le rôle de l'environnement est resté proportionnellement bien moins étudié. C'est notamment les cas de l'environnement microbien et plus particulièrement de celui extrêmement abondant qui colonise l'intestin. Encore appelé microbiote intestinal, il représente davantage de germes que notre organisme ne contient de cellules (jusqu'à cent mille milliards de bactéries par tube digestif).

Ce royaume des microbes commensaux de l'intestin, pour la plupart anaérobies stricts non cultivables, est resté longtemps méconnu car difficilement accessible aux investigations. Or il paraît de plus en plus vraisemblable que des perturbations de son équilibre (ou dysbioses) pourraient contribuer à des pathologies inflammatoires chroniques par ailleurs inexplicées. Il est intéressant de noter que le microbiote intestinal est en partie transmis par la mère à son enfant et que les facteurs génétiques pourraient dans une certaine mesure influencer sa composition(61) (62) .

À l'échelle des espèces, il existe une grande variabilité du microbiote entre individus, qui est en grande partie d'ordre environnementale, dépendant entre autres de l'alimentation, chaque individu se caractérisant par quelques centaines d'espèces bactériennes dont la répartition lui est propre et relativement stable à

l'âge adulte (63). Les espèces bactériennes dominantes, variables selon les individus, font cependant partie des mêmes genres et groupes phylogénétiques communs à l'espèce humaine, dominés par trois phyla majeurs représentant 98% du microbiote intestinal : les Firmicutes qui comprennent les genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrivibrio*, les Bacteroidetes qui comprennent les genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*, et dans une moindre mesure les Actinobacteria, comprenant notamment les bifidobactéries. En revanche, les entérobactéries (*Escherichia coli* notamment), les lactobacilles et les streptocoques sont habituellement moins représentés (Tableau III).

De façon intéressante, la composition du microbiote intestinal dans la population générale paraît s'organiser en trois principaux entérotypes se caractérisant chacun par la prédominance d'un groupe de bactéries : *Ruminococcus*, *Bacteroides* ou *Prevotella* (64).

Cette prédominance semble en partie influencée par des habitudes alimentaires et pourrait expliquer certains facteurs de risque nutritionnels pour des pathologies telles que le cancer colique, l'obésité, le syndrome métabolique, l'athérosclérose. Une alimentation riche en graisses et protéines animales (de type « occidentale ») favorise le genre *Bacteroides* (qui paraît augmenté chez les obèses et chez les patients souffrant de syndrome métabolique) alors qu'une alimentation plus riche en hydrates de carbone favorise plutôt le développement des *Prevotella* (65, 66)

Tableau III : Taxonomie des principales espèces bactériennes constitutives du microbiote intestinal humain (67).

Abondance relative	Phylum	Genre	Groupe	Métabolisme anaérobie	Coloration de Gram
Flore dominante					
30-52%	Firmicutes	<i>Eubacterium</i>	Rectale (cluster XIVa)	Strict	+
		<i>Clostridium</i>	Coccoïdes (cluster XIVa)	Strict	+
		<i>Clostridium</i>	Leptum (cluster IV)	Strict	+
		<i>Ruminococcus butyrivibrio</i>	(clusters IV et XIVa)	Strict	+
		<i>Bacteroides</i>	(cluster XIVa)	Strict	-
9-42%	Bacteroidetes	<i>Prevotella</i>		Strict	-
		<i>porphyromonas</i>		Strict	-
1-13%	Actinobactéria	<i>Bifidobacterium</i>		Strict	+
		<i>Colinsella-atopobium</i>		Strict	+
Flore sous-dominante					
2%	Lactobacillae	<i>Lactobacillus</i>		Strict	+
2%	Streptocoques	<i>Streptococcus</i>		Facultatif	+
0,4-1%	Enterobacteria	<i>Escherichia</i>		Facultatif	-

1. Influence du microbiote sur la réponse immunitaire

Le rôle que l'environnement microbien commensal, notamment intestinal, pourrait jouer sur la réponse immunitaire fait l'objet d'un grand intérêt scientifique. Il est admis que certaines espèces bactériennes peuvent influencer le système immunitaire, en l'orientant vers certains types de réponse effectrice ou au contraire régulatrice. Les mécanismes sous-jacents ont récemment pu être décortiqués grâce aux modèles murins.

Parmi l'ensemble des bactéries commensales de l'intestin, les clostridium du phylum des Firmicutes (clusters IV et XIVa, Tableau III) se distinguent par leur colonisation préférentielle des replis profonds de la muqueuse intestinale, au contact direct des cellules épithéliales, dont elles contribuent à entretenir la bonne trophicité par la production du butyrate (68).

Cet acide gras à chaîne courte résultant de la fermentation des polysaccharides alimentaires par le microbiote intestinal – avec l'acétate et le propionate est un nutriment essentiel des colocytes. Le butyrate exerce également des actions anti-inflammatoires directement sur les cellules intestinales en favorisant l'hyperactéylation de la chromatine par inhibition des histones désacétylases, ce qui conduit à inhiber la transcription des gènes, et en inhibant l'activation du facteur transcriptionnel NF- κ B, ce qui réduit la production de cytokines pro-inflammatoires. De plus, différentes espèces de *Clostridium* des clusters IV et XIVa participent à l'induction de lymphocytes T régulateurs CD₄⁺ FoxP3⁺ dans la muqueuse colique et favorisent la production de médiateurs anti-inflammatoires tels que l'IL-10 par les T régulateurs ou le TGF- β et l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) par les cellules épithéliales coliques.

De façon concordante, une quantité abondante de *Clostridium* des clusters IV et XIVa rend la souris résistante aux modèles expérimentaux d'allergie et d'inflammation intestinale(68)

2. Rôle du microbiote dans les modèles animaux d'arthrite

L'influence du microbiote sur les modèles murins d'arthrite a pu être testée depuis longtemps par la redérivation des animaux de laboratoire en isolateur stérile – condition dite germfree et par leur recolonisation sélective par des espèces microbiennes d'intérêt.

Dans le cas de l'arthrite à adjuvant induite par l'immunisation de rats d'un fond génétique susceptible avec des extraits de protéoglycan bactérien, considérée aussi bien comme un modèle de polyarthrite rhumatoïde (PR) que d'arthrite réactionnelle, l'arthrite est exacerbée chez les animaux germfree,

ayant conduit il y a plus de 35 ans à émettre l'hypothèse d'une flore bactérienne naturellement protectrice, agissant par l'intermédiaire de lymphocytes T suppresseurs(69).

Des expériences de recolonisation sélective ont permis d'opposer l'influence protectrice et dominante de bactéries à Gram négatif (*E. coli*, *Bacteroides*) à celle aggravante de bactéries à Gram positif (*Bifidobacterium*, *Propionibacterium acnes*, *Lactobacillus*)(70).

De façon comparable, l'arthrite induite par immunisation du rat vis-à-vis du collagène de type II – constituant spécifique du cartilage articulaire – s'est avérée plus sévère en condition germfree (71).

À l'opposé, les conditions d'élevage germfree se sont révélées protectrices dans d'autres modèles de polyarthrite dépendants des lymphocytes T tels que celui observé chez la souris K/BxN, transgénique pour un récepteur du lymphocyte T dirigé contre un peptide de la glucose-6-phosphate isomérase, celui de la souris inactivée pour l'antagoniste du récepteur à l'interleukin-1 (IL-1Ra) ou celui de la souris SKG, porteuse d'une mutation délétère de la molécule adaptatrice ZAP-70 qui favorise l'auto-immunité. Dans le cas de la souris K/BxN, l'atténuation de la polyarthrite en l'absence de microbiome s'est accompagnée d'une déplétion de la muqueuse intestinale en lymphocytes Th17 dont les effets protecteurs ont été annulés par l'introduction de la bactérie SFB (72, 73). Dans la souris knock out pour l'IL-1Ra, la recolonisation monospécifique par *Lactobacillus bifidus* a suffi à restaurer la polyarthrite (74).

Quant à la souris SKG élevée en conditions d'élevage protégé (SPF pour specific pathogen-free), elle ne développe pas spontanément de polyarthrite mais un phénotype proche des spondyloarthrites (SPA) après injection intra-

péritonéale de curdlan, un polysaccharide d'origine microbienne. Ce phénotype qui combine arthrite, dactylite, enthé- site, sacro-illite, spondylite et iléite, est également prévenu par l'élevage en condition germfree (75) (76).

Le modèle de SPA le plus étudié en ce qui concerne l'influence du microbiote est celui du rat transgénique pour les gènes HLA-B27 et de la 2-microglobuline humaine qui développe spontanément cette pathologie. Deux phénotypes distincts ont été observés, selon le nombre de copies des deux transgènes : un phénotype qui s'exprime dans les deux sexes et combine une inflammation intestinale sévère à des arthrites des pattes et des lésions psoriasiques et un autre purement articulaire, qui s'exprime uniquement chez le mâle et reproduit les atteintes axiales caractéristiques de la spondylarthrite ankylosante, incluant spondylite et sacro-iliite (75)

Seul le premier phénotype a été étudié en conditions germfree, lesquelles s'accompagnent d'une disparition de l'inflammation intestinale et des arthrites. La recolonisation de ces rats par une flore conventionnelle suffit à restaurer ces manifestations inflammatoires. Des recolonisations mono-bactériennes ont montré que la bactérie *Bacteroides vulgatus* exerçait un effet pro-inflammatoire nettement plus important qu'*E. coli*, sans spécificité absolue (77).

Il existe en outre dans ce modèle une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* et une prolifération intestinale de bactéries anaérobies facultatives (*E. coli*, *Enterococcus*), similaire à ce qui est décrit dans les MICI humaines, dont le caractère causal et/ou secondaire à l'inflammation n'est pas tranché (75)

II. Microbiote et pathologie

Les études du microbiote intestinal consacrées aux rhumatismes inflammatoires chez l'homme sont encore peu nombreuses, révélant cependant des dysbioses qui pourraient participer au déclenchement ou à l'entretien de la maladie.

1. Arthrite réactive

Certaines infections bactériennes ont été démontrées sans équivoque comme étant la cause de AR dans un pourcentage d'individus qui sont exposés à ces organismes. Le pourcentage d'individus affecté est appelé le «taux d'attaque». *Chlamydia trachomatis* (Ct), *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* et *Yersinia* sont tous des déclencheurs connus de AR (78).

C. trachomatis est considérée comme la bactérie la plus commune cause AR (78). Il y a de plus en plus de preuves suggérant que *Chlamydia* (*Chlamydiophila*) *pneumoniae* (Cpn) est un autre agent causatif, bien que moins fréquent (79, 80) .

La physiopathologie de AR représente l'interaction classique entre l'environnement et la génétique. Les organismes causatifs sont Gram négatif avec lipopolysaccharide (LPS) comme un élément clé de leur paroi cellulaire.

Cette maladie résulte incontestablement de l'interaction au niveau génétique entre l'hôte et le pathogène. Tandis que nous commençons à comprendre les aspects des produits bactériens et leurs effets au cours de l'infection, nous ont très peu de compréhension de la réponse de l'hôte à ces produits.

2. Arthrite psoriasique

Des études ont suggéré qu'une variété de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux contribuent à la pathogenèse de l'arthrite psoriasique (81, 82). Les preuves génétiques indiquent que le psoriasis et l'arthrite psoriasique ont probablement des gènes distincts qui conduisent à leur pathogenèse, à la progression et à la gravité. Les antigènes de classe I (HLA-B13, HLA-B57, HLA-B39, HLA-Cw6 et HLA-Cw7) ont toujours montré une association positive avec le psoriasis et l'arthrite psoriasique dans les études de population, et la plus forte association est avec HLA-Cw6 (83, 84).

Diverses études ont également affirmé qu'une infection streptococcique précédente pourrait déclencher le psoriasis et l'arthrite psoriasique chez un sujet génétiquement prédisposé.

Dans l'une de ces études, l'infection par *Streptococcus* pourrait être observée chez environ 50% des patients. Parmi ceux qui ont bénéficié de ce concept, les chercheurs ont démontré un taux élevé d'anticorps anti-peptidoglycane chez les patients atteints de l'arthrite psoriasique, notant que le peptidoglycane est le composant majeur des parois cellulaires streptococciques. Cependant, d'autres études n'ont pas pu confirmer cette association infection par *Streptococcus* et l'arthrite psoriasique.

D'autres bactéries ont été suggérées comme déclencheurs du psoriasis, notamment *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*. Pour les patients atteints de psoriasis existant, la prévalence de l'arthrite psoriasique serait de 6% à 42% (85, 86) dans la population caucasienne, par opposition à la prévalence estimée de la population entre 0,02% et 0,2% (87, 88). Une étude cas-témoins récente a étudié l'association entre diverses expositions environnementales potentielles, y

compris les infections, et le développement de l'arthrite psoriasique chez ces patients atteints de psoriasis (89) .

3. Spondylarthrite ankylosante

Au fil des années, plusieurs études ont suggéré un rôle pathogène de *K. pneumoniae* dans la SA, démontrant une augmentation du transport fécal de *K. pneumoniae* au cours de la maladie active (90, 91). D'autres n'ont pas pu confirmer ces résultats, Cependant, des chercheurs ont proposé plusieurs hypothèses après la démonstration de cette association.

La théorie du mimétisme moléculaire pour *Klebsiella* et l'antigène HLA-B27 postulé une réactivité croisée antigénique de microbienne et les déterminants de l'hôte.

Bien que quelques enquêteurs aient pu montrer degré d'homologie de séquence entre HLA-B27 et la nitrogénase enzyme de *K. pneumoniae*, ils ont eu du mal à prouver cette relation voie pathogène.(92, 93), (44), Autres hypothèses possibles concernant la rôle infectieux, pathogène de *Klebsiella* dans AS a rencontré des difficultés similaires.

Dans en gardant la théorie du mimétisme moléculaire, d'autres études ont indiqué que les cellules T CD_4^+ et CD_8^+ sont stimulées par *Klebsiella* HSP60 dans le la majorité des patients atteints de SA, une réponse qui n'a pu être démontrée dans les contrôles normaux(94).



*Partie 3 : k lebsiella
et Spondylarthrite
ankylosante*

I. *Klebsiella*

1. Taxonomie

Le genre *Klebsiella* a été nommé par Trevisan en 1887 pour honorer Klebs Edwin, un microbiologiste Allemand du 19ème siècle. L'espèce type est *Klebsiella pneumoniae*, connue autre fois sous le nom de pneumobacille de Friedlander. Ce dernier avait décrit cette bactérie dans les poumons d'un patient décédé d'une pneumonie (95).

Le genre *Klebsiella* appartient à la tribu des *Klebsielleae*, la famille des *Enterbacteriaceae*, l'ordre *Enterobacteriales*, la classe *Gamma Proteobacteria*, le phylum *Proteobacteria*, et le domaine des *Bacteria* (96).

Au sein du genre *klebsiella* on trouve les espèces suivantes :

- *Klebsiella granulomatis*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella variicola*
- *Klebsiella singaporensis*
- *Klebsiella pneumoniae* (espèce type).

Cette espèce est composée de sous espèces :

- *Klebsiella pneumoniae subsp. Ozaenae*
- *Klebsiella pneumoniae subsp. Pneumoniae*
- *Klebsiella pneumoniae subsp. Rhinoscleromatis*

Dans la pratique clinique l'espèce la plus couramment rencontrée est *Klebsiella pneumoniae* subsp. *Pneumoniae*. L'étude de leurs caractères antigéniques ou biochimiques permet de les distinguer (97).

2. Habitat

K. pneumoniae subsp. *pneumoniae* est une espèce isolée dans l'environnement à partir d'échantillons de sol, d'eaux de surface, d'eaux usées, de végétaux et de muqueuses des mammifères, en particulier de la flore fécale(98).

Chez l'homme, cette espèce végète sur la peau, les muqueuses, les voies respiratoires supérieures et elle est isolée des selles chez 30 % des individus. Pour ce qui est des infections nosocomiales, le tube digestif des patients hospitalisés et les mains du personnel sont les deux sources principales (99). Les deux sous-espèces *K.pneumoniae* subsp. *ozaenae* et *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* n'ont été isolées qu'en situation pathogène de l'arbre respiratoire de l'homme (100).

3. Caractères bactériologiques

3.1. Caractères morphologiques

Les *Klebsiella* sont des bacilles à Gram négatif de 0.5 µm sur 3 µm environ, à extrémités arrondies, se présentant de manière isolée, groupés en diplobacilles ou en courtes chaînettes souvent enrobés dans la même capsule. Cette bactérie se distingue par son immobilité constante, elle est asporogène, capsulée mais cette dernière peut être absente chez 5% des souches (101).

3.2. Caractères cultureux.

K.pneumoniae se développe en aéro-anaérobiose. Sur les milieux classiques d'isolement pour entérobactéries (Drigalski, Hektoen, Mac Conkey,

EMB) après une incubation de 18 à 24 h à 30 ou à 37 °C, les colonies sont d'un diamètre de 3 à 4 mm, lisses, lactose positives, bombées, brillantes, muqueuses, parfois filantes à l'anse de platine (95, 101).

En milieu liquide (bouillon nutritif, eau peptonée), la culture est rapide (quelques heures) à 30° et 37 °C pour *K. pneumoniae* avec parfois dépôt muqueux et collerette visqueuse en surface. À la différence des autres espèces de *Klebsiella*, plus de 90% des souches de *K. pneumoniae* croissent à 44 °C en bouillon lactosé bilié vert brillant et plus de 80% en fermentant le lactose avec production de gaz (101).

3.3. Caractères biochimiques

K. pneumoniae présente les caractères généraux des entérobactéries : c'est une bactérie aéroanaérobie facultative, fermentant le glucose avec production de gaz, oxydase négative, catalase positive(101) .

L'identification phénotypique du genre *Klebsiella* repose essentiellement sur Les caractères biochimiques différentiels illustrés dans le **Tableau IV**.

Tableau IV : caractères biochimique pour l'identification phénotypique du *klebsiella*

Test	<i>K. pneumoniae</i>			<i>K.oxytoca</i>
	<i>K.pneumoniae</i> <i>subsp.ozaenae</i>	<i>K.pneumoniae</i> <i>subsp.pneumoniae</i>	<i>K.pneumoniae</i> <i>subsp.rhinoscleromatis</i>	
Indole	-	-	-	+
ODC	-	-	-	
LDC	Variable	+	-	+
VP	-	+	-	+

K. pneumoniae possède des antigènes communs avec ceux portés par les autres entérobactéries excepté l'antigène flagellaire du fait de son immobilité :

- Antigènes « O » somatiques : la recherche des antigènes « O » présente peu d'intérêt pratique, en raison de la difficulté de leur détermination par suite du caractère thermostable des antigènes capsulaires
- Antigènes « K » capsulaires : au moins 77 antigènes K ont été décrites chez *K. pneumoniae*, K1 à K72, K74, K79 à K82. Les souches les plus souvent pathogènes pour l'homme et les animaux appartiennent aux types capsulaires 1 et 2, plus rarement 3 et 4.
- Antigène d'adhérence : appelé fimbriae, de nature protéique, porté par des pili communs (95, 101).

3.4. Caractères antigéniques

3.4.1. Facteurs de pathogénicité kp

3.4.1.1. Antigènes de surface

Deux types d'antigènes sont exprimés à la surface de *K. pneumoniae*. Ces deux antigènes contribuent à la pathogénie de cette bactérie. Le premier est l'antigène "O" qui est le composant du liposaccharide (LPS) et dont 9 types ont été identifiés. Le second est l'antigène capsulaire (K), un polysaccharide capsulaire dont 82 ont été décrits et 77 caractérisés.

3.4.1.1.1. Lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS, est formé de plusieurs composés : le lipide A de structure oligosaccharidique, et l'antigène "O". L'antigène "O", composé le plus externe du LPS, est formé d'unités répétées de polymères d'oligosaccharides. Le lipide A

correspond à l'endotoxine des bactéries à Gram négatif et participe au pouvoir pathogène.

Sa libération massive dans la circulation au cours des bactériémies conduit au choc endotoxinique. Le rôle principal du LPS in vivo est de protéger *K. pneumoniae* du pouvoir bactéricide du sérum (102).

3.4.1.1.2. Capsule

La majorité des souches de *K. pneumoniae* produit une capsule de nature polysaccharidique ; elle donne aux colonies sur gélose une apparence plus ou moins muqueuse caractéristique. Sur les 82 antigènes capsulaires, 77 constituent une base de reconnaissance internationale. La capsule est essentielle à la virulence des Klebsielles (103-105).

Elle forme d'épais faisceaux de structure fibrillaire couvrant la surface bactérienne en couche épaisse et dense qui protège la bactérie de la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles, d'une part et de l'effet bactéricide de facteurs sériques d'autre part

Les études in vitro ont prouvé que la présence de capsule empêche le dépôt du composant C3 du complément sur la bactérie, et réduit l'adhérence et phagocytose de la bactérie par 12 macrophages et cellules épithéliales (106).

La virulence à médiation capsulaire implique la résistance élevée des capsules K1 ou K2 à la phagocytose par les macrophages.

En revanche, les isolats non-K1/K2 ne sont habituellement pas résistants à la phagocytose et moins virulent que les contraintes K1/K2 (107).

3.4.1.2. Adhésines

Différentes adhésines ont été mises en évidence chez *K. pneumoniae*. Le terme d'adhésine est utilisé pour la dénomination de molécules variées impliquées dans l'adhésion des bactéries aux cellules de l'hôte. Ces molécules jouent un rôle essentiel dans la première étape du processus infectieux (102). Les propriétés d'adhésion des entérobactéries sont généralement médiées par différents types de pili ou fimbriae. Ce sont des structures protéiques non flagellaires et filamenteuses formant des appendices à la surface des bactéries qui ont la capacité d'agglutiner les érythrocytes

Ils sont formés de différentes sous-unités. Les deux types de fimbriae les plus rencontrés chez *K. pneumoniae* sont le type 1 et le type 3. Les fimbriae de type 1 sont les mieux connus et sont présents chez la majorité des entérobactéries. Ils ont la plus grande capacité d'adhésion. Ils sont impliqués dans la colonisation des tractus respiratoire et urinaire (108).

Les propriétés des fimbriae de type 3 sont moins bien connues. Ils sont impliqués dans l'adhésion de *K. pneumoniae* à différents types cellulaires, par exemple aux épithéliums urinaire et respiratoire. Leur rôle comme facteur de virulence reste hypothétique dans plusieurs modèles d'infections (urinaire, pulmonaire).

Néanmoins, du fait que ces structures semblent faciliter l'adhésion à des supports inertes et avoir un rôle dans la formation de biofilm, elles pourraient participer à la physiopathologie des infections urinaires sur sonde(109).

3.4.2. Autres facteurs pathogénécite

Il y a beaucoup d'autres facteurs contribuant dans la pathogénécité des espèces *de klebsiella* comme siderophores, cytotoxins, entérotoxines et hémolysine.

Le fer est essentiel à la croissance bactérienne. Les bactéries sécurisent leur approvisionnement en fer dans l'hôteen sécrétant des chélateurs de fer de haute affinité, de faible poids moléculaire, appelés sidérophores qui sont capables de solubiliser et d'importer le fer requis lié à l'hôte protéines. Deux groupes différents de sidérophores sont principalement produits dans le genre *Klebsiella*, les phénolates (entérobactine) (également connus sous le nom d'entérochéline) et les hydroxamates (aérobactine).

Toutes les souches produisaient de l'entérochéline, seules quelques-unes produire de l'aérobactine. Le *Klebsiella* spp. troisième sidérophore produit "Yersiniabactin", qui est codé par l'îlot de haute pathogénécité de *Yersinia*, mais sans rôle connu dans la prévalence et la pathogenèse (110).

II. Argument d'implication de *klebsiella* dans spondylarthrite ankylosante

1. Argument immunologique

1.1. Mimétisme moléculaire entre l'enzyme de *Klebsiella pullulanase*, HLA-B27 et collagène I et IV

L'association entre la spondylarthrite ankylosante et HLA-B27 a été bien établi. Plus de 95% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante possèdent l'antigène d'histocompatibilité HLA-B27, tandis que sa fréquence dans la population générale du Royaume-Uni ou des États-Unis est d'environ 8%. Il y a sept sous-types de HLA-B27 allant de B * 2701 à B * 2707. Il a été suggéré que le B * 2705 est le sous-type HLA-B27 le plus courant populations caucasiennes. Sous-types de HLA-B27, autres que B * 2705 contenant des acides aminés différents séquences, sont également impliqués dans la spondylarthrite ankylosante.

Il semblerait que les patients atteints de spondylarthrite ankylosante de nombreux pays différents ont des niveaux élevés d'anticorps contre le microbe de l'intestin *Klebsiella pneumoniae*. Tout agent étiologique impliqué dans la spondylarthrite ankylosante doit fournir une explication pour le lien avec HLA-B27.

Une homologie d'acides aminés QTDRED, trouvée dans les résidus 72-77 de B * 2705 (Figure 15), a été identifié avec une identité moléculaire avec les résidus 188-193 de l'enzyme *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase (figure 16) (44)

Cependant, pour que l'enzyme nitrogénase soit produite, un niveau extrêmement bas d'azote fixe est nécessaire (111), et cette condition n'est pas remplie intestin humain .

De plus, des conditions extrêmement anaérobies sont nécessaires pour la production nitrogénase, et ceci peut encore ne pas être réalisé dans l'intestin humain.

Si l'enzyme nitrogénase inductible n'est pas produite chez la bactérie *Klebsiella* l'homme, il soulève la question de savoir s'il existe d'autres protéines qui peuvent montrer mimétisme moléculaire avec HLA-B27 (112).

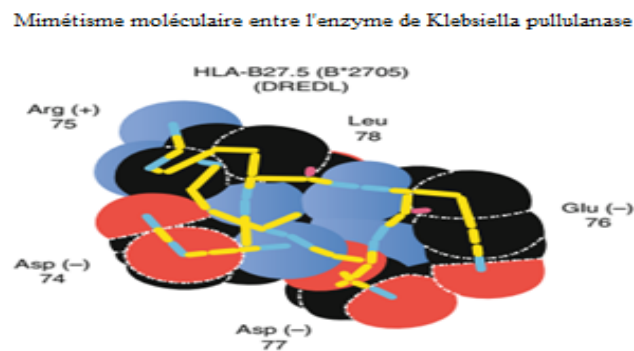


Figure 19 : Structure moléculaire de HLA-B2. 5 (B * 2705)
séquence DREDL(112)

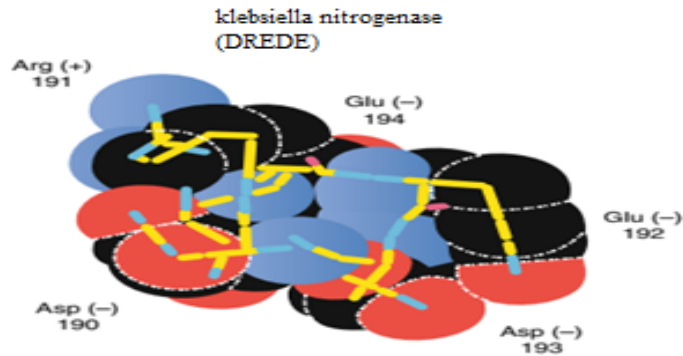


Figure 20 : Structure moléculaire de la séquence DREDE trouvée dans la molécule de *klebsiella pneumoniae* nitrogenase (112)

1.2. Recherche par ordinateur pour d'autres protéines de *Klebsiella* réaction croisée avec HLA-B27)

Le programme de recherche de base de données BLAST a été utilisé pour rechercher dans la base de données de protéines PIR (V.33.0) contenant 42 215 séquences. La séquence QTDRED de HLA-B27 et *Klebsiella pneumoniae* ont été comparés à toutes les séquences de la base de données permettant des discordances

La recherche informatique a révélé un certain nombre d'homologies de séquence entre B*2705 et divers micro-organismes incluant la protéine nitrogénase de *Klebsiella pneumoniae*.

La fonction de discordance a révélé la présence d'une autre séquence de *Klebsiella pneumoniae* qui a montré une homologie avec la région QTDRED dans B*2705 (Tableau V).

Tableau V : Comparaison des homologies de séquence d'acides aminés entre HLA-B27 et les protéines de *Klebsiella pneumoniae*

Protéine	Résidus	Séquence d'acides aminés
HLA-B27	67-82	CKAKAQTDREDLRTLL
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase	184-199	CNSRQTDREDELIGGC
<i>Klebsiella pneumoniae</i> protéine de sécrétion pulD	590-605	RPTVIRDRDEYRQASS

D: acide aspartique, R: arginine, E: acide glutamique

Cette séquence était un tétramère DRDE, présent dans la protéine de sécrétion de pullulanase pulD (résidus 596-599) d'une enzyme déramifiant l'amidon présente à *Klebsiella pneumoniae* (figure 17).

La séquence pulD était la deuxième homologie d'acides aminés à identifier entre le domaine hypervariable de B * 2705 et le microbe à Gram négatif *Klebsiella pneumoniae*.

Mimétisme moléculaire entre l'enzyme klebsiella pullulanase

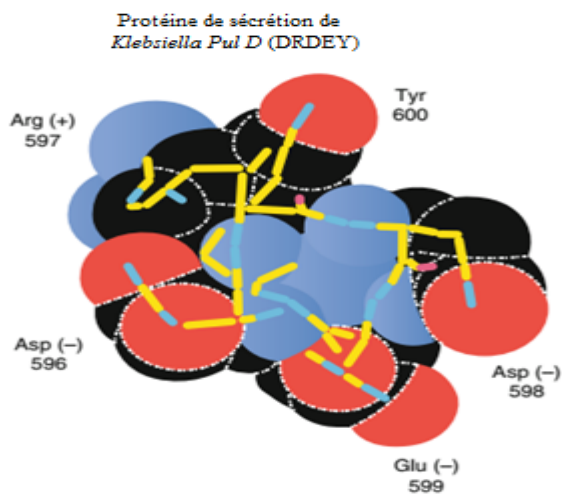


Figure 21 : Structure moléculaire de la séquence DRDEY trouvée dans la protéine de sécrétion de *Klebsiella pneumoniae* puID (112)

<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
Nitrogénase réductase	Pullulanase	
	Pull – D	Pull – A
Gln-Thr-Asp-Arg-Glu-Asp	Asp-Arg-Asp-Glu	Gly-X-Pro
Gln-Thr-Asp-Arg-Glu-Asp	Asp-Arg-Glu- Asp	Gly-X-Pro
HLA-B27		COLLAGENE TYPE I, III et IV
ANTIGENES DU SOI		

Figure 22 : Similitudes moléculaires entre *klebsiella* et antigènes du soi (113)

1.3. Etudes ELISA sur les types de collagène I et IV

Les taux d'anticorps anti-collagènes de type I et de type IV dans les sérums de patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont été mesurés pour évaluer leur pertinence dans le développement de la maladie.

Le collagène de type I se trouve principalement dans les tendons et les os, tandis que le type IV le collagène est présent les membranes basales, la lame basale, la rétine, la cornée et l'uvée(114) . Des épisodes d'uvéite inflammatoire surviennent chez environ 30% des patients spondylarthrite ankylosante. Des solutions de collagène de type I ou de type IV (Sigma) ont été adsorbées sur Plaques ELISA à 96 puits (Dynatech) pendant une nuit dans des volumes de 200 ml.

La plaque ELISA a été lavé et saturé avec 2% de caséine-PBS-Tween comme décrit précédemment; cependant, l'incubation pendant 1 h a été réalisée à température ambiante. De plus, seules les classes IgA et IgG de la peroxydase de raifort conjuguée anticorps secondaire ont été utilisés dans ce test.

Augmentation des IgA à la fois pour le collagène de type I ($p < 0,001$) et le collagène de type IV ($p < 0,001$) ont été observés chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante par rapport aux sujets témoins (Figure 19).

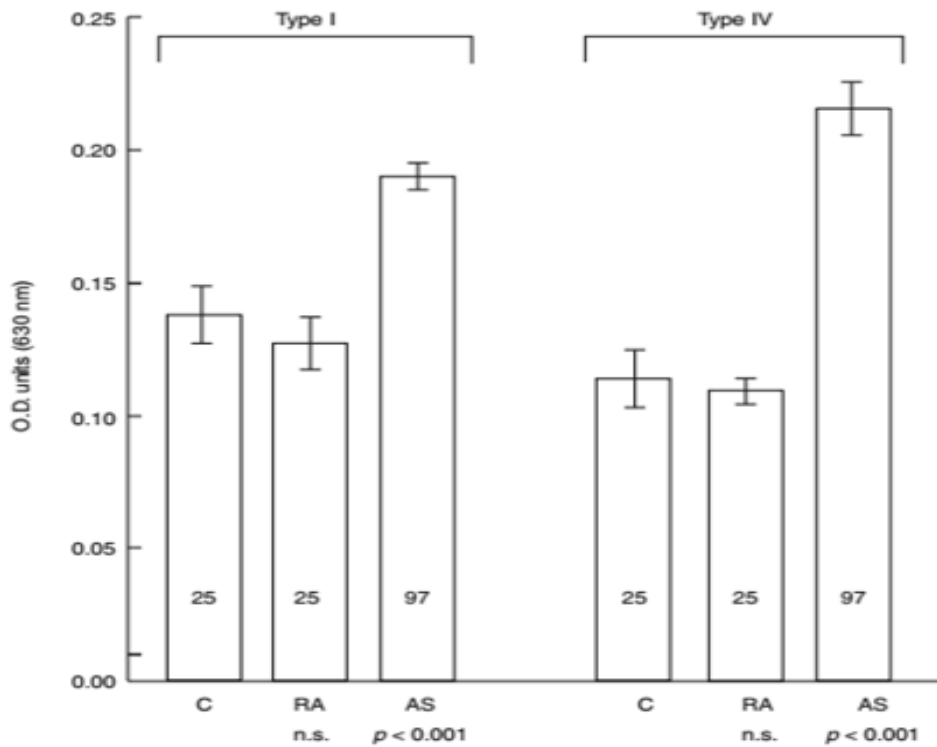


Figure 23 : Titres d'anticorps IgA (112)

titres (moyenne \pm erreur-type des 25 témoins (C), 25 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et 97 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) testés par ELISA contre le collagène de type I et le collagène de type IV (O.D : densité optique, n.s : non significatif)

Réponses IgG au collagène de type I ($p < 0,001$) et au collagène de type IV ($p < 0,001$) étaient également élevés chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante par rapport au contrôle sujets (figure 20).

Cependant, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'ont pas présenté d'élévations significatives IgA ou IgG contre le collagène de type I ou le collagène de type IV comparé aux contrôles (figures 19 et 20).

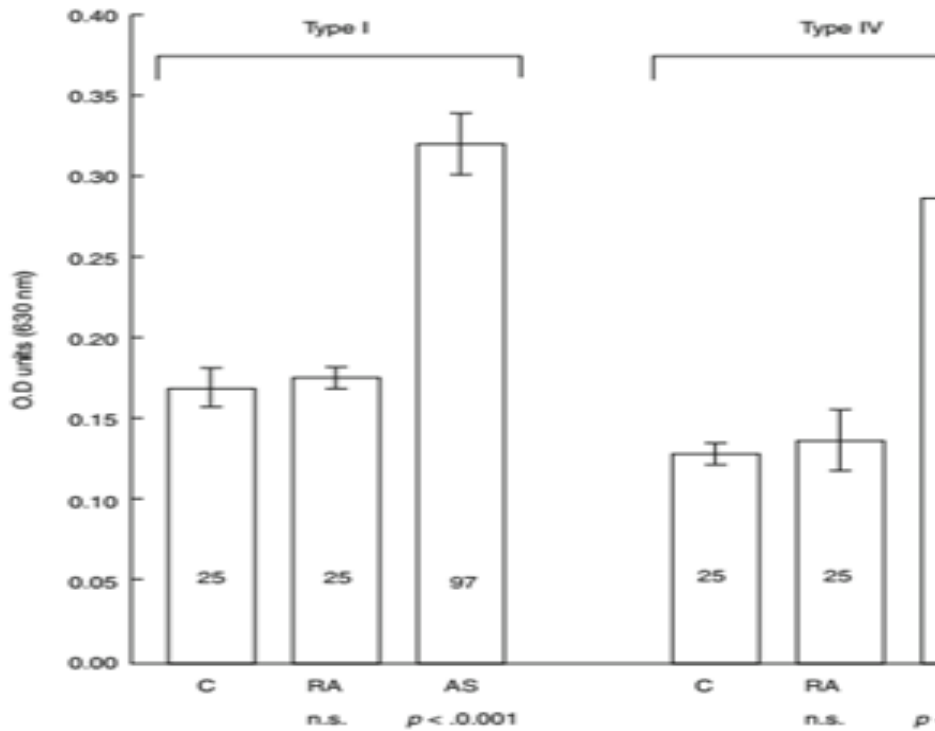


Figure 24 : Titres d'anticorps IgG (112)

titres (moyenne \pm erreur-type des 25 témoins (C), 25 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et 97 patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) testés par ELISA contre le collagène de type I et le collagène de type IV (O.D : densité optique, n.s : non significatif)

Les titres d'anticorps IgA et IgG se sont aussi révélés élevés par rapport à l'enzyme extracellulaire pullulanase (pula) chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante aux contrôles. L'enzyme pula semble avoir une propriété très importante relation à la maladie arthritique. À l'extrémité N-terminale de la protéine pula dans certains souches de *Klebsiella pneumoniae*, il y a des répétitions du tripeptide Gly-X-Pro, caractéristique des collagènes de type I, de type III et de type IV (Tableau VI) (115). Dans le cas de la pullulanase de *Klebsiella pneumoniae*, il existe une séquence d'acides aminés N-

terminale inhabituelle qui comprend 6 répétitions du tripeptide Gly-X-Pro. Ce type de séquence est caractéristique des collagènes animaux et Protéines de type collagène qui forment des structures à trois hélices

Tableau VI : Comparaison des homologies de séquences d'acides aminés entre la *klebsiella pullulanase* (pulA) et les collagènes I, III et IV (112)

Protéine	Résidus	Séquence d'acide aminée
Pul A	11- 29	GXP-GXP-GXP-GXP-GXP-GXP
Collagène I		GXP-GXP-GAD-GPA-GXP-GXP
Collagène III		GXP-GXP-GXP-GXP-GXP
Collagène IV		GAE-GXP-GXP-GXP

G glycine, X tout autre acide aminé, P proline, A alanine, D acide aspartique, E acide glutamique

La pullulanase est exportée à partir de ces bactéries par une voie plutôt inhabituelle localisation transitoire à la surface cellulaire externe où l'enzyme est exposée au environnement et capable d'hydrolyser le substrat pullulan et d'autres dérivés de l'amidon composés.

Des élévations des anticorps IgA et IgG contre les collagènes de type I et de type IV ont été démontré par rapport aux contrôles. Il est intéressant de noter que le collagène de type I est présente principalement dans les tendons et les os.

La possibilité d'anticorps ayant une réaction croisée entre la pulA et le collagène de type I peut être important dans le dépôt de tissu fibreux dans le squelette axial et le développement de l'inflammation aux enthèses ou enthésite

Changements histologiques dans les biopsies musculaires de la cuisse de patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont déjà été rapportés, et le collagène de type III est présent dans les tissus musculaires.

Le collagène de type IV est présent dans les membranes basales, la lame basale, la rétine et cornée. Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante souffrent d'uvéite antérieure aiguë pourrait être déclenché par ces anticorps anti-collagène. L'anticorps se liant à pulA, le collagène de type I et de type IV démontré ici, ainsi que le suggère la réactivité croisée entre la pulA et le collagène de type III peut expliquer certaines des caractéristiques pathologiques de la spondylarthrite ankylosante.

Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante sont habituellement traités avec des médicaments anti-inflammatoires, mais la démonstration que les enzymes pullulanase de *Klebsiella pneumoniae* sont impliqués dans l'utilisation de substrats dépendants de l'amidon pour la croissance de ces microorganismes peut expliquer les schémas observés d'exacerbations et de rémissions. La possibilité se pose en outre que cela pourrait même ouvrir une nouvelle approche de la thérapie impliquant la restriction diététique de l'amidon .

2. Argument sérologiques

Des similitudes moléculaires ou des réactivités croisées existent entre *K. pneumoniae* et divers auto-antigènes (Tableau VII) les anticorps contre ces antigènes bactériens se lient aux tissus portant ces auto-antigènes in vitro ou in vivo. (116, 117)

Il convient de noter que seul un faible pourcentage d'individus HLA B27 positifs sont enclins à développer SA. Seulement individus avec un titre élevé d'anticorps contre *Klebsiella*

Tableau VII: Valeurs statistiques des anticorps contre diverses espèces microbiennes chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (112)

Reference	<i>proteus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Esch</i>	<i>Yersinia</i>	<i>Salm</i>	<i>Strept</i>	<i>Borrelia</i>	<i>Pseud</i>	<i>Candida</i>	<i>Campyl</i>	<i>NBF Spp</i>
Trull et al,1983 [56]		<0.001	NS						NS		
Trull et al,1984 [57]		<0.01		NS	NS			NS			
Ebringer et al,1985[58]	NS	<0.001									
Khalafpour et al, 1988 [59]	NS	<0.005									
Maki-ikola et al,1991 [60]	NS	<0.01	<0.05	NS	NS	NS	NS			NS	
Shodjai-Moradi et al, 1992 [61]	<0.05	<0.001									
Fielder et al, 1995 [22]	NS	<0.001									
Tami et al, 1997 [28]	NS	<0.001	NS								
Tiwana et al, 1997 [62]	NS	<0.001	NS								NS(10)
Maki-ikola et al, 1997 [24]	NS	<0.05	NS								
Ahmadi et al, 1998[63]		<0.001	<0.05		NS	NS					
Blankenberg-sprenkels et al, 1998 [64]	NS	<0.001									
Chou et al,1998 [65]		<0.001	NS	NS	NS	NS				<0.01	

Les valeurs P comparent les patients aux contrôles

Les chiffres entre parenthèses sont des numéros de référence

NS non significatif, Esch: Echerichia, Salm: Salmonella; Strept: Streptococcus; Pseud: Pseudomonas; Campyl:

Campylobacter; FBN: Flore intestinale normale

les microbes sont susceptibles de subir une inflammation des articulations avec dommages pathologiques conséquents et le développement de SA. Patients présentant un SA inactif (ayant une VS et / ou une CRP normale niveaux) n'ont pas d'anticorps élevés contre *Klebsiella*.

Il est important de souligner que les patients doivent être étudié pendant les phases actives de la maladie lorsque l'inflammation est présente, tel que déterminé par VS et CRP. (92)

Dans une étude de 29 patients HLA-B27 positifs avec *Yersinia* arthrite réactive, le statut inflammatoire était inconnu et l'auteur a conclu que la pertinence de mimétisme moléculaire n'était pas clair (118).

Dans une autre étude, les patients SA actifs manquaient taux élevés d'anticorps contre les antigènes de *Yersinia* (119), mais ils avaient des anticorps contre *Klebsiella*. En outre, augmentation des taux d'expression de HLA-B27 chez les patients atteints de SA par rapport aux sujets HLA-B27 positifs en bonne santé (120) rendrait peut-être cette molécule plus accessible à la anticorps anti-*Klebsiella* à réactivité croisée.

Une corrélation positive existe entre les taux d'anticorps dirigés contre *Klebsiella* et la concentration de protéines aiguës chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (121). Activation de compléments et autres cascades inflammatoires ne peuvent être accompli chez les patients avec un haut titres d'anticorps anti-bactérien (122).

Les Infections répétées avec des microbes de *Klebsiella*, qui sont plus susceptible d'être subclinique, entraînera la production de titres élevés d'anticorps bactériens. La liaison de ces les anticorps contre les auto-antigènes réactifs croisés seront alors déclencher une cascade de réponses inflammatoires séquentiellement évoquant la production de diverses cytokines, chimiokines, complément et protéinases conduisant à une inflammation locale avec ou sans effets systémiques.

De plus, une telle activation peut avoir un effet «'bystander'» sur d'autres cellules, y compris les lymphocytes T, ce qui pourrait entraîner amélioration supplémentaire la réponses de l'immunité inflammatoire, avec le développement de l'arthrite ainsi que la caractéristiques extra-articulaires et systémiques de ces maladies.

3. Argument microbiologique.

La détermination de fréquence des espèces de *Klebsiella*, *Enteracter* et de *Yersinia enterocolitica* dans les fèces et l'urine des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ainsi que dans un groupe témoin de sujets sains ayant une distribution par âge et par sexe similaire. Il a également été décidé de corréler ces conclusions avec une évaluation simultanée de l'activité de la maladie et de déterminer si elle était liée à l'uvéite antérieure aiguë.

Dans une étude 63 patients atteints de spondylarthrite ankylosante participant à la

'Clinique de recherche sur la spondylarthrite ankylosante de l'hôpital Middlesex ' et 124 contrôles sains. Les patients sélectionnés avaient été diagnostiqués comme ayant une spondylarthrite ankylosante et étaient âgés de moins de 40 ans au début de l'étude. L'âge et le sexe des patients et les contrôles sont résumés dans le (Tableau VIII). Trois des 63 spondylarthropathies ankylosantes les patients n'avaient pas HLA-B27.

Le groupe de contrôle était composé de membres du personnel, d'étudiants et de patients ambulants convalescents sans maladie arthritique. Aucun patient ou sujet témoin n'a pris antibiotiques pendant au moins 6 semaines.

À l'examen, ils ont été évalués pour l'activité de la maladie actuelle, et ce fut en fonction des critères suivants:

- Échelle visuelle analogique auto-évaluée par le patient de la douleur ou de l'inconfort
- Preuve d'une manifestation périphérique active telle qu'une arthrite aiguë, des épanchements ou uvéite

- Durée de la «raideur matinale»
- Gamme de flexion du rachis lombaire
- Taux de sédimentation des érythrocytes
- Prescription de médicaments anti-inflammatoires et antalgiques

Ces critères ont été utilisés comme base pour classer les patients atteints de la spondylarthrite ankylosante patients en trois catégories d'activité de la maladie: «maladie active», «maladie probablement active» et «maladie inactive». Les lignes directrices suivantes ont été utilisées pour évaluer les patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

3.1. Maladie active

La présence de manifestations périphériques semble être la caractéristique la plus importante. Si ceux-ci étaient présents, alors les autres critères étaient presque toujours fortement positifs.

L'autre considération importante était l'aggravation récente des symptômes en particulier augmenté «rigidité tôt le matin» et l'échec de contrôler les symptômes avec le courant la pharmacothérapie. Si cela s'était produit au cours des 4 semaines précédentes, il était considéré comme indiquant une «maladie active». De légères fluctuations de ces critères n'ont pas été jugées suffisantes pour classer «Maladie active», et le patient a été inclus dans la prochaine année

Tableau VIII: Comparaison de cultures fécales positives et négatives de microorganismes *Klebsiella / Enterobacter* chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante avec et sans contrôle hospitalier de l'uvéite antérieure aiguë (UAA), patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (RA) et étudiantes en physiothérapie (112)

	patients atteints de spondylarthrite ankylosante		Contrôle hospitalier	RA	Etudiantes
	Avec UAA	Sans UAA			
Cultures positives	13	229	51	49	5
Cultures négatives	4	536	106	201	45

3.2. Maladie probablement active

Si seulement certains des critères ci-dessus montraient une aggravation récente ou si la plupart des critères étaient positifs mais stables, en l'absence de manifestations périphériques, le patient a été évalué comme ayant une «maladie probablement active».

3.3. Maladie inactive

Ce groupe de patients atteints de spondylarthrite ankylosante considérait que leurs symptômes contrôlé et souvent volontaire que leur maladie était au repos. Beaucoup de drogues usagées rarement ou pas du tout.

La durée de la «raideur matinale» était souvent courte ou n'avait pas changé une longue période. Un «taux de sédimentation érythrocytaire» élevé n'a pas empêché une évaluation de «maladie inactive»

3.4. Résultats des enquêtes sur l'urine

Aucun échantillon d'urine n'était positif pour *Enterobacter*, *Klebsiella* ou *Yersinia* micro-organismes enterocolitica.

Trois spécimens provenant de sujets témoins étaient positifs, mais les trois individus étaient asymptomatiques.

Par la suite, les cultures d'urine n'ont pas été collectées ou étudiées dans ankylosing patients atteints de spondylarthrite.

3.5. Résultats des enquêtes sur les matières fécales

Les résultats de la classification «activité de la maladie» et des cultures fécales sont résumés dans la (Figure 25)

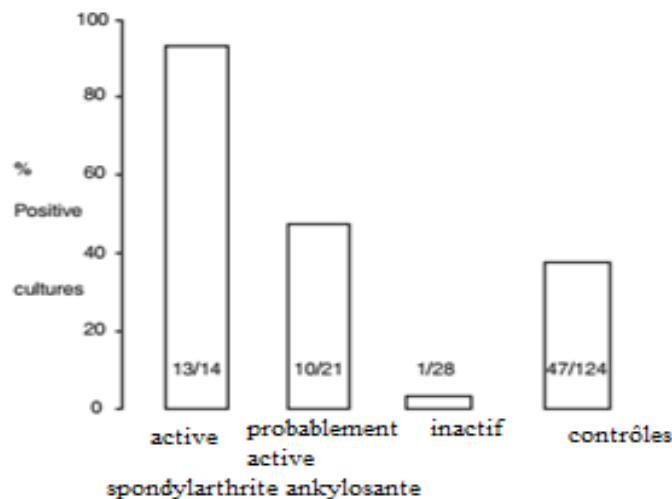


Figure 26: Fréquence de *Klebsiella* microorganisme dans les cultures fécales (112)

14 patients ont été évalués comme ayant une «maladie active», 21 comme étant «la maladie probablement actifs». et 28 comme ayant une« maladie inactive ». Cultures positives pour les espèces de *Klebsiella* ont été obtenues dans 13 (93%) du «groupe actif», 10 (48%) dans le «groupe probablement actif »et seulement 1 (4%) du« groupe inactif ».

Ces études ont montré que les microorganismes de *Klebsiella* peuvent être isolés à partir de cultures de patients atteints de spondylarthrite ankylosante et également de spondylarthrite ankylosante ayant en même temps une uvéite antérieure aiguë. Seulement les patients âgés de 40 ans ou moins ont été sélectionnés pour l'étude avec l'intention d'observer une plus grande proportion de patients avec une maladie inflammatoire précoce et active. La phase active de la spondylarthrite ankylosante survient habituellement dans la deuxième et la troisième décade de la vie, après quoi l'inflammatoire le processus devient souvent quiescent. Il a été considéré qu'une étude sur des patients à prédominance «burn-out» ne produirait aucun résultat concluant, de la même manière que l'examen des patients atteints de cardiopathie rhumatismale chronique produirait peu d'informations sur les infections streptococciques qui ont initié la maladie.

Le microbe *Klebsiella pneumoniae* est conditionnellement pathogène et communément trouvé dans le tractus gastro-intestinal. Nos constatations que ce micro-organisme est souvent associée et précède souvent le soutien de l'uvéite antérieure aiguë l'hypothèse que de nombreux épisodes inflammatoires aigus des patients HLA-B27-positif qu'il s'agisse d'arthrite périphérique aiguë, de maladie spinale ou d'inflammation des yeux, sont toutes les réponses à un

facteur étiologique environnemental commun. Cela reste à voir si *Klebsiella pneumoniae* est ce facteur environnemental.

Récupération accrue des microorganismes de *Klebsiella* chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante a été signalée à Leeds en Angleterre (123), Canada (124) et des États-Unis (125) Cependant, d'autres chercheurs n'ont trouvé aucune corrélation entre le transport fécal de *Klebsiella* et l'activité de la maladie chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (126)

III. Conclusion

Des preuves provenant de plusieurs laboratoires indiquent qu'il existe un mimétisme moléculaire entre le gène HLAB27 et un certain nombre de bactéries gram-négatives, et plus spécialement *Klebsiella Pneumoniae*

Un nombre élevé de cas d'isolation de germes fécaux *klebsiella* ont été rapportés dans plusieurs centres de recherche, aussi bien en Europe qu'en Amérique de Nord.

Des anticorps dirigés vers *Klebsiella* mais pas vers d'autres bactéries ont été retrouvées dans le sang des patients souffrant de SPA, en Angleterre et en Finlande, en utilisant plusieurs techniques différentes

La présence ensemble de microbe présentant des antigènes capable de réactions croisées avec HLAB27 et d'anticorps contre ce germe suggère fortement que la SPA soit une maladie auto-immune, provoquée par une infection, similaire à la situation de la fièvre rhumatismale.

Des essais thérapeutiques incluant l'usage des antibiotiques et d'autres moyens pour éliminer le germe *Klebsiella* devraient être mises en place dans le but commun de valider cette théorie et de déterminer si une telle approche est bénéfique aux patients atteints de spondylarthrite

IV. Résumés

Titre : Implication de *klebsiella* dans la spondylarthrite ankylosante

Auteur : Erraji Abdelouhab

Directeur de thèse : Yassine SEKHSOKH

Mots clés : spondylarthrite ankylosante - étiologie – *klebsiella* - HLA B27-mimétisme moléculaire

La spondylarthrite ankylosante est une maladie rhumatismale inflammatoire chronique touchant préférentiellement des sujets jeunes. Elle est le chef de file d'un groupe de rhumatismes inflammatoires chroniques communément appelés spondylarthropathies ou, plus récemment, spondyloarthrites.

Si les facteurs de prédisposition génétique ont un rôle déterminant dans le risque de développement d'une spondyloarthrite, des facteurs d'environnement sont vraisemblablement nécessaires au déclenchement et peut être à l'entretien de la maladie. L'environnement bactérien occupe une place déterminante dans les arthrites réactionnelles, dans les maladies inflammatoires de l'intestin fréquemment associées aux spondyloarthrites, et probablement dans l'ensemble des spondyloarthrites. Le rôle du microbiote intestinal, bien connu dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, demeure inconnu dans les spondyloarthrites.

Une abondante littérature basée sur les résultats de diverses études génétiques, microbiologiques, moléculaires et immunologiques menées par des groupes de recherche indépendants suggère que *Klebsiella pneumoniae* est le principal agent microbien être impliqué en tant que facteur déclenchant et / ou perpétuant dans l'étiopathogénie de spondylarthrite ankylosante.

Nouveaux marqueurs diagnostiques et des critères basés sur l'association avec des anticorps *anti-Klebsiella* élevés pourraient être utilisés dans la détection des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Au cours des premiers stades de la maladie, et avec les traitements actuels pourraient aider à mettre en œuvre de nouvelles mesures thérapeutiques antimicrobiennes dans gestion la de la spondylarthrite ankylosante.

Summary

Title: Involvement of *klebsiella* in ankylosing spondylarthritis.

Author: Erraji Abdelouhab

Supervisor: Yassine SEKHSOKH

Key words: Ankylosing spondylitis- etiology – *klebsiella* – *HLA B27*- *molecular mimicry*

Ankylosing spondylitis is a chronic inflammatory rheumatic disease affecting especially young people. It is the most common of a group of chronic inflammatory rheumatic disorders commonly known as spondylarthropathies or, more recently, spondyloarthritis.

If the genetic factors are undoubtedly key factors in the pathogenesis of spondyloarthritis, environment factors seem to be necessary to trigger and maybe to perpetuate the disease. Bacterial environment is of crucial importance in reactive arthritis and in inflammatory bowel disease, often associated to spondyloarthritis, and probably in overall spondyloarthritis. The place of the gut microbiota, well known in Crohn's disease and ulcerative colitis, remains unexplored in spondyloarthritis. Periodontitis, which role is established in rheumatoid arthritis, is also associated to the risk of developing a spondyloarthritis.

Extensive literature based on the results of various genetic, microbiological, molecular and immunological studies carried out by independent research groups suggests that *Klebsiella pneumoniae* is the main microbial agent being implicated as a triggering and/or perpetuating factor in the etiopathogenesis of ankylosing spondylitis.

Novel diagnostic markers and criteria based on the association with high anti *Klebsiella* antibodies could be used in the detection of ankylosing spondylitis patients during early stages of the disease, and together with the current treatments might help in implementing the use of new therapeutic anti-microbial measures in the management of ankylosing spondylitis.

ملخص

العنوان: كليبسيلا والتسبب في التهاب الفقرات التصليبي

المؤلف: الراجي عبدالوهاب

المشرف: سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية: التهاب الفقار اللاصق- المسببات- كليبسيلا مستضد الكريات البيضاء البشرية ب27

-التقليد الجزئي

التهاب الفقار اللاصق هو مرض الروماتيزم الالتهابي المزمن الذي يؤثر أساسا على الشباب. هي زعيم مجموعة من التهاب المفاصل الروماتيزم المزمن المعروف باسم سبونديلوأرثروباثيز أو، في الآونة الأخيرة، سبونديلوأرثريت.

إذا كانت العوامل المؤهبة وراثية تلعب دورا رئيسيا في خطر الإصابة سبونديلوأرثريتيس، فإن العوامل البيئية من المرجح أن تكون ضرورية لإثارت و استدامت المرض. البيئة البكتيرية تلعب دورا رئيسيا في التهاب المفاصل التفاعلي التفاعلي، في مرض التهاب الأمعاء المرتبطة في كثير من الأحيان مع التهاب سبونديلوأرثريتيس التهاب سبونديلوأرثريتيس، وربما في جميع سبونديلوأرثريتيس. دور المجهرية الأمعاء، المعروف جيدا في مرض كرون و التهاب القولون التقرحي، لا يزال غير معروف في التهاب المفاصل الفقاري

وتشير الأدبيات الواسعة المستندة إلى نتائج الدراسات الوراثة والميكروبيولوجية والجزئية والمناعية المختلفة التي أجرتها مجموعات بحثية مستقلة إلى أن كليبسيلا بنيومونيا هي العامل الميكروبي الأساسي الذي يشارك كعامل مؤثر و / أو دائم في التسبب التهاب المفاصل الفقاري.

علامات التشخيص جديدة على أساس الارتباط مع الأجسام المضادة لمكافحة كليبسيلا عالية يمكن استخدامها في الكشف عن المرضى الذين يعانون من أس في المراحل المبكرة من المرض، ومع العلاجات الحالية يمكن أن تساعد على تنفيذ تدابير علاجية جديدة مضادات الميكروبات في التكفل بالتهاب المفاصل الفقاري

V. Références bibliographiques

- [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 & Rheumatology*. 2013;65(1):12-20.
- [2] Feldtkeller E, Khan M, Van Der Heijde D, Van Der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2003;23(2):61-6.
- [3] Chhem RK, Schmit P, Fauré C. Did Ramesses II really have ankylosing spondylitis? A reappraisal. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2004;55(4):211.
- [4] Duan R, Leo P, Bradbury L, Brown MA, Thomas G. Gene expression profiling reveals a downregulation in immune-associated genes in patients with AS. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010:annrheumdis111690.
- [5] Assassi S, Reveille JD, Arnett FC, Weisman MH, Ward MM, Agarwal SK, et al. Whole-blood gene expression profiling in ankylosing spondylitis shows upregulation of toll-like receptor 4 and 5. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(1):87-98.

- [6] Pimentel-Santos FM, Ligeiro D, Matos M, Mourão AF, Costa J, Santos H, et al. Whole blood transcriptional profiling in ankylosing spondylitis identifies novel candidate genes that might contribute to the inflammatory and tissue-destructive disease aspects. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(2):R57.
- [7] Sharma SM, Choi D, Planck SR, Harrington CA, Austin CR, Lewis JA, et al. Insights in to the pathogenesis of axial spondyloarthritis based on gene expression profiles. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(6):R168.
- [8] Toussirot É. Des spondylarthropathies aux spondyloarthrites: vers une nouvelle dénomination pour un diagnostic précoce et de nouvelles indications thérapeutiques? *La Revue de medecine interne*. 2013;34(11):661-6.
- [9] Malaviya A. Classification of spondyloarthritis: a journey well worth. *Indian Journal of Rheumatology*. 2013;8(3):122-9.
- [10] Claudepierre P, Wendling D, Breban M, Goupille P, Dougados M. Spondylarthrite ankylosante, spondylarthropathies, spondylarthrite (s) ou spondyloarthrites: de quoi parlons-nous ou comment mieux se comprendre? : Elsevier Masson; 2012.
- [11] Sibia J, Pham T, Sordet C, Jaulhac B, Claudepierre P. Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies. *EMC-Médecine*. 2005;2(5):488-511.

- [12] Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(10):1431-5.
- [13] Gran JT, Husby G, editors. *The epidemiology of ankylosing spondylitis*. Seminars in arthritis and rheumatism; 1993: Elsevier.
- [14] Boyer G, Templin D, Corroni-Huntley J, Everett D, Lawrence R, Heyse S, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2292-7.
- [15] Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, et al. Association of hla-b39 with hla-b27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in japanese patients. *Arthritis & Rheumatology*. 1995;38(11):1672-7.
- [16] Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(3):401-17.
- [17] Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Dantis P, Voudouris C, Georgountzos A, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(7):1589-601.
- [18] Steven M. Prevalence of chronic arthritis in four geographical areas of the Scottish Highlands. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(2):186-94.

- [19] Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis & Rheumatology*. 1998;41(1):58-67.
- [20] Akkoc N, Khan MA. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52(12):4048-9.
- [21] Mijiyawa M, Amanga K, Oniankitan O, Pitche P, Tchangaï-Walla K. Les connectivites en consultation hospitalière à Lomé (Togo). *La Revue de medecine interne*. 1999;20(1):13-7.
- [22] Davatchi F, Nikbin B, Ala F. Histocompatibility antigens (HLA) in rheumatic diseases in Iran. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1977;3:36-8.
- [23] Askari A, Al-Bdour MD, Saadeh A, Sawalha AH. Ankylosing spondylitis in north Jordan: descriptive and analytical study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(7):571-3.
- [24] Alharbi S, Mahmoud F, AwAdi AA, Al Jumma R, Khodakhast F, Alsulaiman S. Association of MHC class I with spondyloarthropathies in Kuwait. *International Journal of Immunogenetics*. 1996;23(1):67-70.
- [25] Belkhou A, Bakri Y, Yakoubi H, Amine M, Niamane R, El Hassani S. Prévalence du gène HLA B-27 dans la spondylarthrite ankylosante au Maroc. *Rev Mar Rhum*. 2013;25:38-41.

- [26] Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington S. Ankylosing spondylitis--an analytical review of 1500 patients: the changing pattern of disease. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(8):1234-8.
- [27] Bardin T Kuntz D BT. Les arthrites réactionnelles. In: , *Thérapeutique rhumatologique* 1995. p. 391-3.
- [28] Amor B, Bouchet H, Delrieu F. Enquete nationale sur les arthrites réactionnelles de la Societe Francaise de Rhumatologie. *Revue du Rhumatisme*. 1983;50(11):733-43.
- [29] Dougados M, Kahan, A. & Revel, M. *La spondylarthrite en 100 questions* édition 2005.
- [30] El Maghraoui A, Mounach A. Les manifestations extra-articulaires de la spondylarthrite ankylosante. Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V–Rabat *Revue marocaine de rhumatologie*. 2012;19:34-6.
- [31] Breban M. *La spondylarthrite*: John Libbey Eurotext; 2004.
- [32] Taarit CB, Ajlani H, Moussa FB, Abdallah TB, Maïz HB, Khedher A. Les manifestations renales de la spondylarthrite ankylosante: a propos de 210 cas. *La Revue de medecine interne*. 2005;26(12):966-9.
- [33] Kouyoumdjian P, Guerin P, Schaelderle C, Asencio G, Gille O. Fracture of the lower cervical spine in patients with ankylosing spondylitis: retrospective study of 19 cases. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2012;98(5):543-51.

- [34] Duhem-Tonnelle V, Duhem R, Allaoui M, Chastanet P, Assaker R. Fracture luxation du rachis cervical chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante: à propos de six cas. *Neurochirurgie*. 2008;54(1):46-52.
- [35] Toussirot E, Wendling D. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. *La Revue de medecine interne*. 2006;27(10):762-71.
- [36] Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmunity reviews*. 2007;6(3):183-9.
- [37] Castro JAL. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunology letters*. 2007;108(1):27-33.
- [38] López-Larrea C, González S, Martínez-Borra J. The role of HLA-B27 polymorphism and molecular mimicry in spondylarthropathy. *Molecular medicine today*. 1998;4(12):540-9.
- [39] Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang J-P, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*. 1990;63(5):1099-112.
- [40] Breban M, May E. Treatment of the SpA-like disease in HLA B27 transgenic animals. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(6; SUPP/28):S50-S1.

- [41] Brown MA, Kennedy LG, Macgregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis & Rheumatology*. 1997;40(10):1823-8.
- [42] Mielants H, Veys E, Cuvelier C, De Vos M, Goemaere S, De Clercq L, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(12):2273-8.
- [43] Benjamin R, Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunology today*. 1990;11:137-42.
- [44] Schwimmbeck PL, Yu D, Oldstone M. Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. Molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae* as potential mechanism of autoimmune disease. *Journal of Experimental Medicine*. 1987;166(1):173-81.
- [45] Adams D, Knight J, Ebringer A. The autoimmune model of schizophrenia. *ISRN psychiatry*. 2012;2012.
- [46] Khare SD, Hansen J, Luthra HS, David CS. HLA-B27 heavy chains contribute to spontaneous inflammatory disease in B27/human beta2-microglobulin (beta2m) double transgenic mice with disrupted mouse beta2m. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(12):2746.

- [47] Claudepierre P, Voisin M-C. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2005;72(1):32-7.
- [48] Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. T (H) 17 lymphocytes: induction, phenotype, functions, and implications in human disease and therapy. *La Revue de medecine interne/fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2011;32(5):292-301.
- [49] Toussirot E WD, of Ti, Rev as, 2006;27:762-71 MI.
- [50] Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2006;20(3):571-91.
- [51] Conigliaro P, Scrivo R, Valesini G, Perricone R. Emerging role for NK cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(10):577-81.
- [52] Pertuiset E. Diagnostic précoce des spondylarthropathiesn Diagnosis of early spondyloarthritis. *La Revue de medecine interne*. 2008;29:596-605.
- [53] Braun Jv, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):896-904.

- [54] Mansour M, Cheema GS, Naguwa SM, Greenspan A, Borchers AT, Keen CL, et al., editors. Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment. Seminars in arthritis and rheumatism; 2007: Elsevier.
- [55] Ehrenfeld M. Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies. Autoimmunity reviews. 2010;9(5):A325-A9.
- [56] Lories RJ LF, protein Bm, arthritis. sa, Rev. CGF, 2009;20:467-73.
- [57] Davis JC, editor Understanding the role of tumor necrosis factor inhibition in ankylosing spondylitis. Seminars in arthritis and rheumatism; 2005: Elsevier.
- [58] Schett G, Rudwaleit M. Can we stop progression of ankylosing spondylitis? Best practice & research Clinical rheumatology. 2010;24(3):363-71.
- [59] Dougados M BD, Lancet. S, 2011;377:2127-37.
- [60] Vinkhuyzen AA, Wray NR, Yang J, Goddard ME, Visscher PM. Estimation and partition of heritability in human populations using whole-genome analysis methods. Annual review of genetics. 2013;47:75-95.
- [61] Doré J CG. The human intestinal microbiota. 2010;;34:S7–15.
- [62] Ehrlich SD. Metagenomics of the intestinal microbiota: potential applications. Gastroenterologie clinique et biologique. 2010;34:S23-S8.

- [63] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-30.
- [64] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *nature*. 2011;473(7346):174-80.
- [65] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
- [66] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6.
- [67] Breban M. Gut microbiota and inflammatory joint diseases. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2016;83(6):645-9.
- [68] Lopetuso LR, Scaldaferri F, Petito V, Gasbarrini A. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. *Gut pathogens*. 2013;5(1):23.
- [69] Kohashi O, Kuwata J, Umehara K, Uemura F, Takahashi T, Ozawa A. Susceptibility to adjuvant-induced arthritis among germfree, specific-pathogen-free, and conventional rats. *Infection and immunity*. 1979;26(3):791-4.

- [70] Kohashi O, Kohashi Y, Takahashi T, Ozawa A, Shigematsu N. Reverse effect of gram-positive bacteria vs. gram-negative bacteria on adjuvant-induced arthritis in germfree rats. *Microbiology and immunology*. 1985;29(6):487-97.
- [71] Breban M, Moreau M, Fournier C, Ducluzeau R, Kahn M. Influence of the bacterial flora on collagen-induced arthritis in susceptible and resistant strains of rats. *Clinical and experimental rheumatology*. 1993;11(1):61-4.
- [72] Wu H-J, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32(6):815-27.
- [73] Yoshitomi H, Sakaguchi N, Kobayashi K, Brown GD, Tagami T, Sakihama T, et al. A role for fungal β -glucans and their receptor Dectin-1 in the induction of autoimmune arthritis in genetically susceptible mice. *Journal of Experimental medicine*. 2005;201(6):949-60.
- [74] Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LA, Koenders MI, Devesa I, Roelofs MF, Radstake TR, et al. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(1):205.
- [75] Breban M, Araujo LM, Chiocchia G. Animal models of spondyloarthritis: do they faithfully mirror human disease? *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(7):1689-92.

- [76] Rehaume LM, Mondot S, Aguirre de Cárcer D, Velasco J, Benham H, Hasnain SZ, et al. ZAP-70 Genotype Disrupts the Relationship Between Microbiota and Host, Leading to Spondyloarthritis and Ileitis in SKG Mice. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(10):2780-92.
- [77] Taugor JD, Maika SD, Satumtira N, Dorris ML, McLean IL, Yanagisawa H, et al. Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Immunological reviews*. 1999;169(1):209-23.
- [78] Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009;35(1):21-44.
- [79] Saario R, Toivanen A. Chlamydia pneumoniae as a cause of reactive arthritis. *British journal of rheumatology*. 1993;32(12):1112-.
- [80] Hannu T, Puolakkainen M, Leirisalo-Repo M. Chlamydia pneumoniae as a triggering infection in reactive arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(5):411-4.
- [81] Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis & Rheumatology*. 2012;64(4):1134-44.
- [82] Chimenti MS, Ballanti E, Perricone C, Cipriani P, Giacomelli R, Perricone R. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(5):599-606.

- [83] Gladman DD, Farewell VT. HLA studies in psoriatic arthritis: current situation and future needs. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(1):4-6.
- [84] Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, Krueger GG, Elder JT, Rahman P. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(7):1449-53.
- [85] Ibrahim G, Waxman R, Helliwell P. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1373-8.
- [86] Gladman D, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(suppl 2):ii14-ii7.
- [87] O'Neill T *SAPaHbaeB*, 1994;8:245–61 CR.
- [88] Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(5):1247-50.
- [89] Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis care & research*. 2011;63(8):1091-7.

- [90] EBRINGER R, COOKE D, Cawdell D, Cowling P, EBRINGER A. Ankylosing spondylitis: klebsiella and HL-A B27. Oxford University Press; 1977.
- [91] Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. *Baillière's Clinical Rheumatology*. 1989;3(2):321-38.
- [92] Tani Y, Tiwana H, Hukuda S, Nishioka J, Fielder M, Wilson C, et al. Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(1):109-14.
- [93] Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(27):2068-74.
- [94] . Zambrano-Zaragoza F Ga-LE, Dominguez-Lo'pez MI. CD4 and CD8 T cell, cells rtrrfKpipbm, 2005;57:555–62. fpwasRIC.
- [95] Freney J RF, Hansen W, and Bollet TC. . *Précis de bactériologie clinique*. 2000.
- [96] Brenner DJaSJTGKNRBsMoSBSE.
- [97] Fauchère J-L, Avril J-L. *Bactériologie générale et médicale*: Ellipses; 2002.
- [98] Bagley ST. Habitat association of Klebsiella species. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1985;6(2):52-8.

- [99] Haverkorn ML, Michel M. Nosocomial klebsiellas: I. Colonization of hospitalized patients. *Epidemiology & Infection*. 1979;82(2):177-93.
- [100] Drancourt M, Bollet C, Carta A, Rousselier P. Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2001;51(3):925-32.
- [101] Le Minor L and Véron M. 1989. *Bactériologie médicale* éé, Flammarion, Médecine-Sciences P-.
- [102] Dabernat H, O. Petitjean, and S. J. P. W. P. Schlemmer. 1997.. *Infectiologie de A à Z*.354-355.
- [103] Cryz S, Fürer F, Germanier R. Experimental *Klebsiella pneumoniae* burn wound sepsis: role of capsular polysaccharide. *Infection and immunity*. 1984;43(1):440-1.
- [104] Domenico P, Johanson W, Straus D. Lobar pneumonia in rats produced by clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and immunity*. 1982;37(1):327-35.
- [105] Highsmith AK, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae*: selected virulence factors that contribute to pathogenicity. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 1985;6(2):75-7.
- [106] (Oelschlaeger and Tall 1997; Alvarez MeaC, Borrell et al. 2002).

- [107] Simoons-Smit V-vVeaK, Nissimov et al. 1995; Cortes, Borrell et al. 2002; Lin, Chang et al. 2004).
- [108] Struve C, Bojer M, Krogfelt KA. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* type 1 fimbriae by detection of phase variation during colonization and infection and impact on virulence. *Infection and immunity*. 2008;76(9):4055-65.
- [109] Sebghati TAS, Korhonen TK, Hornick DB, Clegg S. Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of *Klebsiella* strains. *Infection and immunity*. 1998;66(6):2887-94.
- [110] Brisse S, Grimont F, Grimont PA. the genus *Klebsiella*. *The Prokaryotes*: Springer; 2006. p. 159-96.
- [111] Roberts G, Brill W. Genetics and regulation of nitrogen fixation. *Annual Reviews in Microbiology*. 1981;35(1):207-35.
- [112] Ebringer A. *Ankylosing spondylitis and Klebsiella*: Springer Science & Business Media; 2012.
- [113] Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to *Klebsiella*—the evidence. *Clinical rheumatology*. 2007;26(6):858-64.
- [114] Kühn K. In: Mayne R BR, editors. . London:, Academic;. *Structure and function of collagen types*. 1987. .
- [115] Charalambous B, Keen J, McPherson M. Collagen-like sequences stabilize homotrimers of a bacterial hydrolase. *The EMBO journal*. 1988;7(9):2903.

- [116] Wilson C, Rashid T, Tiwana H, Beyan H, Hughes L, Bansal S, et al. Cytotoxicity responses to peptide antigens in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(5):972-8.
- [117] Husby G, Tsuchiya N, Schwimmbeck PL, Keat A, Pahle JA, Oldstone M, et al. Cross-reactive epitope with *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase in articular tissue of HLA-B27+ patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*. 1989;32(4):437-45.
- [118] Lahesmaa R, Skurnik M, Granfors K, Möttönen T, Saario R, Toivanen A, et al. Molecular mimicry in the pathogenesis of spondyloarthropathies. A critical appraisal of cross-reactivity between microbial antigens and HLA-B27. *Rheumatology*. 1992;31(4):221-9.
- [119] Toivanen A, Stahlberg T, Granfors K, Ebringer A. Absence of antibodies to *Yersinia enterocolitica* in patients with ankylosing spondylitis in London. *The Lancet*. 1986;328(8520):1400.
- [120] Cauli A, Dessole G, Fiorillo M, Vacca A, Mamei A, Bitti P, et al. Increased level of HLA-B27 expression in ankylosing spondylitis patients compared with healthy HLA-B27-positive subjects: a possible further susceptibility factor for the development of disease. *Rheumatology*. 2002;41(12):1375-9.
- [121] Cowling P, Ebringer R, Cawdell D, Ishii M, Ebringer A. C-reactive protein, ESR, and *klebsiella* in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(1):45-9.

- [122] Ebringer A. Ankylosing spondylitis is caused by Klebsiella. Evidence from immunogenetic, microbiologic, and serologic studies. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1992;18(1):105-21.
- [123] Eastmond C, Willshaw H, Burgess S, Shinebaum R, Cooke EM, Wright V. Frequency of faecal Klebsiella aerogenes in patients with ankylosing spondylitis and controls with respect to individual features of the disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(2):118-23.
- [124] Hunter T, Harding GK, Kaprove RE, Schroeder ML. Fecal carriage of various Klebsiella and Enterobacter species in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatology*. 1981;24(1):106-8.
- [125] Kuberski TT, Morse HG, Rate RG, Bonnell MD. Increased recovery of Klebsiella from the gastrointestinal tract of Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology*. 1983;22(suppl_2):85-90.
- [126] Warren R, Brewerton D. Faecal carriage of klebsiella by patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1980;39(1):37-44.

Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم



أنا أراقب الله في مهنتي

أنا أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي
وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

أنا أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة
العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه
المريض وكرامته الإنسانية.

أنا ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها
وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أنا لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع
عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال
معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من
طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 128

سنة : 2017

كليبسيلا والتسبب في التهاب الفقرات التصلبي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: عبد الوهاب الراجي

المزاد في: 04 ماي 1991 بالدار البيضاء

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التهاب الفقرات التصلبي – المسببات – كليبسيلا –
مستضد الكريات البيضاء البشرية ب 27 – التقليد الجزيئي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة