

RENVOI PRÉCOCE AU SPÉCIALISTE DE PATIENTS AVEC UNE SUSPICION DE SPONDYLO-ARTHROPATHIE AXIALE EN PREMIÈRE LIGNE : les résultats belges de l'étude RADAR

J. BENTIN (1), L. VAN PRAET (2), M. MALAISE (3), D. FRANÇOIS (4), H. MIELANTS (2)

RESUME : Actuellement, 5 à 7 ans s'écoulent entre les premiers symptômes et le diagnostic de spondylarthrite ankylosante. Mieux référer les patients pourrait réduire ce délai et ainsi accélérer la mise en place d'un traitement adapté. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de 2 stratégies de références utilisées en 1^{ère} ligne. En Belgique, 208 médecins assignés à 16 centres de rhumatologie ont été randomisés pour référer des patients avec des lombalgies chroniques (débutant avant 45 ans) en suivant l'une des 2 stratégies de références. Stratégie 1 : (positif à 1 des 3 critères) lombalgies inflammatoires, HLA-B27, sacro-iliite par imagerie; Stratégie 2 : (positif à 2 des 6 critères) lombalgies inflammatoires, HLA-B27, sacro-iliite par imagerie, historique familiale, bonne réponse aux AINS, manifestations extra-articulaires. Parmi les 141 patients référés respectivement dans la stratégie 1 et 2, 26,0 et 36,9% ont été diagnostiqués avec une Spondyloarthrite (SpA) axiale. Les lombalgies inflammatoires, sacro-iliite et bonne réponse aux AINS étaient les 3 critères les plus utilisés (respectivement 92,9%, 36,2 % et 33,3%). Cette étude met en évidence la grande prévalence de SpA axiale non diagnostiquée chez les patients avec des lombalgies chroniques et confirme la nécessité d'améliorer la connaissance des signes caractéristiques de la maladie. **MOTS-CLÉS :** *Spondylarthrite ankylosante - Spondylarthrite axiale - Diagnostic - Lombalgie inflammatoire - Lombalgie chronique*

EARLY REFERRAL OF FIRST LINE PATIENTS SUSPECTED OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS :THE BELGIAN RESULTS OF THE RADAR STUDY
SUMMARY : Currently, there is a 5 to 7 years gap between the first symptoms and the diagnosis of ankylosing spondylitis. A better patient referral might reduce this gap and accelerate the adequate treatment implementation. The study objective was to compare 2 referral strategies used in first line. In Belgium, 208 referral physicians assigned to 16 rheumatology centres were randomized to refer chronic back pain patients (with onset <45 years) using 1 of the 2 referral strategies : Strategy 1 :1 of 3 criteria (inflammatory back pain, HLA-B27, sacroiliitis on imaging); or Strategy 2 : 2 of 6 criteria (IBP inflammatory back pain, HLA-B27, sacroiliitis, family history, good response to NSAIDs, extra-articular manifestations). Among the 141 referred patients with strategy 1 and 2, 26.0 and 36.9% respectively were diagnosed with Axial Spondylarthritis (SpA). Inflammatory back pain, sacroiliitis and good respond to NSAIDs were the most frequently used criteria (92.9 %, 36.2 % and 33.3% respectively). This study emphasizes the high prevalence of undiagnosed axial SpA in patients with chronic back pain and stressed the necessity to increase awareness of the disease.
KEYWORDS : *Ankylosing spondylitis - Axial Spondylarthritis - Diagnosis - Chronic back pain - Inflammatory back pain*

INTRODUCTION

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une affection inflammatoire du squelette axial pouvant également porter atteinte aux articulations périphériques. Elle touche davantage d'hommes que de femmes (3/1) et apparaît entre 16 et 40 ans. La prévalence mondiale de la maladie, y compris sa forme précoce, avoisine 0,5 % (1). Dans la pratique journalière, la SA représente 5 % des patients souffrant de lombalgie chronique (2). Des manifestations extra-articulaires de type psoriasis, douleur intestinale inflammatoire ou uvéite y sont parfois associées. Actuellement, 5 à 7 ans s'écoulent en moyenne entre les premiers signes de la maladie et le diagnostic de SA (3). Durant cette

période, la plupart des patients ne bénéficient ni d'un traitement adapté, ni d'un suivi par un médecin spécialiste (par ex. un rhumatologue). Outre les implications économiques, tant pour le patient que pour la société, ce retard entraîne une atteinte structurelle de la colonne vertébrale, des articulations et des insertions tendineuses, l'atteinte d'autres organes, ainsi que des limitations fonctionnelles qui diminuent la qualité de vie des patients. Le diagnostic précoce de la SA peut favoriser un accès plus rapide à un traitement adéquat ainsi que le ralentissement, voire l'arrêt, de l'évolution de la maladie.

De nouveaux critères ont dès lors été publiés récemment pour la spondyloarthropathie axiale (SpA), pour identifier un stade précoce de SA (4), chez les patients qui ne présentent pas encore d'anomalies radiographiques identifiables. Le délai que l'on observe entre les premiers symptômes et le diagnostic suggèrerait qu'il existe encore un manque d'information auprès du corps médical en charge de ces patients.

Les méthodes de diagnostics actuelles de la SA, dans sa forme axiale, utilisées par les médecins généralistes et d'autres médecins référents

(1) Service de Rhumatologie, CHU Brugmann, Bruxelles.

(2) Service de Rhumatologie, UZ Gent.

(3) Service de Rhumatologie, CHU de Liège.

(4) Médecine Physique et Service de Rhumatologie, Cliniques de l'Europe/St Michel, Bruxelles.

sont peu performantes. Des méthodes de dépistage combinées pourraient contribuer à faciliter le diagnostic.

Ces dernières années, les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et surtout les anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor) ont prouvé leur capacité à améliorer considérablement la qualité de vie et l'aptitude au travail des patients AS (5, 6).

Le diagnostic et le traitement précoces (avant l'apparition d'anomalies structurales) sont donc très importants, tant pour les patients que pour la société.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif de l'étude est de déterminer quels sont les critères de choix évoquant la SA, qui serviront le médecin traitant ou le médecin référent à cerner le diagnostic de SA.

Les données démographiques et le profil des patients sont aussi collectés.

PATIENTS ET MÉTHODES

Cette étude internationale, multicentrique et observationnelle a été menée de juin 2008 à janvier 2010. Mille septante-deux patients issus de 19 pays ont été inclus de par le monde. L'étude a été réalisée selon les règles de bonne pratique clinique.

La Belgique a inclus le plus grand nombre de patients, avec 141 patients répartis sur 16 centres reconnus. Tous ces centres ont travaillé en étroite collaboration avec des médecins généralistes locaux et des spécialistes en médecine physique pour le renvoi de ces patients cibles. Chaque médecin référant aura pour but d'identifier des patients souffrant de lombalgie chronique (> 3 mois) ayant débuté avant l'âge de 45 ans.

Le réseau local de médecins référents de chaque centre a été randomisé (rapport 1:1; randomisation en groupe) à l'une des stratégies de dépistage suivantes.

STRATÉGIE DE DÉPISTAGE 1

Le patient répond au moins à l'un des trois critères suivants :

1. Lombalgies inflammatoires
2. Human leukocyte antigen B27 (HLA-B27) - positif
3. Sacro-iliite à l'imagerie (radiographie, IRM ou scintigraphie osseuse)

STRATÉGIE DE DÉPISTAGE 2

Le patient satisfait au moins à 2 des 6 critères suivants :

1. Lombalgies inflammatoires
2. Antigène leucocytaire humain B27 (HLA-B27) - positif
3. Sacro-iliite à l'imagerie (radiographie, IRM ou scintigraphie osseuse)
4. Antécédents familiaux de SpA axiale
5. Bonne réponse des dorso-lombalgies aux AINS
6. Manifestations extra-articulaires connues

Les lombalgies inflammatoires (IBP) ont été définies selon les critères suivants (7)

Lombalgies chroniques (> 3 mois) ayant débuté avant l'âge de 45 ans, avec au moins 2 des 4 critères suivants :

1. Raideur matinale > 30 minutes
2. Douleurs nocturnes ou tôt le matin (2^{ème} partie de la nuit) qui réveillent le patient
3. Douleurs qui s'améliorent avec le mouvement, mais pas au repos
4. Douleurs dans les cuisses, alternativement à gauche et à droite

Les patients souffrant de SA ou de SpA axiale connue ont été exclus de l'étude.

Ceux qui répondent aux critères d'inclusion ont été renvoyés vers l'un des centres reconnus. Ils ont été évalués par un rhumatologue pour la SpA axiale à l'aide d'une anamnèse exhaustive, un examen clinique, un examen sanguin, une radiographie et une IRM. Le diagnostic de SpA axiale a été posé sur la base de l'opinion du rhumatologue (expert opinion), le patient ne devant pas satisfaire aux critères de New York modifiés pour l'AS (8) (les nouveaux critères ASAS pour la SpA axiale n'étaient pas encore publiés à ce moment).

Les patients référés ont également rempli un questionnaire en rapport avec le type, la durée et le moment des dorso-lombalgies, d'autres symptômes de SpA (par ex. arthrite, enthésite, dactylite, uvéite). Les résultats d'examens antérieurs, y compris des examens sanguins et d'imagerie ont également été collectés.

RÉSULTATS

Au total, 1.072 patients ont été renvoyés vers un centre reconnu; 504 selon la stratégie 1 et 568 selon la stratégie 2. Les données démographiques et les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS EN FONCTION DE LA STRATÉGIE DE RENVOI

Paramètres	Stratégie 1 n = 75	Stratégie 2 n = 66
Sexe, N (%)		
Hommes	30 (40,0)	37 (56,1)
Femmes	45 (60,0)	29 (43,9)
Âge (années) moyen ± écart type	34,0 ± 9,0	36,0 ± 11,0
Race, N (%)		
Caucasiens	72 (96,0)	63 (95,5)
Autres races	3 (4,0)	3 (4,5)
ESR (mm/h) moyenne ± écart type	11,8 ± 12,74	9,3 ± 9,95
CRP (mg/l) moyenne ± écart type	8,4 ± 14,74	5,1 ± 8,57
BASMI moyen ± écart type (0-10) (a)	1,2 ± 0,77	1,5 ± 1,08
BASFI moyen ± écart type (0-10) (b)	3,4 ± 2,09	3,4 ± 1,90
BASDAI moyen ± écart type (0-10) (c)	4,6 ± 1,74	4,6 ± 1,68
Autres SpA manifestations, N (%)		
Total	27 (36,0)	27 (40,9)
Oligo-arthrite périphérique asymétrique	2 (2,7)	1 (1,5)
Enthésite	5 (6,7)	5 (7,6)
Uvéite antérieure aiguë	3 (4,0)	5 (7,6)
Dactylite	1 (1,3)	0 (0)
Psoriasis	4 (5,3)	6 (9,1)
Inflammation intestinale chronique	3 (4,0)	2 (3,0)
Antécédents familiaux de SpA	12 (16,0)	16 (24,2)
(a) Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (b) Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (c) Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index		

L'étude multicentrique nous apprend que, suite à la stratégie 1, 35,6 % (176/494) des patients ont été diagnostiqués porteurs de SpA axiale, et 39,8 % (221/555) avec la stratégie 2 (différence de 4,40 %; IC 95 % : -7,09 %, 15,89 %). Cette différence n'était pas statistiquement significative.

En Belgique, 138 patients ont été référés vers 16 centres reconnus, 73 selon la stratégie 1 et 65 selon la stratégie 2. Les données démographiques et les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes (Tableau I). L'âge moyen des patients était de 35,3 ans (16-69), avec 47,5 % d'hommes.

Après renvoi selon la stratégie 1, 26 % (19/73) des patients ont été diagnostiqués avec une SpA axiale, contre 36,9 % (24/65) après un renvoi selon la stratégie 2 (Tableau II).

Parmi les 43 patients diagnostiqués avec une SpA axiale, 34 patients (79,1 %) ont été classés comme SA selon les critères modifiés de New York (SpA axiale radiographique) et 9 patients (20,9 %) comme une SpA axiale non radiographique.

Les résultats belges concernant chaque critère de renvoi utilisé au sein de chaque stratégie et sa contribution au diagnostic sont représentés dans les tableaux III et IV.

TABLEAU II. DIAGNOSTIC DE SpA AXIALE SELON LA STRATÉGIE DE RENVOI

Diagnostic	Stratégie 1 n = 75	Stratégie 2 n = 66	Combiné n = 141
Diagnostic de SpA axiale	19 (26,0 %)	24 (36,9 %)	43 (31,2 %)
SpA axiale possible	7 (9,6 %)	9 (13,8 %)	16 (11,6 %)
SpA certaine + possible	26 (35,6 %)	33 (50,8 %)	59 (42,8 %)
SpA radiographique	14 (19,2 %)	20 (30,8 %)	34 (24,6 %)
SpA non radiographique	5 (6,8 %)	4 (6,2 %)	9 (6,5 %)
Absence de SpA axiale	47 (64,4 %)	32 (49,2 %)	79 (57,2 %)

DISCUSSION

Le premier et principal constat est que des stratégies de renvoi bien structurées ont permis de poser un diagnostic certain chez 43 patients (31,2 %) et un diagnostic de probabilité de SpA axiale chez 16 autres patients (11,6 %), qu'il y a lieu de considérer comme des patients SpA précédemment méconnus. Ceci prouve une fois de plus qu'il existe probablement de nombreux patients chez qui le diagnostic n'est pas ou

TABLEAU III. UTILISATION DE CRITÈRES PAR LE MÉDECIN RÉFÉRENT ET CONCORDANCE* AVEC L'OPINION DU RHUMATOLOGUE

Critères de renvoi	Utilisation de critères par le médecin référent			Concordance avec l'opinion d'un rhumatologue		
	Stratégie 1 N = 75 N (%)	Stratégie 2 N = 66 N (%)	Combiné N = 141 N (%)	Stratégie 1 N (%)	Stratégie 2 N (%)	Combiné N (%)
Antécédents familiaux de SpA axiale	-	7 (10,6 %)	7 (5,0 %)	-	6 (100 %)	6 (100 %)
HLA-B27	13 (17,3 %)	15 (22,7 %)	28 (19,9 %)	12 (100 %)	15 (100 %)	27 (100 %)
Lombalgies inflammatoires	67 (89,3 %)	64 (97,0 %)	131 (92,9 %)	48 (80,0 %)	50 (94,3 %)	98 (86,7 %)
Manifestations extra-articulaires connues	-	10 (15,2 %)	10 (7,1 %)	-	8 (80,0 %)	8 (80,0 %)
Bonne réponse aux AINS	-	47 (71,2 %)	47 (33,3 %)	-	34 (77,3 %)	34 (77,3 %)
Sacro-iliite (à l'imagerie)	24 (32,0 %)	27 (40,9 %)	51 (36,2 %)	14 (60,9 %)	16 (61,5 %)	30 (61,2 %)

* Les données manquantes en rapport avec la concordance ne figurent pas dans le tableau

TABLEAU IV. CONTRIBUTION DE CHAQUE CRITÈRE AU DIAGNOSTIC DE SpA AXIALE CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE LOMBALGIES CHRONIQUES AYANT DÉBUTÉ < 45 ANS

Critères	VPP	VPN	Sensibilité	Spécificité	Taux de probabilité positive	Taux de probabilité négative
	% (a)	% (b)	%	%	LR	LR
Sacro-iliite (à l'imagerie)	80	88,8	78	89,7	7,6	0,2
HLA-B27	66,7	77	56,4	83,8	3,5	0,5
Manifestations extra-articulaires connues	39,3	65,6	25,6	78,2	1,2	1
Antécédents familiaux de SpA axiale	23,1	63,6	7,1	87,2	0,6	1,1
Bonne réponse aux AINS	42	72,7	82,9	28,6	1,2	0,6
Lombalgies inflammatoires	44,2	88,9	95	25	1,3	0,2

(a) Valeur prédictive positive
(b) Valeur prédictive négative

jamais posé et démontre l'intérêt d'une stratégie d'enquête ciblée pour le diagnostic de SpA.

Chez les patients dont les lombalgies chroniques ont débuté avant l'âge de 45 ans, une SpA axiale a été diagnostiquée après renvoi selon la stratégie 1 dans 26 % (19/73) des cas. Cette stratégie, selon laquelle les patients souffrant de dorso-lombalgies chroniques sont adressés chez les rhumatologues s'ils satisfont à l'une des 3 conditions de positivité (1) du HLA-B27, (2) de lombalgies inflammatoires ou (3) de sacro-iliite à l'imagerie, a également été utilisée dans une étude de Brandt et al. datant de 2007 (9). Dans cette dernière (N = 350), le diagnostic de certitude de SpA a été posé chez 45,4 % (N = 159/350) des patients renvoyés, chez 9,1 % (N = 32/350) le diagnostic était considéré comme possible et chez 45,4 % (N = 159/350) des patients, le diagnostic n'a pas été retenu. Cette

prévalence plus élevée peut être expliquée par la très forte prévalence du HLA-B27 dans la population à l'étude (61,1 % par rapport à 17,3 % des patients renvoyés selon la stratégie 1), ce qui augmente ainsi le risque *a priori* de trouver une spondyloarthropathie axiale.

Après un renvoi selon la stratégie 2, 36,9 % (24/65) des patients ont été diagnostiqués comme ayant une SpA axiale. Les résultats belges suivent donc la même tendance que les résultats internationaux. Une analyse statistique comparant les deux stratégies n'a pas été réalisée pour ce sous-groupe de données belges.

Nous constatons donc qu'un renvoi basé sur 3 critères est aussi efficace que d'autres stratégies de renvoi plus complexes.

La lombalgie inflammatoire a été très souvent utilisée comme critère de renvoi (92,2 % des

patients renvoyés). Pour ce critère, la concordance entre les médecins référents et les rhumatologues est élevée (86,7 %), comme l'a également démontré l'étude de Brandt et al. (76,8 %). La connaissance du concept de dorso-lombalgie inflammatoire est, dès lors, très importante pour le diagnostic précoce de la SpA axiale.

De plus, la réponse aux AINS est un critère facile à appliquer et fréquemment utilisé, avec également une bonne concordance avec l'opinion du rhumatologue (77,3 %). L'évaluation de l'imagerie est moins performante sur ce plan (61,2 %), ce qui peut indiquer la nécessité d'un meilleur entraînement à ce sujet, une donnée qui se manifeste également sur le plan international (concordance internationale 64,2 %). L'évaluation n'est toutefois pas évidente et nécessite un entraînement régulier. Remarquons à ce sujet que même les radiologues sont souvent trop peu entraînés à évaluer une sacro-iliite radiographique.

Par contre, des critères comme la positivité HLA-B27 ou les manifestations extra-articulaires connues ont été moins fréquemment utilisés (respectivement 22,7 % et 15,2 %) pour le renvoi, mais présentaient une concordance élevée (respectivement 100 % et 80,0 %). Une bonne éducation sur la valeur de ces critères peut optimiser les renvois chez le rhumatologue et contribuer à un diagnostic plus adéquat de la SpA axiale. Dans le processus diagnostique de la spondyloarthropathie, il est toutefois important que le HLA-B27 soit toujours évalué de concert avec d'autres paramètres cliniques et biochimiques, car sa prévalence est de 5-10 % dans notre population (10). L'interprétation de la positivité HLA-B27, en dehors du contexte clinique, peut entraîner des diagnostics faussement positifs.

Dans la présente étude, les paramètres biochimiques tels que la vitesse de sédimentation et la protéine C-réactive (CRP) n'ont pas été pris en compte. En effet, des études antérieures ont jugé que ces paramètres étaient trop peu spécifiques en tant qu'outils de dépistage individuels (11).

La combinaison de tests à haute valeur prédictive négative et à haute sensibilité constitue une bonne stratégie de renvoi (en plus de la valeur prédictive positive et de la spécificité).

Les résultats de cette étude (non repris ici) nous permettent d'affirmer que la stratégie combinant une sacro-iliite à l'imagerie et des lombalgies inflammatoires est très utile pour dépister une SpA axiale. L'évaluation d'une sacro-iliite par imagerie n'est toutefois pas évidente et est, dès lors, moins valable comme paramètre de dépistage en première ligne.

La sensibilité, la spécificité et les taux de probabilité ont trait à une population atteinte de lombalgies chroniques présentant d'autres caractéristiques potentielles de SpA et renvoyée chez le rhumatologue pour une évaluation plus poussée. Ces paramètres seraient différents pour une population plus large souffrant uniquement de lombalgies chroniques.

Nos constats confirment la nécessité d'une bonne connaissance du tableau clinique de la spondyloarthropathie en première ligne. Concrètement, on peut affirmer qu'il est préférable de renvoyer chez le rhumatologue les patients souffrant de lombalgies chroniques ayant débuté avant l'âge de 45 ans s'ils ont des plaintes de type inflammatoire, en combinaison avec une positivité HLA-B27 et/ou des antécédents familiaux et/ou une bonne réponse aux AINS et/ou des manifestations extra-articulaires connues. En cas de suspicion clinique, une radiographie des articulations sacro-iliaques peut être demandée dès la première ligne et éventuellement complétée dans un second temps par une IRM à la demande du rhumatologue. Il y a lieu d'éveiller et d'approfondir l'intérêt pour cette maladie, non seulement auprès des omnipraticiens, mais également auprès d'autres spécialistes du système locomoteur.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les investigateurs belges qui ont participé à l'étude RADAR : Poriau Stefaan, De Vlam Kurt, Langenaeken Christine, Peene Isabelle, Steinfeld Serge, Raeman Frank, Brasseur Jean-Pierre, Vanden Berghe Marc, Heylen Alain, Bastien Pierre, Vandenberghe Marthe, Declerck Kathleen, Van den Bosch Filip, Wittoek Ruth, Ribbens Clio, Giet Didier, Dhont Erik, Mayaert Beatrix, De Brabanter Griet, De Keyser Filip, Golstein Marc, Verbruggen Ann, Joos Rik, Blondiaux Gilles, Dufour Jean-Pol, Fernandez Maria José, Badot Valérie, Daens Stéphane, Ronsmans Isabelle, Ghyselbrecht Godelieve. Nos remerciements s'adressent également aux médecins généralistes et spécialistes en médecine physique qui ont participé à cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J.— Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, **20**, 401-417.
2. Underwood MR, Dawes P.— Inflammatory back pain in primary care. *Br J Rheumatol*, 1995, **34**, 1074-1077.
3. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al.— Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2003, **23**, 61-66.

4. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al.— The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook : a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009, **68**, ii1-ii44.
5. van der Heijde D, Luo MP, Wordsworth P, et al.— Adalimumab improves physical functioning and work productivity in ankylosing spondylitis (AS) patients : results from ATLAS. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, S99-S100.
6. Van der Heijde D, Han CL, DeVlam K, et al.— Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with Ankylosing Spondylitis : results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthrit Rheum-Arthr*, 2006, **55**, 569-574.
7. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al.— Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis : a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 569-578.
8. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A.— Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984, **27**, 361-368.
9. Brandt HC, Spiller I, Song IH, et al.— Performance of referral recommendations in patients with chronic back pain and suspected axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 1479-1484.
10. Khan MA.— HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Current Opinion Rheumatol*, 1995, **7**, 263-269.
11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al.— How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*, 2004, **63**, 535-543.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J. Bentin, CHU Brugmann, Service de Rhumatologie, Place Arthur Van Gehuchten 4, 1020 Bruxelles, Belgique
Email : Jacques.BENTIN@chu-brugmann.be