

# Les Spondyloarthrites

COLLÈGE DES RHUMATOLOGUES  
ENSEIGNANTS MAROCAINS

Copyright Société Marocaine de Rhumatologie  
Édition Avril 2018

**MAQUETTE, INFOGRAPHIE**  
Safia MHAMDJ

**IMPRIMERIE**  
BAYA PRINT

**DÉPÔT LÉGAL**  
2018MO1969

**ISBN**  
978-9920-35-614-5

# SOMMAIRE

LISTE DES AUTEURS .....	5
PRÉFACE .....	9
I. CONCEPT DES SPONDYLOARTHrites ET DIAGNOSTIC.....	10
A. El Maghraoui	
II. LA SPONDYLOARTHrite : UNE MALADIE POLYGÉNIQUE COMPLEXE.....	18
L. Ichchou	
III. IMMUNOPATHOGÉNIE DES SPONDYLOARTHrites.....	30
FZ. Abourazzak	
IV. EPIDÉMIOLOGIE DES SPONDYLOARTHrites .....	42
T. Harzy	
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES SPONDYLOARTHrites.....	48
F. Allali, A. El Maghraoui	
VI. PLACE DE L'ÉCHOGRAPHIE DANS LES SPONDYLOARTHrites.....	56
A. Mounach, I. Ghozlani, A. El Maghraoui, A. Bezza	
VII. IMAGERIE DES SPONDYLOARTHrites.....	64
O. Mkinsi	
VIII. TREAT TO TARGET DANS LA SPONDYLOARTHrite.....	80
R. Niamane	

IX. EVALUATION DES SPONDYLOARTHrites EN PRATIQUE.....	90
I. El Bouchti	
X. COMORBIDITÉS ET SPONDYLOARTHrite .....	106
I. Ghozlani	
XI. TRAITEMENT DE LA SPONDYLOARTHrite.....	118
R. Bahiri, I. Hmamouchi	
XII. LES ANTI-TNF DANS LES SPONDYLOARTHrites.....	130
S. Rostom	
XIII. LES AUTRES BIOLOGIQUES DANS LES SPONDYLOARTHrites.....	142
L. Tahiri	
XIV. PLACE DE LA RÉÉDUCATION DANS LES SPONDYLOARTHrites ...	152
S. Karkouri	
XV. LES SPONDYLOARTHROPATHIES JUVENILES .....	166
I. El Binoune, FZ. Taik, S. Rostom, R. Bahiri, B. Amine	
XVI. SPONDYLOARTHrite ET GROSSESSE .....	176
H. Hassikou	
INDEX .....	180



# LISTE DES AUTEURS

## Fatima Ezzahra Abourazzak

*Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Abdelmalek Essaadi, Tanger, Maroc.*

## Saadia Ait Malek

*Service de Rhumatologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc.*

## Bouchra Amine

*Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.*

## Fadoua Allali

*Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.*

## Rachid Bahiri

*Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.*

## Ahmed Bezza

*Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. Rabat. Maroc*

## Imane El Bouchti

*Service de Rhumatologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc.*

## Imane El Binoune

*Centre Hospitalier Provincial, Guelmim, Maroc.*

## Abdellah El Maghraoui

*Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. Rabat, Maroc.*

## Imad Ghozlani

*Service de rhumatologie, 1er Centre Médico Chirurgical. Agadir, Maroc.*

## Taoufik Harzy

*Service de rhumatologie, CHU Hassan II, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc.*

## Hasna Hassikou

*Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc.*

## Ihsane Hmamouchi

*Centre Hospitalier Provincial de Témara, Laboratoire d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, Rabat, Maroc*

## Linda Ichchou

*Service de Rhumatologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc*

## Samia Karkouri

*Service de Médecine Physique et de Réadaptation fonctionnelle, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.*

## Ouafa Mkinsi

*Service de rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc*

## Aziza Mounach

*Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. Rabat. Maroc*

## Radouane Niamane

*Hôpital Militaire Avicenne. CHU Mohammed VI. Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.*

## Samira Rostom

*Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.*

## Latifa Tahiri

*Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.*

## Fatima Zahra Taik

*Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.*



# PRÉFACE

Le projet de ce livre collaboratif est né il y a quelques mois lors des réunions entre les différents enseignants rhumatologues marocains autour du thème d'actualité que sont devenues les spondyloarthrites. En effet, le concept des spondyloarthrites n'a cessé d'évoluer ces quatre dernières décennies pour essayer de décrire au mieux un groupe d'affections ayant plusieurs points communs, se chevauchant parfois et pouvant évoluer les unes vers les autres. Actuellement, et même si tous les mystères ne sont pas encore dévoilés, ce groupe d'affections est de mieux en mieux compris. Que ce soit sa prédisposition génétique, ses mécanismes immunopathologiques, sa description clinique et son diagnostic sont mieux cernés grâce aux pas de géant réalisés dans l'étude du génome humain, des progrès de l'immunologie, et plus terre à terre à l'apport des moyens d'imagerie moderne (échographie et imagerie par résonance magnétique notamment). Tous ces progrès ont naturellement eu pour conséquence une meilleure prise en charge des patients grâce aux nouvelles thérapeutiques de plus en plus nombreuses issues de la recherche fondamentale ou « biothérapies » mais aussi grâce à une meilleure stratégie d'utilisation des traitements dits conventionnels et le développement d'outils d'évaluation de ces maladies de plus en plus pertinents. Tous ces thèmes et d'autres sont abordés dans ce livre suite à l'effort conjoint des rhumatologues universitaires des différents services hospitalo-universitaires des différentes régions du Maroc que je tiens à remercier pour ce qui va être le premier travail collaboratif à grande échelle du genre en rhumatologie au Maroc.

Pr. A. El Maghraoui

*Président de la Société Marocaine de Rhumatologie*

*Coordinateur du livre*

## Chapitre I

# CONCEPT DES SPONDYLOARTHrites ET DIAGNOSTIC

**Abdellah El Maghraoui**

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

Le concept des spondyloarthrites n'a cessé d'évoluer depuis les années 1970s pour essayer de décrire au mieux un groupe d'affections ayant plusieurs points communs, se chevauchant parfois et pouvant évoluer les unes vers les autres. Ainsi, nous avons vu défiler au fil des décennies, de nombreux systèmes de critères, essentiellement des critères de classification, avec pour dessein de « classer » le maximum de patients [1]. Cette évolutivité a été favorisée par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et des prédispositions génétiques associées aux différentes entités incluses dans ce concept. C'est ainsi que les critères de Rome, les critères de New York, puis les critères de New York modifiés ont été établis pour la spondyloarthrite ankylosante [2]. Après eux, les critères des spondylarthropathies d'Amor [3] et de l'ESSG [4] ont été développés. Il était de plus en plus évident que la présentation axiale ou périphérique était plus importante pour décider de la meilleure stratégie thérapeutique qu'un diagnostic nosologique plus précis [5]. L'évolution s'est donc fait vers le concept actuel des spondyloarthrites qui nous amène à utiliser les critères ASAS des spondyloarthrites axiales [6,7] et des spondyloarthrites périphériques [8], selon la symptomatologie prédominante, axiale ou périphérique [9]. La principale actualité est l'introduction de l'utilisation de l'IRM dans ces critères.

Ces critères seront à leur tour certainement appelés à évoluer avec le temps ne serait-ce que pour éviter les diagnostics par excès actuellement constatés par beaucoup dans les formes non radiologiques de la maladie [10].

Lorsqu'on parle maintenant de spondyloarthrites, nous faisons référence à un groupe d'affections hétérogène de rhumatismes inflammatoires chroniques ayant en commun des manifestations axiales (syndrome pelvi-rachidien caractérisé par une atteinte des sacro-iliaques et du rachis), et/ou périphériques (arthrites, enthésites, dactylites), des manifestations extra-articulaires (uvéite antérieure, psoriasis, maladie inflammatoire des intestins et du colon), un substratum anatomique commun (l'enthèse) avec une tendance à l'ossification et à l'ankylose et enfin un terrain génétique particulier (association à l'antigène HLA B27 à divers degrés et agrégation familiale).

Ce concept est né en 1974 après la description par Moll et al. d'un groupe de maladies inter-reliées et qu'ils ont dénommé spondylarthrites séronégatives [11]. Ce groupe comprenait la spondylarthrite ankylosante comme prototype, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites des entérocolopathies chroniques, un sous groupe d'arthrites juvéniles idiopathiques et des formes indifférenciées. Le rationnel était que chez certains malades ces affections pouvaient se développer simultanément ou de façon séquentielle ou être observées chez des membres de sa famille. En outre, certaines atteintes comme l'uvéite ou l'enthésite étaient similaires quelque soit le diagnostic. Un autre argument très fort était qu'un modèle de rats transgénique pour HLA B27 développait les différentes atteintes cliniques notées chez les humains. Plus tard, la question s'est posé pour savoir quand il s'agissait de classer, définir les manifestations cliniques ou élaborer une stratégie thérapeutique, s'il fallait préférer plutôt se focaliser sur le sous type précis de la maladie ou sur le groupe en général des spondylarthropathies. Dans les années 1970s, plusieurs critères diagnostiques ont été développés pour classer les patients des différents sous types comme les critères de New York modifiés [2] pour la spondylarthrite ankylosante (tableau 1.1).

Ces critères cependant étaient très restrictifs sur le plan pratique : ils focalisaient sur l'atteinte axiale de la maladie et négligeaient les autres atteintes. Ces critères exigeaient en particulier une sacro-iliite de grade 2 si elle était bilatérale et au moins un stade 3 en cas d'atteinte unilatérale. Or l'atteinte radiographique des sacro-iliaques telle qu'elle était exigée dans ces critères ne se développait qu'après plusieurs années d'évolution de la maladie et pouvait même ne jamais se développer chez des malades avec d'authentiques atteintes axiales inflammatoires. En 1990 Amor et al.[3] (tableau 1.2) proposèrent des critères de diagnostic et de classification avec pour la première fois la possibilité de classer le malade comme ayant une spondylarthropathie quelque soit les manifestations

Tableau 1.1 : Critères de New York modifiés (1984) pour la spondylarthrite ankylosante.

Critères de New York modifiés (1984)	
Critères cliniques	Lombalgies avec raideur de plus de trois mois, améliorées à l'effort mais ne cédant pas au repos Limitation des mouvements du rachis lombaire à la fois dans le plan frontal et sagittal Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs normales corrigées pour l'âge et le sexe
Critères radiologiques	Sacro-iliite radiologique bilatérale de grade $\geq 2$ ou unilatérale de grade $\geq 3$
Score	La spondylarthrite est définie si le critère radiologique est associé à au moins un des critères cliniques

Il faut 1 critère majeur ET 1 critère mineur pour remplir les critères de classification (Sensibilité = 87% et Spécificité = 96%)

Tableau 1.2 : Critères d'Amor 1990

Critères	Critères d'Amor	Points
Signes cliniques ou histoire clinique	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1 point
	Douleurs fessières uni- ou bilatérales	1 point
	Douleurs fessières à bascule	2 points
	Oligoarthritis asymétrique	2 points
	Doigt ou orteil « en saucisse »	2 points
	Talalgie ou autre enthésopathie	2 points
	Iritis	2 points
	Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1 point
	Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entéropathie chronique	2 points
Signes radiologiques	Sacroiliite radiologique $\geq$ stade 2 si bilatérale ou stade 3 si unilatérale	3 points
Terrain génétique	Présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entéropathies chroniques	2 points
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 h) des douleurs à leur arrêt	2 points

(Sensibilité = 85% et Spécificité = 90%) : au moins 6 points.

cliniques. D'autres critères furent établis par un groupe d'experts européens (ESSG) avec 2 points d'entrée différents (Tableau 1.3) 4: les lombalgies inflammatoires et l'arthrite périphérique. Plusieurs critiques furent adressées à ces critères et notamment le fait que certains traitements de fond (comme la sulfasalazine) étaient efficaces sur les atteintes périphériques et pas du tout sur l'atteinte axiale ce qui a poussé un groupe d'experts (ASAS pour Assessment of Spondyloarthritis International Society) à élaborer une large étude transversale pour proposer de nouveaux critères sur la base des deux principales présentations cliniques de ces affections identifiées en pratique clinique : l'atteinte axiale et l'atteinte périphérique [12,13].

Tableau 1.3 : Critère de l'European Spondylarthropathy Study Group 1991

Critères de l'ESSG	
Critères majeurs	Douleurs rachidiennes inflammatoires (début avant 45 ans, amélioration par l'exercice, avec raideur matinale et durée > 3 mois)
	Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs
Critères mineurs	Antécédents familiaux de spondylarthropathie ou d'uvéïte ou d'entérocopathie
	Psoriasis
	Maladie inflammatoire intestinale (entérocopathie)
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite
	Diarrhée aiguë
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie
	Sacro-iliite radiologique (bilatérale si grade $\geq$ 2, unilatérale si grade > 3)

Ainsi les premiers critères [6] (Tableau 1.4) ont focalisé sur l'atteinte axiale et regroupèrent tout le spectre de cette atteinte indépendamment des dégâts structuraux. Ils ont souligné trois notions fondamentales : l'importance des signes cliniques, l'importance des nouvelles techniques d'imagerie pour détecter les anomalies des sacro-iliaques et l'importance du typage HLA B27. L'utilisation de l'IRM pour détecter des anomalies inflammatoires précoces des sacro-iliaques a été mise en valeur étant donné que les

Tableau 1.4 : Critères ASAS 2009 des formes axiales.

Critères ASAS 2009 des formes axiales.	
Sacro-iliite à l'imagerie* + ≥ 1 signe de spondyloarthrite **  OU  HLA-B27 positif + ≥ 2 autre signes de spondyloarthrite **	* Sacro-iliite à l'imagerie - inflammation fortement évocatrice de sacro-iliite à l'IRM  ou - une sacro-iliite radiographique définie suivant les critères de New-York modifiés ** Signes de spondyloarthrite - rachialgie inflammatoire - arthrite - enthésite (talon) - uvéite - dactylite - psoriasis - maladie de Crohn/rectocolite hémorragique - bonne réponse aux AINS - antécédent familial de SPA - HLA-B27 positif - CRP augmentée
Sensibilité 82,9% et spécificité 84,4% chez 649 patients rachialgiques	

radiographies standards n'arrivaient à montrer que des signes d'érosion et de sclérose n'apparaissant que très tardivement dans l'évolution de la maladie. L'IRM au contraire peut visualiser un épanchement articulaire, une synovite de l'articulation et de l'œdème de l'os sous chondral avec ou sans ostéite. Ces anomalies ont été bien décrites et classées ce qui a permis de les inclure dans les nouveaux critères diagnostiques. Les critères n'ont pas inclus les anomalies rachidiennes à l'IRM qui seraient également caractéristiques telles que les lésions type Romanus (transformation graisseuse des coins vertébraux). Il est probable qu'une mise à jour soit proposée pour les inclure dans les critères vu que certaines études ont montré que près de la moitié des patients avec spondyloarthrite axiale non radiographique avec une absence d'inflammation des sacro-iliaques avaient des signes à l'IRM rachidienne.

La principale conséquence de ces critères a été d'introduire une nouvelle entité à côté des formes classiques de spondyloarthrites avec sacro-iliite bilatérale qui correspondent à l'ancienne appellation de spondylarthrite ankylosante (encore largement utilisée d'ailleurs), le concept de spondyloarthrite axiale non radiographique. Cette entité fait référence à des patients se présentant avec les signes évocateurs d'atteinte axiale mais

sans image radiographique de sacro-iliite (obligatoire pour remplir les critères de New York). Dans ces critères, les anomalies inflammatoires retrouvées à l'IRM des sacro-iliaques ont la même valeur que celles retrouvées à la radiographie standard [14]. Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation de l'IRM des sacro-iliaques : de nombreuses études ont montré que des anomalies pouvaient être observées chez des sujets sains d'où la constatation d'un excès de diagnostic de spondyloarthrite axiale non radiographique (notamment des femmes fibromyalgiques avec des anomalies non spécifiques à l'IRM) [15,16].

Le deuxième groupe de critères de l'ASAS s'est penché sur les patients avec atteinte périphérique prédominante (arthrite, enthésite ou dactylite) sans signes axiaux (Tableau 1.5).

Tableau 1.5 : Critères ASAS 2009 des formes périphériques dont l'âge du diagnostic est < 45 ans.

Critères ASAS 2009 spondyloarthrite périphérique chez les patients avec symptômes périphériques	
Arthrite ou enthésite ou dactylite + ≥ 1 autre signe de spondyloarthrite	Critères A : autres signes de spondyloarthrite parmi : - Psoriasis - Maladie inflammatoire intestinale chronique - Antécédent récent d'infection - HLA-B27 positif - Uvéite - Sacro-iliite à la radiographie ou à l'IRM
OU	
Arthrite ou enthésite ou dactylite +≥ 2 autres signes de spondyloarthrite	Critères B : autres signes de spondyloarthrite parmi : - Arthrite - Dactylite - Enthésite - MICI - Antécédent familial de SPA
Sensibilité 75,0% et spécificité 82,2% chez 266 patients avec des syndromes périphériques	

Ces critères soulignent l'importance des différentes manifestations cliniques évocatrices, du typage HLA B27 et de l'imagerie des sacro-iliaques malgré l'absence de signes cliniques rachidiens. Le typage HLA B27 devient ainsi capital en sachant qu'un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic. Une radiographie et une IRM des sacro-iliaques seraient intéressants même en l'absence de signes rachidiens. De même une évaluation systématique des enthèses (notamment par l'échographie) serait utile même en l'absence de signes cliniques d'enthésopathies notamment l'insertion du tendon d'Achille sur la partie postérieure du calcaneum ou celle de l'aponévrose plantaire sur la partie inférieure du calcaneum.

## RÉFÉRENCES

1. Wendling D, Claudepierre P, Prati C, Dougados M. Spondyloarthritis: A concept or a disease? *Joint Bone Spine* 2015;82:387-9.
2. 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;27:361-8.
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-9.
4. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
5. Garg N, van den Bosch F, Deodhar A. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:663-72.
6. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770-6.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
9. van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, Robinson PC, Khan MA. The ASAS Criteria for Axial Spondyloarthritis: Strengths, Weaknesses, and Proposals for a Way Forward. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:62.
10. Collantes-Estevez E, Espinoza LR. Nonradiographic axial spondyloarthritis. What brings the new concept? *Clin Rheumatol* 2015;34:195-7.
11. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis* 1973;32:354-63.
12. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68:784-8.
13. 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 Suppl 2:ii1-44.
14. Sivrioglu AK, Aribal S, Ince O. MRI Assessment of Sacroiliac Joints According to Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:W251.
15. Bakker PA, van den Berg R, Lenczner G, et al. Can we use structural lesions seen

on MRI of the sacroiliac joints reliably for the classification of patients according to the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Data from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76:392-8.

16. Ablin JN, Eshed I, Berman M, et al. Prevalence of Axial Spondyloarthritis

Among Patients With Fibromyalgia: A Magnetic Resonance Imaging Study With Application of the Assessment of SpondyloArthritis International Society Classification Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:724-9.

## Chapitre II

# LA SPONDYLOARTHRITE : UNE MALADIE POLYGÉNIQUE COMPLEXE

**Linda Ichchou**

Service de Rhumatologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc

### INTRODUCTION

Les spondylarthropathies (SpA), avec comme chef de file la spondylarthrite ankylosante (SA), constituent un groupe de rhumatismes inflammatoires chroniques fréquents et invalidants qui ont plusieurs caractéristiques communes sur le plan immunogénétique et clinique. Ces pathologies multifactorielles, au déterminisme complexe, résultent de l'interaction de polymorphismes génétiques et de facteurs environnementaux (Figure 2.1). Toutefois, les contributions ou poids relatifs de ces deux types de facteur de susceptibilité peuvent varier entre les différentes formes de SpA. Pour la SA par exemple, l'héritabilité est estimée à plus de 90% [1].

L'antigène leucocytaire humain HLA-B27, allèle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, a longtemps été le seul facteur génétique identifié comme étant associé de façon certaine à la maladie. Il expliquerait à lui seul environ un tiers de la prédisposition génétique totale et le risque d'être atteint d'une SpA est multiplié par 40 chez les patients porteurs de cet allèle [2].

La tendance des SpA à l'agrégation familiale et la forte association de l'antigène HLA-B27, initialement décrite avec la SA [3,4] puis confirmée pour l'ensemble des sous-types [5], renforce le concept de terrain génétique prédisposant partagé par les différentes entités du groupe, et soutient l'idée que ces différentes formes cliniques ne sont pas des entités individualisées, mais bien des variations phénotypiques d'une seule et même maladie, justifiant de les regrouper dans les études génétiques.

D'autres facteurs génétiques de susceptibilité aux SpA ont pu être identifiés ces dernières années grâce aux études effectuées sur l'ensemble du génome telles que les études d'association génome entier ou techniques de génotypage haut débit (Genome Wide Association Study ou GWAS) [6-10]. De multiples domaines de recherche ont également convergé pour fournir des preuves solides qui impliquent l'axe ou la voie IL-23/IL-17 dans la pathogenèse de la SpA [11]. Toutes ces découvertes ont permis de mieux comprendre l'étiopathogénie de la maladie, notamment l'implication du HLA-B27 dans la SA, et ont conduit à des innovations thérapeutiques majeures. Certains de ces nouveaux traitements étant déjà appliqués en pratique clinique. D'autres sont soit en cours d'essai, soit en cours de développement. Toutefois, l'ensemble des facteurs génétiques identifiés à ce jour ne rend compte que d'une partie du déterminisme génétique global des SpA [6,11,12]. De plus, l'impact fonctionnel des polymorphismes de susceptibilité est encore largement méconnu malgré les avancées réalisées par les études combinant les données génétiques et transcriptomiques. La recherche devant maintenant s'intéresser aux études de génomique fonctionnelle pour justement déterminer les mécanismes qui sous-tendent ces associations et transformer les découvertes génétiques en de nouveaux traitements comme ce fut le cas pour l'inhibition de la voie de l'IL-23 dans la SA.

Le présent chapitre présente l'état actuel des connaissances concernant l'implication des facteurs génétiques dans la survenue de la SpA, et met l'accent sur les percées récentes en génétique et leur contribution dans la compréhension des mécanismes pathogéniques de la maladie, largement tirés des études sur le phénotype SA [13-15].

## ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE DE LA SPONDYLOARTHRITE

Les études d'épidémiologie génétique ont porté sur l'ensemble des sous-types de la SpA, et plus particulièrement la forme emblématique SA qui constitue un groupe plus homogène comparé aux «autres» SpA axiales. Ces études ont permis de mettre en évidence le caractère multifactoriel complexe de la SpA, et particulièrement son caractère multigénique impliquant l'intervention de plusieurs gènes altérés ou mutés.

L'évaluation du taux de concordance (niveau maximum de contribution génétique à la maladie) chez les jumeaux monozygotes et dizygotes, dont au moins l'un des deux est atteint de SpA, a ainsi permis de mettre en évidence l'agrégation familiale de la pathologie. Dans le cas de la SA par exemple, ce taux de concordance varie entre 50 et 75% pour les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 12,5 à 27 % pour les jumeaux dizygotes [1,16]. La grande différence de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes

indique l'importance de l'implication des facteurs génétiques dans la SA. Cette différence persiste même après ajustement pour la présence du HLA-B27, ce qui suggère l'existence de facteurs de susceptibilité autres que le HLA-B27.

Par ailleurs, le taux de transmission de la pathologie au sein d'une famille est estimé à environ 7-8% chez les parents au premier degré. En revanche, le risque chez les apparentés au second degré est de l'ordre de 1 % [17]. La diminution rapide du risque entre premier et second degré de parenté indique qu'il s'agit bien d'une maladie polygénique.

Concernant les familles de patients atteints de SpA, l'indice de récurrence chez les apparentés au premier degré, c'est-à-dire le risque de la maladie chez les apparentés des patients rapporté au risque dans la population générale, a été évalué à 40 pour la SpA prise dans son ensemble [5] et à 80 pour la SA [17,18]. La récurrence de la maladie se limite dans ce cas presque entièrement aux porteurs du HLA-B27. Les données familiales ont également permis d'établir, dès la fin des années 1990, un modèle de transmission de la maladie qui implique de 3 à 9 gènes (dont le HLA-B27) exerçant entre eux des effets multiplicatifs [17].

Toutefois, les avancées récentes réalisées par les études d'association pangénomiques ont montré que le nombre total de gènes en cause est beaucoup plus important que celui initialement supposé. Certains gènes impliqués dans la SA ont pu ainsi être isolés. Dans une large étude de ce type [19], 20.44% de la prédisposition génétique était attribuable aux variants CMH (principalement HLA-B27, mais aussi HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2 et HLA-DPB1) et 7.38% à des variants non-CMH (situés en dehors du CMH). 72% de la prédisposition génétique, soit la plus grande partie, reste donc à démontrer et le modèle exact de transmission reste à préciser.

## PRINCIPAUX FACTEURS GÉNÉTIQUES DE SUSCEPTIBILITÉ À LA SpA

Devant la constatation de la forte héritabilité de la SpA et son caractère polygénique, de gros efforts ont été déployés ces dernières années afin d'identifier les gènes de susceptibilité à la maladie. En plus du HLA-B27, deux locus génétiques supplémentaires, localisés en dehors du CMH, ont été associés à la SA et pourraient être d'intérêt fonctionnel: l'Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 (ERAP1) et le récepteur de l'interleukine 23 (IL-23R) [6-8].

### 1. LE HLA-B27

Depuis sa découverte dans les années 70 suite à un typage sérologique de patients atteints de SA [3,4], le HLA-B27 demeure le principal facteur de risque génétique de la SpA, même si la proportion de patients porteurs de ce gène varie selon la zone géographique

et selon le sous-type de SpA. Le HLA-B27 est présent chez 90% des personnes atteintes de SA contre moins de 10% de la population générale [12]. Au Maroc, sa prévalence est inférieure à 6 % dans la population générale contre 40 à 60% chez les patients atteints de SA [20-23]. La recherche de cet antigène peut donc aider au diagnostic en cas de contexte clinique évocateur. Toutefois, bien qu'il soit presque nécessaire d'avoir le HLA-B27 pour développer une SA, sa présence n'est pas suffisante et il ne doit pas être considéré comme un marqueur diagnostique. En effet, moins de 5% des porteurs du HLA-B27 vont développer une SA [11,12]. Cette pathologie survient également chez 15 à 20% d'individus HLA-B27-négatifs [14]. Ceci confirme la présence d'autres facteurs génétiques en dehors du CMH qui affectent le risque de maladie chez les porteurs HLA-B27, et qui sont suffisants pour la provoquer chez les individus HLA-B27 négatifs.

Par ailleurs, l'allèle HLA-B27 est extrêmement polymorphe avec plus de 140 sous-types, issus de la mutation du sous-type ancestral commun HLA-B27\*2705, qui sont décrits à ce jour [11,14]. Certains de ces sous-types ne sont pas associés au développement des SpA (HLA-B\*2706 et B\*2709) [11,24,25], ce qui souligne la complexité des rapports entre le HLA-B27 et la SpA et suggère que le polymorphisme de ses sous-types module la maladie [26].

Le HLA-B27 représente moins de 25% de l'héritabilité globale de la SpA [6,27]. L'avènement ces dernières années d'études de génotypage haut débit (GWAS), incluant des milliers de patients et de témoins, a permis d'identifier au moins 30 gènes ou localisations génétiques (locus) supplémentaires qui contribuent à la susceptibilité [6,12] comme l'IL23R ou l'ERAP1. L'exaltation de ces découvertes est toutefois tempérée par le fait qu'ils ne représentent que 3% supplémentaires de l'héritabilité globale [12,27]. «L'héritabilité manquante» est un problème courant dans les maladies génétiques complexes et peut être une conséquence de multiples facteurs. Il a été suggéré que l'héritabilité globale a été surestimée, et donc que la proportion découverte pourrait être plus élevée, ou que les modèles utilisés pour estimer l'héritabilité ne prennent pas en compte les interactions gènes-gènes (épistasie) [12]. Des variants rares qui sont inconnus et donc non représentés sur les cartes actuelles de polymorphisme mononucléotidique (SNP) peuvent également contribuer à la prédisposition génétique. Bien qu'il existe plusieurs modèles animaux permettant de les étudier, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'association entre la SpA et le HLA-B27 restent actuellement mal connus malgré l'émergence, ces dernières années, de plusieurs hypothèses liées aux facteurs environnementaux ou basées sur les particularités immunobiochimiques du HLA-B27 [11,12,14,28-30], telles que :

- La théorie du peptide arthritogène selon laquelle le HLA-B27 présenterait aux lymphocytes

T CD8+ cytotoxiques, un ou plusieurs peptides provenant d'antigène(s) exprimé(s) spécifiquement dans les tissus cibles de la SpA (articulations sacro-iliaques, enthèses), induisant ainsi des réponses immunitaires des LT CD8+ vis-à-vis de ces tissus, qui pourraient expliquer les différents phénotypes de la maladie.

- La théorie du mimétisme moléculaire qui relie la théorie du peptide arthritogène au rôle de l'environnement bactérien. Dans ce cas, une réaction immunitaire croisée pourrait avoir lieu entre l'antigène tissulaire HLA-B27 et des anticorps dirigés contre des motifs peptidiques bactériens.

- Des anomalies de conformation tridimensionnelle (misfolding) propres au HLA-B27 : sa lenteur de repliement et sa tendance au mauvais repliement dans le reticulum endoplasmique (RE) pourraient conduire à un stress cellulaire et à l'activation de la réponse de la protéine dépliée (c'est-à-dire celle qui n'est pas encore dans la conformation de classe I, appelée UPR pour Unfolded Protein Response), responsables entre autres de l'activation du facteur de transcription nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B) et de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et l'IL-23.

- La formation anormale d'homodimères de chaînes lourdes reconnus par des récepteurs leucocytaires (récepteurs KIR sur les cellules NK (Natural Killer) et les LT). Cette reconnaissance protégerait les cellules NK de l'apoptose et favoriserait la prolifération et la production d'IL17 par les cellules T.

## 2. L'ERAP-1

Le gène ERAP-1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1), localisé sur le chromosome 5q15, a été mis en évidence par la première étude d'association génome-entier dans la SA réalisée en 2007 [7]. Il code pour une aminopeptidase du réticulum endoplasmique RE et a deux principales fonctions dans la cellule : l'apprêtement des peptides antigéniques pour permettre leur présentation aux molécules HLA dans le RE par le CMH de classe I [31,32] ainsi que le clivage, en tant qu'enzyme, des récepteurs membranaires de cytokines pro-inflammatoires (TNF-R1, IL-6R, IL-1R2) [33,34]. La perte de fonction de ce facteur génétique pourrait ainsi favoriser les phénomènes inflammatoires médiés par les cytokines mais également par l'amplification du stress UPR déjà induit par le misfolding du B27.

La part attribuable de l'ERAP-1 dans le risque de développer une SA est de 26% [7]. Il s'agit donc de la 2ème association génétique après le HLA-B27. Cette association est toutefois restreinte aux porteurs du HLA-B27 [6,35,36]. En outre, de nouvelles associations ont été récemment décrites entre la SpA et des polymorphismes d'aminopeptidases autres

que l'ERAP1, telles que le NPEPPS (puromycin-sensitive aminopeptidase, PSA) et le LNPEPP (insulin-regulated aminopeptidase, IRAP ou placentale leucyl/cystinyl aminopeptidase, P-LAP) [6,7]. Ces constatations suggèrent que c'est le rôle de l'aminopeptidase d'ERAP1 qui est en cause dans la susceptibilité à la SpA, via l'implication du processus de présentation antigénique et celui de l'apprêtement des peptides.

Plusieurs polymorphismes d'ERAP1 ont par ailleurs été associés au risque de SA puis à celui de SpA dans son ensemble. Toutefois, le polymorphisme causal n'est pas formellement identifié dans l'ERAP-1 puisqu'il y a un fort déséquilibre de liaison à l'intérieur et dans la région entourant ce gène [37,38]. Des études récentes ont cependant montré une forte association avec 5 SNPs (rs30187, rs27044, rs2287987, rs10050860 et rs17482078) [39]. Des effets haplotypiques fonctionnellement distincts ont également été décrits [40,41]. Le SNP rs30187 semble être le principal responsable du signal d'association avec un signal secondaire porté par les SNPs rs10050860 et rs17482078 [36]. La combinaison de ces 3 SNPs a permis de déterminer 3 haplotypes majoritaires avec des niveaux de risque et de susceptibilité à la SpA, différents : un haplotype protecteur -TTC associé à un faible risque de la maladie, un haplotype neutre -CCC et un haplotype -CCT associé à un risque élevé [38,42]. Ces haplotypes ERAP1 influencent l'apport peptidique et sont susceptibles de modifier diverses propriétés du HLA-B27 (repliement, assemblage, dimérisation, présentation d'épitopes individuels aux cellules T, augmentation d'expression des homodimères de la chaîne lourde libre du HLA-B27 à la surface de la cellule, ce qui pourrait indirectement stimuler la réponse Th17, ...) [12,36]. Les études fonctionnelles portant sur ces haplotypes ont en effet montré que ces derniers influencent le niveau d'expression du gène, son niveau d'expression protéique et son niveau d'activité enzymatique dans les cellules présentatrices d'antigène [36,38-40,43]. Enfin, l'inhibition de l'activité de l'ERAP1 aurait pour conséquence une réduction d'expression de la chaîne lourde libre des molécules HLA de classe I à la surface de la cellule, diminuant ainsi l'activité de la voie de différenciation lymphocytaire Th17 [44]. Toutes ces données confirment que l'ERAP1 présente un intérêt comme cible thérapeutique potentielle.

### 3. L'IL-23R

Le récepteur de l'interleukine 23 (IL-23R) est un déterminant majeur de susceptibilité à la SpA. La première preuve définitive de l'implication de l'axe IL-23/IL-17 dans l'immunopathogénèse de la SA, en particulier, a été documentée par le premier GWASS réalisé en 2007 qui a mis en évidence une association significative entre la maladie et plusieurs polymorphismes du gène IL-23R [7]. D'autres polymorphismes de l'IL-23R ont

ensuite été rapportés par plusieurs groupes indépendants, confirmant la robustesse de cette association qui s'applique à la forme axiale des SpA et à divers rhumatismes et maladies inflammatoires (psoriasis, maladie de Crohn, rectocolite inflammatoire) [45]. Comme pour l'ERAP1, deux polymorphismes semblent être responsables de la majorité du signal d'association (le SNP IL-23R rs11209026 essentiellement et le rs11209032) [36].

Le gène de l'IL-23R, localisé sur le chromosome 1p31, code pour le récepteur de l'interleukine 23. Cette cytokine immunorégulatrice stimule la différenciation des lymphocytes T-CD4+ naïfs en lymphocytes Th17 lors d'infections (bactéries extracellulaires, mycoses). Ces lymphocytes Th17 produisent l'IL17 et l'IL22 (figure 2.1) et sont associés à une forte réponse pro-inflammatoire [46]. De nombreux arguments suggèrent l'implication de l'axe IL23/IL-17 dans la physiopathologie de la SpA [47] : L'élévation du taux sérique d'IL-17 et d'IL-23 observée chez les patients atteints de SpA [48], ainsi que l'augmentation du taux de cellules Th17 circulantes [49]. Des études GWASS ont également permis d'identifier des polymorphismes d'autres gènes de l'axe IL23/Th17 associés à la SpA, qui peuvent influencer la production d'IL-23 (CARD9, IL-12B, PTGER4), le nombre ou la fréquence des cellules sensibles à l'IL-23 (IL-6R, IL-27) et les voies de signalisation de l'IL-23 (TYK2 et STAT3, en plus de l'IL-23R) [6,11,12,50,51].

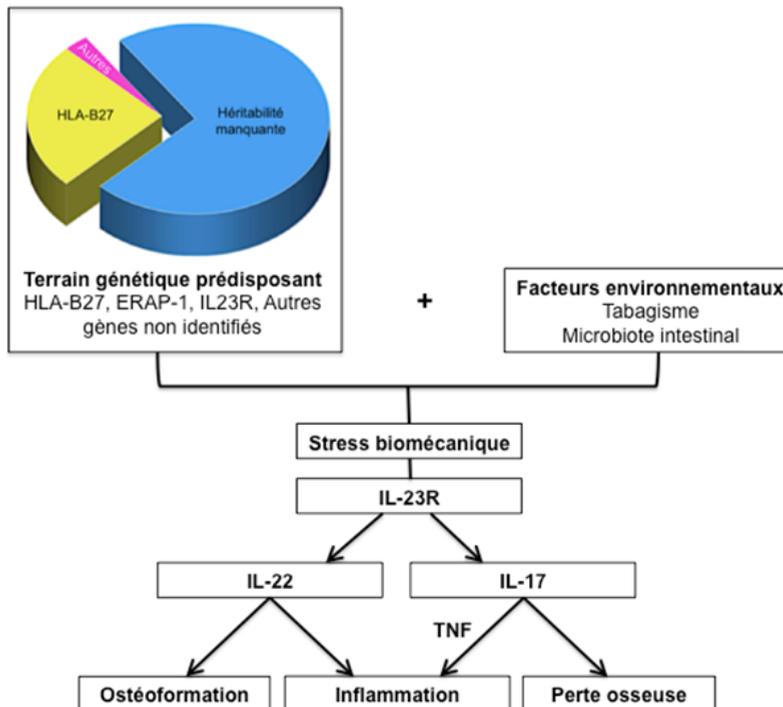


Figure 2.1 Interactions entre facteurs génétiques et environnementaux dans la SpA.

Ces découvertes renforcent les preuves d'une forte implication de l'axe IL-23/IL-17 dans la susceptibilité à la SpA (figure 1.1).

Des études fonctionnelles portant sur certains de ces polymorphismes ont été réalisées, en particulier sur le variant SNP non synonyme rs11209026 (Arg381Gln) de l'IL-23R. Ce dernier a un effet protecteur vis-à-vis de la SpA, induit par la substitution de l'Arginine par une Glutamine en position 381. Cet effet est associé à une diminution de l'expression des gènes de la voie Th17 (par une diminution de la phosphorylation de STAT3 et de la production d'IL-17 et d'IL22), et de la voie Th1 (avec une diminution de l'expression des gènes IFNG, TNFA, IL1RB2 et TBX21) [12,52,53]. L'inactivation de la voie IL-23/IL-17 est par conséquent une cible thérapeutique potentielle [54-56].

En plus des principaux facteurs de susceptibilité à la SpA que nous venons de voir ci-dessus (HLA-B27, IL-23 et ERAP-1), des preuves préliminaires suggérant l'implication des gènes KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptor) dans la pathogenèse de la SA ont également été rapportées mais doivent être répliquées dans d'autres cohortes. De nombreuses autres voies sont par ailleurs en cours d'étude (Microbiote, Ac Anti-CD74, Peptide arthritogène, etc.).

## CONCLUSION

Les spondyloarthrites représentent un groupe de maladies qui ont en commun un terrain génétique prédisposant et des manifestations articulaires et extra-articulaires. Bien que la pathogenèse exacte de la maladie ne soit pas clairement élucidée, la SpA résulterait de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux déclenchants (HLA-B27, IL-23, ERAP-1, modifications du microbiote et stress bio-mécanique) qui induisent l'activation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme le  $TNF\alpha$ , l'IL-17, l'IL-22 et l'IL-23, favorisant ainsi une inflammation accrue et une prolifération osseuse. Ces découvertes devraient permettre une meilleure compréhension de la maladie et, à terme, des progrès sur le plan diagnostique et thérapeutique. Toutefois, malgré les avancées importantes, l'ensemble des variants identifiés à ce jour n'explique qu'une très faible fraction de la prédisposition génétique totale. Le défi actuel consiste donc à identifier les facteurs de risque génétique qui constituent la part "d'héritabilité manquante".

## RÉFÉRENCES

1. Brown MA, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997;40:1823–8.
2. Costantino F, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann. Rheum. Dis* 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204436.
3. Caffrey MF & James DC. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. *Nature* 1973;242:121.
4. Brewerton DA, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973;1:904–7.
5. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1, i44–50.
6. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium (IGAS), Cortes A, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet* 2013;45:730–8.
7. Burton PR, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39(11):1329–37.
8. Reveille, J. D. et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:123–7.
9. Evans DM, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011;43, 761–7.
10. Lin Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies new susceptibility loci for ankylosing spondylitis. *Nat Genet* 2012;44,73–7.
11. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H et al. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates. *Immunology Letters* 2018;196:52–62.
12. Sikora KA, et al. Etiology and Pathogenesis of Spondyloarthritis in Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology 2017;10:1245-55.e4.
13. Hanson A & Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheum Dis Clin N Am* 2017;43:401–14.
14. Brown MA. Solving the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Clinical Immunology Clin Immunol* 2017; pii: S1521-6616(17)30531-4. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.011. [Epub ahead of print]
15. Sieper J & Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet* 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31591-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31591-4).
16. Järvinen P. Occurrence of ankylosing spondylitis in a nationwide series of twins. *Arthritis Rheum* 1995;38:381–3.
17. Brown MA, et al. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:883–6.
18. Dernis E. et al. Recurrence of spondylarthropathy among first-degree relatives of patients: a systematic cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:502–7.

19. Ellinghaus D, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet* 2016; 48:510–8.
20. Belkhou A, et al. Prévalence du gène HLA B-27 dans la spondylarthrite ankylosante au Maroc. *Rev Mar Rhum* 2013; 25: 38–41.
21. Akassou A, et al. Prevalence of HLA-B27 in Moroccan healthy subjects and patients with ankylosing spondylitis and mapping construction of several factors influencing AS diagnosis by using multiple correspondence analysis. *Rheumatol Int* 2015;35(11):1889–94.
22. El Mouraghi I, et al. Polymorphisms of HLA-A, -B, -Cw and DRB1 antigens in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and a comparison of clinical features with frequencies of HLA-B\*27. *Tissue Antigens*. 2015;85(2):108–16.
23. Atouf O, et al. Distribution of HLA class I and II genes in ankylosing spondylitis patients from Morocco. *Pathol Biol (Paris)*. 2012;60(6):e80–3.
24. López-Larrea C. et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens* 1995;45:169–76.
25. LóPaladini F. et al. Distribution of HLA-B27 subtypes in Sardinia and continental Italy and their association with spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005;52:3319–21.
26. Marcilla M & Lopez de Castro JA. Peptides: the cornerstone of HLA-B27 biology and pathogenetic role in spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2008;71:495–506.
27. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis—beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:296–304.
28. Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol* 2015;33:29–48.
29. Chan AT, et al. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3586–95.
30. Bowness P, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 2011;186:2672–80.
31. Saric T, et al. An IFN-gamma- induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol* 2002;3:1169–76.
32. York IA, et al. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues. *Nat Immunol* 2002;3:1177–84.
33. Cui X, et al. Identification of ARTS-1 as a novel TNFR1-binding protein that promotes TNFR1 ectodomain shedding. *J Clin Invest* 2002;110:515–26.
34. Cui X, et al. An aminopeptidase, ARTS-1, is required for interleukin-6 receptor shedding. *J Biol Chem* 2003;278:28677–85.
35. Cherciu M, et al. Functional variants of ERAP1 gene are associated with HLA-B27 positive spondyloarthritis. *Tissue Antigens* 2013;82:192–6.
36. Evans DM, et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing

- spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011;43:761–7.
37. Harvey D, et al. Investigating the genetic association between ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 2009;18:4204–12.
  38. Costantino F, et al. ERAP1 Gene Expression Is Influenced by Nonsynonymous Polymorphisms Associated With Predisposition to Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(6):1525–34.
  39. Seregin SS, et al. Endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 alleles associated with increased risk of ankylosing spondylitis reduce HLA-B27 mediated presentation of multiple antigens. *Autoimmunity* 2013;46(8):497–508.
  40. Reeves E, et al: Naturally occurring ERAP1 haplotypes encode functionally distinct alleles with fine substrate specificity. *J Immunol* 2013;191:35–43.
  41. Reeves E, et al: Functionally distinct ERAP1 allotype combinations distinguish individuals with ankylosing spondylitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:17594–9.
  42. Kadi A, et al. Investigating the genetic association between ERAP1 and spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:608–13.
  43. Evnouchidou I, et al. Cutting Edge: Coding single nucleotide polymorphisms of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 can affect antigenic peptide generation in vitro by influencing basic enzymatic properties of the enzyme. *J Immunol* 2011;186: 1909–13.
  44. Chen I, et al. silencing or inhibition of endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 (erap1) suppresses free heavy chain expression and th17 responses in ankylosing spondylitis. *ann rheum dis* 2015 ; epub ahead of print.
  45. Karaderi T et al. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case-control study and meta-analysis of published series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:386–9.
  46. Park H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133–41.
  47. Smith JA & Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis & Rheumatol* 2014;66:231–41.
  48. Mei Y, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis, *Clin Rheumatol* 2011;30(2):269–73.
  49. Jandus C, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008;58:2307–17.
  50. Gaffen SL, et al: The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 2014;14:585–600.
  51. Parkes M, et al: Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet* 2013;14:661–73.
  52. Coffre M, et al: Combinatorial control of

- Th17 and Th1 cell functions by genetic variations in genes associated with the interleukin-23 signaling pathway in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:1510–21.
53. Di Meglio P, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans, *PLoS One* 2011;6(2):e17160.
54. Pham T. Physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante : Actualités. *Revue du rhumatisme* 2008;75:925–30.
55. Sherlock J, et al. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthropathy. *Molecular immunology* 2014;57:38–43.
56. Moalic V. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2010;25:123–8.

## Chapitre III

# IMMUNOPATHOGENIE DES SPONDYLOARTHRISES.

**Fatima Ezzahra Abourazzak**

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Abdelmalek Essaadi, Tanger, Maroc.

### INTRODUCTION

La spondyloarthrite (SpA) est une maladie de mécanisme plurifactoriel, faisant intervenir des déterminants d'ordre génétique, des facteurs d'environnement, en particulier les agents infectieux [1]. Sa pathogénie est une des énigmes de la Rhumatologie. Cependant, des preuves d'une prédisposition génétique forte à la maladie existent et le complexe majeur d'histocompatibilité joue un rôle important dans la susceptibilité à la maladie. Les études les plus récentes montrent que la spondyloarthrite se présente comme une maladie polygénique et confirment qu'elle n'est pas seulement liée à l'allèle HLA-B27.

Le rôle de ces facteurs environnementaux passe par l'implication de l'intestin, d'une part, [2] et de l'activation de la voie IL-23/Th17, d'autre part [3]. Ces progrès des connaissances physiopathologiques ont par ailleurs mis en lumière le rôle potentiel de certaines populations cellulaires d'individualisation récente [4], offrant ainsi de nouvelles voies d'exploration et de potentielles options de modulation thérapeutique.

### GÉNÉTIQUE

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. Les progrès biologiques ont permis la reconnaissance, à côté de HLA-B27, d'autres facteurs génétiques, dont certains (ERAP-1, polymorphismes nucléotidiques du récepteur de l'IL-23

ou d'IL-1...etc) [5] sont impliqués dans l'immunopathogénie de la maladie, particulièrement dans la différenciation TH17. Ce volet est développé dans le chapitre consacré à la génétique des spondyloarthrites.

## FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Ces facteurs sont susceptibles de moduler l'expression de la maladie et également de jouer un rôle potentiel dans le déclenchement de la maladie.

L'environnement microbien, tout particulièrement celui qui colonise l'intestin, appelé microbiote intestinal, représente davantage de germes que notre organisme ne contient de cellules (jusqu'à cent mille milliards de bactéries par tube digestif). Les relations entre intestin et spondyloarthrite sont connues de longue date, mais ont été actualisées par des découvertes récentes. En effet, l'intestin peut être présenté actuellement, non plus comme un simple élément associé, mais comme un acteur de la maladie, à l'interface entre les éléments d'environnement et les phénomènes immunologiques des spondyloarthrites[2]. Les nouvelles études d'iléocolonoscopie systématique ont confirmé la présence d'une atteinte inflammatoire microscopique de l'intestin dans 46 % des cas. Les paramètres associés de façon indépendante à cette atteinte intestinale sont: le sexe masculin (Odds ratio 8,9), l'activité élevée de la maladie, évaluée par BASDAI (OR 2,05), une altération de la mobilité, appréciée par le score BASMI (OR 1,94) et le jeune âge (OR 0,85) [6]. Il n'a pas été trouvé d'association avec la présence de HLA-B27, d'arthrite ou d'entésite, uvéite, psoriasis, la prise d'AINS ou les antécédents familiaux de SpA. La prévalence de l'inflammation intestinale était comparable entre spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique. D'autre part, les auteurs ont également montré sur cette cohorte un lien entre inflammation digestive et le degré d'œdème osseux sacro iliaque chez les sujets de sexe masculin atteints de spondyloarthrite axiale [7].

L'implication des micro-organismes intestinaux et de leur environnement (microbiote) est clairement montrée depuis les études portant sur les rats transgéniques. L'argument majeur est venu du modèle de rat transgénique pour HLA-B27 et  $\beta$ 2 microglobuline humaine, qui reproduit un tableau de spondyloarthrite avec atteinte squelettique et atteinte inflammatoire colique, qui n'apparaissent pas lorsque les animaux sont élevés en ambiance stérile, mais après introduction d'une flore intestinale normale [8].

Actuellement, Le rôle des agents bactériens digestifs apparaît grandissant, impliquant le microbiote et son déséquilibre (dysbiose) susceptible d'induire une production d'IL-23 et de phénomènes inflammatoires locaux. Dans le modèle de la souris SKG, il a été récemment

montré que l'injection d'un agent bactérien (Curdlan) aboutissait à une atteinte inflammatoire articulaire périphérique et axiale et une inflammation iléale, médiée et amplifiée par l'IL-23 [9]. Les modifications du microbiote conduisent à un déséquilibre entre bactéries pro et anti inflammatoires, pouvant favoriser une orientation vers la voie Th 17.

Il a été suggéré un lien entre HLA-B27 et altération du microbiote intestinal [10], la rupture de l'équilibre du microbiote intestinal favorise l'inflammation intestinale et l'augmentation de perméabilité épithéliale [11] et donc l'introduction non contrôlée de molécules antigéniques. Certaines espèces bactériennes pourraient jouer un rôle plus important. Cela semble être le cas pour les bactéries intestinales segmentées filamenteuses (SFB) qui induisent au niveau intestinal une réponse IgA et Th17 [12], et dans certains modèles animaux, la seule colonisation de l'intestin par SFB chez des animaux élevés en ambiance stérile était suffisante pour développer l'atteinte articulaire inflammatoire [11]. Les premiers résultats d'analyse du microbiote dans SpA, chez l'adulte dans des biopsies iléales [13] ou dans les formes juvéniles d'enthésite et arthrite dans les selles [14], dans le rhumatisme psoriasique [15], mettent en évidence des modifications du profil du microbiote chez les malades par rapport aux sujets contrôles, mais les résultats de ces études sur de petits échantillons ne sont pas superposables [16].

## IMMUNOLOGIE

Le rôle du tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  comme cytokine pro- inflammatoire a été largement démontré dans les SpA, en particulier les enthésites [17]. De nombreuses études récentes s'accordent sur le rôle de l'IL- 23 comme une cytokine majeure des SpA, s'intégrant dans l'axe IL-23/Th17/IL-17. Cet axe occupe actuellement une place majeure dans la physiopathologie de la spondyloarthrite [3], et pourrait jouer un rôle central dans ce groupe de maladies, à l'interface entre les éléments extérieurs environnementaux, l'intestin, les facteurs génétiques, d'une part, et l'inflammation et les lésions tissulaires, d'autre part [18].

Sécrétée essentiellement dans la muqueuse intestinale, l'IL-23 comporte une sous-unité p19 et une sous-unité p40. L'IL-23 est activée via de nombreuses voies de signalisation incluant le stress biomécanique, le microbiote intestinal, l'HLA- B27 et les protéines non repliées qui lui sont attachées [18,19].

L'intestin est une source d'IL-23. Une activation de l'axe IL-23/Th17 à partir de l'intestin a été objectivée. En effet, Ciccia et al. ont montré le rôle majeur de l'intestin dans l'activation de la voie IL-23. Ils ont ainsi mis en évidence dans un premier temps une surexpression de l'IL-23 associée à l'inflammation intestinale infraclinique dans la spondylarthrite ankylosante

(SA) [20], puis le rôle de l'autophagie dans la régulation de l'expression intestinale d'IL-23 en cas d'inflammation digestive dans la SA [21]. À partir de biopsies intestinales de patients (n = 20) atteints de SA, HLA-B27 positive, et de sujets normaux (n = 10) ils ont suggéré que le mauvais repliement ou misfolding de la molécule HLA-B27 pouvait survenir dans la muqueuse intestinale de patients atteints de spondyloarthrite, et s'accompagnait d'une intense activation du processus d'autophagie, plutôt que d'une réponse UPR (unfolded protein response). Cette activation de l'autophagie est associée à une surexpression d'IL-23 dans l'intestin des patients atteints de SA. Compte tenu du rôle de l'autophagie dans la défense anti microbienne (dans le cadre de l'immunité innée, l'autophagie éliminant les pathogènes intra cellulaires, ou dans l'immunité adaptative, la dégradation des protéines par autophagie générant des peptides ensuite présentés par les molécules HLA), ces résultats suggèrent un lien entre le microbiote intestinal et la surexpression d'IL-23 observée dans la SA. L'intestin peut donc être un site d'hyper production d'IL-23 [2].

La mise en évidence du rôle joué par l'IL-23 dans les SpA repose, outre l'augmentation des taux sériques d'IL-23 retrouvés chez ces patients, ainsi que d'IL-17 [22,23], sur l'association des polymorphismes de l'IL-23R aux SpA [24], la démonstration d'une action directe sur l'enthèse de l'IL-23 [25]. En effet, l'IL-23 serait essentielle au développement des SpA axiales et périphériques via l'enthésite [18].

L'IL-23 agirait sur les lymphocytes T résidents enthésitiques. Il s'ensuit au niveau de l'enthèse (ainsi qu'au niveau de la base et de la valve de l'aorte, structurellement similaire à l'enthèse) une augmentation de l'expression des médiateurs de l'inflammation incluant le TNF, l'IL-6, l'IL-17, et l'IL-22; le tout en l'absence de recrutement cellulaire [25]. Ainsi, l'IL-23 induirait une réaction inflammatoire (médiée par le TNF et l'IL-17) et un remodelage osseux (ostéoprolifération médiée par l'IL-22 par activation de STAT3, et perte osseuse médiée par l'IL-17) [25,26]. Par ailleurs, l'inflammation induite par l'IL-23 s'accompagne au niveau de l'enthèse et des tissus connexes, d'une expansion des lymphocytes T qui sécrètent l'IL-17. Récemment, dans un modèle murin il a été observé que des cellules résidentes T exprimant le récepteur de l'IL-23, productrices d'IL-17A sont augmentées en nombre dans l'enthèse achilléenne, la racine de l'aorte et le corps ciliaire, sous l'effet de l'inflammation ou du stress mécanique [27]. Encore plus récemment, une autre population cellulaire résidente au niveau de l'enthèse a été mise en évidence, les cellules lymphoïdes innées du groupe 3 (ILC3s), avec également une implication probable dans la pathogenèse des SpA [28].

En effet, ces cellules lymphoïdes innées (ILC3) exprimant le récepteur de l'IL-23, dérivées de l'intestin partagent des similarités avec les cellules T résidentes des enthèses mises en

évidence par les travaux de Sherlock chez l'animal [25,29]. Cette population regroupe des cellules spécialisées impliquées dans la régulation de l'immunité innée et de l'inflammation par l'intermédiaire de la sécrétion de cytokines et chemokines [30,31]. Les ILC3 représentent une source importante de cytokines de type IL-17 en réponse à l'IL-23, elles sont activées en particulier dans la muqueuse intestinale et jouent un rôle dans l'inflammation aiguë et dans le développement de l'immunité induite par les infections [31], dans les phénomènes de réparation tissulaire et dans le développement de l'inflammation chronique. Il a été observé des fréquences plus élevées de ILC3 produisant IL-17 dans le sang circulant de patients atteints de SpA avec MICI comparativement à des patients avec MICI sans SpA et des sujets sains [32]. De plus, il a été montré une expansion d'ILC3 exprimant le récepteur de l'IL-23 (et non d'ILC1 et 2) produisant des taux élevés d'IL-17 et IL-22, dans l'intestin, le sang, le liquide synovial et la moelle osseuse inflammatoire chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, comparativement à des sujets témoins [33]. Ces cellules expriment les intégrines/molécules d'adhésion de membrane [47], correspondant à une hyperexpression de MADCAM1 sur l'endothélium vasculaire iléal. Ces intégrines sont impliquées dans la migration cellulaire et le homing de cellules immuno-compétentes dans d'autres tissus, à distance du site initial de l'inflammation, et ont un rôle potentiel dans la pathogénie de la spondyloarthrite [34].

Un autre type cellulaire lymphoïde serait impliqué dans la pathogénie de la SpA. Ce sont les cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAIT) qui représentent un sous-groupe de cellules T innées, restreintes au CMH de classe I par la molécule MR1 [35]. Elles expriment les récepteurs à l'IL-7, IL-18, IL-12 et IL-23. Elles sont impliquées dans les défenses antibactériennes, à l'interface entre immunité innée et adaptative [36]. Après activation, ces cellules produisent du TNF alpha, de l'interféron gamma et de l'IL-17. Les MAIT sont réduites en fréquence dans le sang périphérique de patients SA comparés à des sujets sains, mais avec une proportion plus élevée de MAIT sécrétant IL-17 [37,38]. Par ailleurs il est mis en évidence un enrichissement de MAIT dans le liquide synovial avec un phénotype de sécrétion IL-17 [37].

On voit donc que des populations lymphoïdes particulières peuvent représenter localement dans des tissus impliqués dans l'expression clinique de la maladie, des relais cellulaires de l'activation globale de la voie IL-23/Th17 [39].

En résumé, à partir d'évènements initiaux notamment infectieux intestinaux, ces cellules lymphoïdes particulières sont activées par l'IL-23. Certaines de ces cellules activées localement dans l'intestin peuvent migrer dans le sang circulant, en particulier les MAIT et

ILC, et peuvent coloniser des tissus cibles, impliquant alors dans ce phénomène de «homing» les intégrines (en particulier [47]). D'autres cellules résidentes (en particulier dans l'enthèse), exprimant le récepteur de l'IL-23 sont activées à distance par l'IL-23 en excès. Ces différentes populations cellulaires, une fois activées, sont capables de produire diverses cytokines et en particulier IL-17A et IL-22, induisant la production du TNF alpha, IL-6, MMP, et RANK-L, et président au développement d'une enthésite avec perte osseuse et ossification secondaire (Figure3.1).

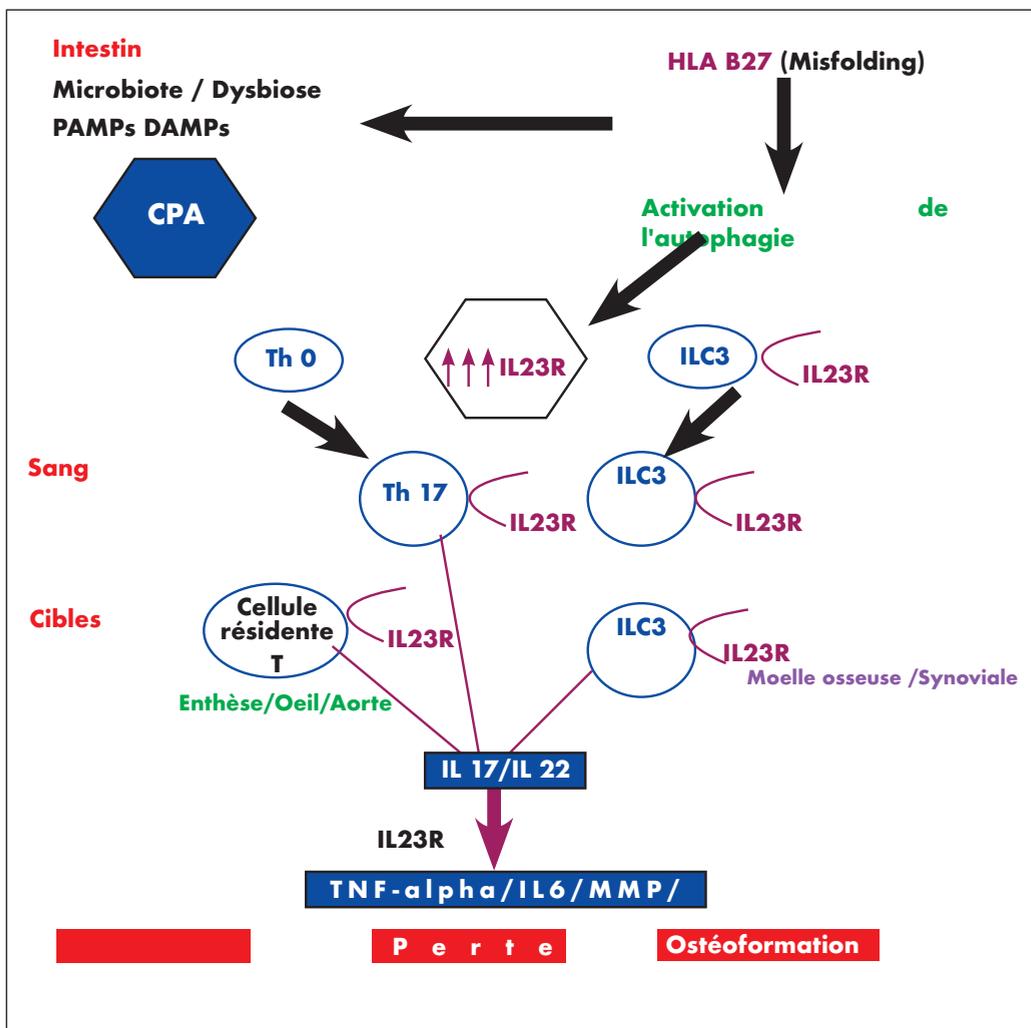


Figure 3.1 : Schéma simplifié illustrant les différents acteurs impliqués dans la pathogénie de la spondyloarthrite.

DAMPs : Danger associated molecular pattern ; PAMPs : Pathogen associated molecular pattern ; CPA : Cellule présentatrice de l'antigène ; IL-23R : Récepteur de l'IL-23 ; ILC3 : Cellule Lymphoïde Innée du groupe 3.

## FACTEURS MÉCANIQUES

En dehors de l'interaction microbienne, les facteurs mécaniques pourraient déclencher eux aussi une enthésite. En effet, l'interaction entre ces facteurs et les médiateurs de l'inflammation avait déjà été suggérée [40]. Un travail récent confirme cette hypothèse en montrant dans un modèle murin qu'un mécanisme de mécano-transduction serait à l'origine de l'enthésite et que la taille de la formation osseuse au niveau de l'enthèse était proportionnelle à la contrainte mécanique [1]. L'enthésite se développe de façon identique en présence ou absence de cellules B et T matures, soulignant l'importance des cellules stromales. La mise en décharge du membre inférieur des animaux (diminution de la sollicitation mécanique) supprime l'inflammation du tendon d'Achille comparativement aux animaux en charge. L'ossification est activée par le stress mécanique de l'enthèse et est corrélée au degré de l'inflammation. Cette inflammation associée à la mécanotransduction implique d'autres voies de signalisation (Erk) [41].

## OSTÉOFORMATION

L'inflammation de l'enthèse est une caractéristique sémiologique et clinique des spondyloarthrites mais au-delà de ces considérations, une compréhension des mécanismes conduisant à l'ossification de cette interface permettra sans aucun doute une avancée considérable dans l'élucidation de la pathogénie des SpA. Les travaux anciens menés par John Ball dans les années 1960 nous montrent qu'il existe un continuum entre lésions érosives et réparation osseuse exubérante.

Au cours de la spondyloarthrite existent des phénomènes d'ossification enchondrale des enthèses fibrocartilagineuses. L'ossification enchondrale correspond à une ossification à point de départ cartilagineux à la suite d'une pénétration vasculaire. À ce contact, les chondrocytes deviennent globuleux, se vacuolisent puis dégénèrent. Les logettes ainsi laissées libres sont alors occupées par les pré-ostéoblastes amenés par les capillaires. Ces derniers vont se différencier progressivement en ostéoblastes élaborant la matrice osseuse.

Dans la SA, la balance entre résorption et formation penche de l'autre côté, avec une formation osseuse qui n'est plus limitée par DKK-1 dont les taux plasmatiques sont effondrés [42]. D'autres systèmes de régulations, comme celui des bone morphogenic proteins (BMP) et du transforming growth factor- $\beta$  (TGF) semblent être impliqués dans l'ossification dans la SA [43-45].

D'autres concepts et médicaments déjà utilisés en rhumatologie demandent également à

faire leur preuve dans les SpA, les enthésites en particulier (inhibition de la protéine C kinase [Sotrastaurin], du récepteur de l'adénosine A3 [CF101]...). Par ailleurs, le pouvoir ossifiant des enthèses dans les SpA ouvre des pistes de recherche vers des modulateurs des voies de l'ossification comme les BMP, le TGF- $\beta$ , la sclerostine, et le système Wnt/ DKK. Les travaux récents d'une équipe belge ont montré sur un modèle animal que l'inhibition spécifique du facteur de transcription STAT1 (et non STAT3) par l'A20 (un régulateur endogène négatif de l'action du NF- $\kappa$ B avec des propriétés anti-inflammatoires) pourrait prévenir la survenue d'une enthésite [46]. Ainsi, conceptuellement, nous pouvons imaginer dans un futur assez proche l'arrivée de traitements ciblant spécifiquement l'enthèse.

## CONCLUSION

Il reste encore bien des inconnues dans la compréhension de la physiopathologie des SpA mais les recherches récentes ont permis déjà de définir différents acteurs.

Même avec encore toutes ces inconnues, le mystère de la physiopathologie de la SA se déchiffre à grands pas depuis ces dernières années, avec des implications cliniques et thérapeutiques évidentes ayant permis de relancer l'innovation thérapeutique pour une pathologie dont les avancées dans ce domaine étaient limitées pendant une quinzaine d'années aux anti-TNF.

## RÉFÉRENCES

1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016; 374: 2563–74.
2. Wendling D. The gut in spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2016; 83: 401–5.
3. Wendling D, Guillot X, Prati C. The IL-23/Th 17 pathway in spondyloarthritis: the royal road? *Joint Bone Spine* 2015; 82: 1–4.
4. Venken K, Elewaut D. New immune cells in spondyloarthritis: key players or innocent bystanders? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 706–14.
5. Lea WI, Lee YH. The associations between interleukin-1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 370–4.
6. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:414-7.
7. Van Praet L, Jans L, Carron P, et al. Degree of bonemarrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1186-9.
8. Wendling D. Intestinal abnormalities in

- ankylosing spondylitis. *Presse Med.* 1990;19:648-9.
9. Benham H, Rehaume LM, Hasnain SZ, et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial  $\beta$ -1,3-glucan and the development of spondyloarthritis pathology in SKG mice. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1755-67
  10. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human  $\beta$ 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One.* 2014;9:e105684.
  11. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:319-25.
  12. Lécuyer E, Rakotobe S, Lengliné-Garnier H, et al. Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity.* 2014;40:608-20.
  13. Costello ME, Ciccía F, Willner D, et al. Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):686-691
  14. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:486.
  15. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:128-39.
  16. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol.* 2015; 159:134-42.
  17. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept : enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 437-45.
  18. Kemta Lekpa F, Claudepierre P. Les enthésites. *Revue du Rhumatisme* 84S (2017) A21-A28
  19. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 2633-43.
  20. Ciccía F, Bombardieri M, Principato A, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:955-65.
  21. Ciccía F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al. Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1566-74.
  22. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011 ; 30 : 269-73.
  23. Cauli A, Mathieu A. Th17 and interleukin 23 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012 ; 89 : 15-8.
  24. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol* 2012 ; 8 : 296-304.
  25. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy

- by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8 – enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012 ; 18 : 1069-76.
26. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation : enthesal-resident T cells. *Nat Med* 2012 ; 18: 1018-9.
27. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, et al. Interleukin-23-dependent T cells produce interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2476–86.
28. Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, et al. Group 3 Innate Lymphoid Cells in Human Enthesis. *Arthritis Rheumatol* 2017 ; 69 : 1816-22.
29. Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014;57:38-43.
30. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med* 2015;21:698–708.
31. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015;517:293–301.
32. Triggianese P, Conigliaro P, Chimenti MS, et al. Evidence of IL-17 producing innate lymphoid cells in peripheral blood from patients with enteropathic spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:1085–93.
33. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL- 17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1739–47.
34. Berthelot JM, Le Goff B, Martin J, et al. Essential role for CD103+ cells in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2015;82:8–12.
35. Wong EB, Ndung'u T, Kasprovicz VO. The role of mucosal-associated invariant T cells in infectious diseases. *Immunology* 2017;150:45–54.
36. Debusschere K, Lories RJ, Elewaut D. MAIT cells: not just another brick in the wall. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2057–9.
37. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghouth I, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2124–32.
38. Hayashi E, Chiba A, Tada K, et al. Involvement of mucosal-associated Invariant T cells in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2016;43:1695–703.
39. Wendling D, Prati C. Spondyloarthritis: An expanding cast of cellular actors. *Joint Bone Spine* 2018 Jan;85(1):1-3.
40. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, et al. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthritis. Additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2155-9.
41. Wendling D, Claudepierre P. New bone formation in axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2013;80:454–8.
42. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13:156–63.
43. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, et al. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with

- ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:304–5.
44. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005;115:1571–9.
45. Francois RJ, Neure L, Sieper J, et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:713–20.
46. De Wilde K, Martens A, Lambrecht S, et al. A20 inhibition of STAT1 expression in myeloid cells : a novel endogenous regulatory mechanism preventing development of enthesitis. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 585-92.



## Chapitre IV

# EPIDÉMIOLOGIE DES SPONDYLOARTHRISES

### **Taoufik Harzy**

Service de rhumatologie, CHU Hassan II, Faculté de médecine et de pharmacie, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc.

## INTRODUCTION

Les spondylarthropathies (SpA) regroupent la spondyloarthrite axiale (SA), le rhumatisme psoriasique (RP), les arthrites réactionnelles (AR), et les manifestations articulaires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Il existe d'autres formes moins caractéristiques appelées SpA indifférenciées. Ces affections constituent un groupe de rhumatismes inflammatoires qui ont l'enthèse comme cible pathologique et se caractérisent par un terrain génétique commun prouvé par la forte liaison avec l'antigène d'histocompatibilité de classe I : HLA B27. Ce chapitre se concentrera sur l'épidémiologie de ce groupe d'affections en examinant la littérature sur l'incidence et la prévalence de l'ensemble du groupe de ces affections.

## ÂGE DE DÉBUT

Les SpA peuvent survenir à tout âge, mais débudent dans la majorité des cas chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans. Il existe aussi des formes à début juvénile qui sont plus fréquentes dans certaines régions ; en effet, dans les pays du Maghreb 30 % des SpA débudent avant l'âge de 15 ans. Enfin, certaines formes peuvent débutter tardivement après la cinquantaine [1].

## Sex-ratio

La prédominance masculine était démontrée par plusieurs études, mais les formes féminines

auraient été sous-estimées. Dans la SA par exemple, le sex-ratio qui était de 10 hommes et 1 femme il y a quelques années, est actuellement évalué à 2-3/1. Dans une étude faite à l'hôpital El Ayachi (CHU Rabat-salé), l'échantillon de patients inclus ayant une SA était représenté par 66,9% d'hommes et 33,1 % de femmes [2]. Dans une autre étude marocaine faite au service de rhumatologie du CHU de Fès, il y'avait 63,2 % d'hommes atteints de SA versus 36,8% de femmes [3]. Mais lorsqu'on considère l'entité SpA en sa globalité, la prévalence semble équivalente dans les deux sexes [4].

## INCIDENCE ET PRÉVALENCE DES SPONDYLARTHROPATHIES

Incidence - selon certains auteurs, l'incidence des SpA en tant qu'entité pathologique varie de 0,48 au Japon à 62,5 / 100 000 en Espagne. La faible prévalence au Japon coïncide avec une très faible prévalence de HLA-B27 (<0,5%) [5]. Les deux sous-types de SpA les plus prévalents étaient la SA (68,3% de SpA) et le RP (12,7% de SpA). Dans une étude Finlandaise, basée sur des consultations externes en rhumatologie, l'incidence annuelle des SpA était de 52 / 100.000 années-personnes [6], avec le RP comme sous-type le plus répandu (44,4%), suivi des SpA indifférenciées (25%). Une autre étude Finlandaise, qui a utilisé les dossiers d'un programme national d'assurance, a estimé une incidence globale des SpA à 19/100 000 [7]. Dans cette étude aussi, le RP était le sous-type le plus fréquent (37%), suivi par la SA (32%). Au cours de ces dernières années, l'importance d'un diagnostic précoce des SpA est devenue évidente et des efforts ont été faits pour diagnostiquer les patients à un stade précoce. Dans une étude réalisée en Espagne, les médecins généralistes avaient été sollicités et formés pour référer tous les patients de moins de 45 ans souffrant de dorso-lombalgies inflammatoires ou d'arthrites asymétriques des membres inférieurs avec une durée de 3 à 24 mois à une clinique spécialisée dans l'arthrite précoce pendant 6 mois consécutifs [8]. L'incidence annuelle estimée des SpA, en utilisant les critères ESSG, était de 62,5 / 100 000, ce qui suggère une forte incidence des SpA précoces.

Prévalence – Elle varie, selon certains travaux, de 0,01% au Japon à 2,5% en Alaska. Dans une étude en France, elle était estimée à 0,30% [44]. L'étude était basée sur un sondage téléphonique dans lequel un échantillon aléatoire de numéros de téléphone était sélectionné et on avait demandé aux patients si un diagnostic de SpA a été évoqué. Seuls les patients ayant une SpA suspectée ont été appelés par un rhumatologue. Une autre étude de population par téléphone réalisée en France a révélé une prévalence de 0,47%, presque similaire à la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde dans la même enquête [9]. Une étude Lituanienne, utilisant la même méthodologie que l'étude Française, a estimé

cette prévalence à 0,84% [10]. Dans un travail Allemand, 348 donneurs de sang dont la moitié étaient HLA-B27 positifs ont été testés pour SpA en utilisant les critères ESSG et inclus l'utilisation de l'IRM pour le diagnostic précoce [11]. La prévalence estimée des SpA dans la population adulte était estimée à 1,9%, bien que ce nombre ait été ajusté à 1,73% (pour corriger le biais de sélection lors de la généralisation des donneurs de sang à la population générale) [12]. Dans une population Turque, 145 des 2887 sujets ayant répondu positivement à un questionnaire ont été évalués par un rhumatologue et présentaient une prévalence de 1,05% selon les critères de l'ESSG [11]. Un chiffre comparable a été rapporté dans une étude en Italie centrale (1,1%), malgré la faible prévalence de HLA-B27 en Italie [12]. Dans cette étude, la forme la plus commune des SpA était le RP (38%) suivi par la SA (34%). Une étude de population chez des personnes âgées de plus de 50 ans au Portugal, a estimé la prévalence globale des SpA selon les critères ESSG à 1,6% [13]. Dans une étude épidémiologique basée sur la population générale en Grèce, la prévalence estimée des SpA était de 0,49% [14]. Dans une autre étude, les deux critères ESSG et Amor avaient été évalués sur un échantillon représentatif de 5013 adultes américains âgés de 20 à 69 ans lors de l'enquête nationale 2009-2010 sur la santé et la nutrition (NHANES). La prévalence globale des SpA ajustée en fonction de l'âge en utilisant les critères d'Amor était de 0,9% et en utilisant les critères de l'ESSG de 1,4% [15]. Il convient de noter que tous les éléments requis pour les critères de l'ESSG et ceux d'Amor n'ont pas pu être évalués car ils concernaient un questionnaire d'auto-évaluation excluant les items basés sur la mobilité vertébrale et les résultats des examens complémentaires. Dans la plupart des régions d'Asie, la prévalence des SpA tend à être plus faible que dans les autres pays du monde. Une étude chinoise a estimé cette prévalence entre 0,49 et 0,93% [16]. En Thaïlande et au Vietnam, les prévalences étaient estimées respectivement à 0,12% et 0,28%. [17, 18]. Cette prévalence est estimée en Iran à 0,23% et au Pakistan à 0,1%. Le nombre limité d'études qui ont effectué un sous-typage supplémentaire suggérerait que chez les patients atteints de SpA, une grande proportion avait une SpA indifférenciée, une entité pathologique qui ne peut pas être classée dans la SA, le RP ni les AR. [9, 11, 19]

## QUELQUES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SELON LE SEXE

D'autres travaux se sont penchés sur l'étude des différences entre les SpA masculines et les SpA féminines. Ainsi, la cohorte CORPOREA [20] avait inclus 232 hommes et 137 femmes, et montré que les scores BASDAI et BASFI moyens des femmes étaient supérieurs de manière significative à ceux des hommes, mais avec une atteinte radiologique moins grave évaluée sur le score mSASSS. La cohorte DESIR avait comparé les hommes et les femmes répondant

aux critères ASAS de SpA axiale, et a montré que les femmes avaient des scores d'activité plus sévères et moins d'atteintes radiologiques et IRM [21]. Une étude Anglaise avait montré que l'atteinte féminine était au moins aussi grave que la maladie masculine [22]. Les femmes souffraient principalement de l'atteinte axiale supérieure, avec raideur, fatigue et enthésite. En revanche, les hommes souffraient principalement d'une atteinte articulaire périphérique, alors que les lombalgies étaient fréquentes dans les deux sexes [22]. Une étude Brésilienne a montré que le sexe féminin était plus souvent associé à une atteinte périphérique, à l'arthrite des membres supérieurs, à la dactylite, au psoriasis, à l'atteinte unguéale et aux antécédents familiaux de SpA. Le sexe masculin était associé à l'atteinte axiale pure, sacroïlite radiographique et HLA-B27 positive. Le nombre d'articulations douloureuses et gonflées était significativement plus élevé chez les femmes [23].

## CONCLUSION

Les données sur la prévalence et l'incidence des SpA sont devenues particulièrement importantes au cours des dernières années. Celles-ci varient en fonction des différences méthodologiques entre les études, des critères de classification utilisés et de la prévalence du HLA-B27 dans la population étudiée.

## RÉFÉRENCES

- 1- Calin A, Elswood J, Rigg S, Skevington SM. Ankylosing spondylitis. An analytical review of 1 500 patients: the changing pattern of disease. *J Rheumatol* 1988;15:1234-8.
- 2- Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012; 31:293-7.
- 3- Essouiri J, Abourazzak FE, Kona I, Khoussar I, Harzy T. Profile of Patients with Spondyloarthritis in Morocco. *Current Rheumatology Reviews* 2017; 13, doi: 10.2174/1573397113666170406125338.
- 4- Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(10):1431-5.
- 5- Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol*. 2001; 28(3):554-9.
- 6- Savolainen E, Kaipainen-Seppanen O, Kroger L, et al. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol*. 2003; 30(11):2460-8.
- 7- Kaipainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol*. 2000; 27(1):94-100.
- 8- Munoz-Fernandez S, de Miguel E, Cobo-Ibanez T, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDEP. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28(4):498-503.
- 9- Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de*

- l'Ouest. *J Rheumatol.* 1999; 26(12):2622–7.
- 10- Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A, et al. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37(2):113–9.
  - 11- Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(1):58–67.
  - 12- Akkoc N, Khan MA. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(12):4048–9. author reply 9-50.
  - 13- Onen F, Akar S, Birlık M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008; 35(2):305–9.
  - 14- Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol.* 2003; 30(7):1589–601.
  - 15- Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from a cross-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(6):905–10.
  - 16- Ng SC, Liao Z, Yu DT, et al. Epidemiology of spondyloarthritis in the People's Republic of China: review of the literature and commentary. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 37(1):39–47.
  - 17- Chaiamnuay P, Darmawan J, Muirden KD, et al. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study. Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. *J Rheumatol.* 1998; 25(7):1382–7.
  - 18- Minh Hoa TT, Darmawan J, Chen SL, et al. Prevalence of the rheumatic diseases in urban Vietnam: a WHO-ILAR COPCORD study. *J Rheumatol.* 2003; 30(10):2252–6.
  - 19- Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol.* 1994; 21(12):2292–7.
  - 20- Pimentel-Santos FM, Mourão AF, Ribeiro C, Costa J, Santos H, Barcelos A, Pinto P, Godinho F, Cruz M, Vieira-Sousa E, Santos RA, Rabiais S, Félix J, Fonseca JE, Guedes-Pinto H, Brown MA, Branco JC; CORPOREA Study Group. Spectrum of ankylosing spondylitis in Portugal. Development of BASDAI, BASFI, BASMI and mSASSS reference centile charts. *Clin Rheumatol.* 2012; 31 (3):447–54.
  - 21- Dougados M, d'Agostino MA, Benessiano J, Berenbaum F, Breban M, Claudepierre P, Combe B, Dargent-Molina P, Daurès JP, Fautrel B, Feydy A, Goupille P, Leblanc V, Logeart I, Pham T, Richette P, Roux C, Rudwaleit M, Saraux A, Treluyer JM, van der Heijde D, Wendling M. The DESIR cohort: A 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: Study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine* 2011; 78(6): 598-603.
  - 22- Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *J Rheumatol.* 1993; 20(12):2069–72.
  - 23- Jang JH, Ward MM, Rucker AN, et al. Ankylosing Spondylitis: Patterns of Radiographic Involvement—A Re-examination of Accepted Principles in a Cohort of 769 Patients. *Radiology.* 2011; 258(1):192–8. T80.



## Chapitre V

# MANIFESTATIONS CLINIQUES DES SPONDYLOARTHITES

**Fadoua Allali<sup>1</sup>, Abdellah El Maghraoui<sup>2</sup>**

1 Service de Rhumatologie, Hôpital El Ayachi, CHU Rabat-Salé, Maroc.

2 Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. Rabat. Maroc

## INTRODUCTION

La spondylarthrite ankylosante est un rhumatisme inflammatoire chronique qui représente la forme la plus fréquente des spondylarthrites. Elle affecte principalement le squelette axial (rachis, articulations sacro-iliaques, articulations de la paroi thoracique antérieure) mais aussi le squelette périphérique et les enthèses [1]. Elle peut comporter des manifestations extra-articulaires comme l'uvéite, l'insuffisance aortique, l'atteinte intestinale et diverses autres atteintes systémiques dont la fréquence et la sévérité sont très variables [2]. Le diagnostic de ces atteintes peut être difficile, et nécessiter le changement du traitement initial déjà entrepris. Les anti-TNF $\alpha$  ont amplement amélioré la prise en charge de certaines de ces manifestations mais avec des effets variables selon les produits [3].

## SYNDROME PELVIRACHIDIEN

Il s'agit du syndrome axial traduisant l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques.

### Dorso-lombalgies inflammatoires

Il s'agit de dorso-lombalgies présentes depuis au moins trois mois, d'horaires inflammatoires (réveil nocturne, dérouillage matinal de plus de 30 minutes), aggravées par le repos mais cédant à l'activité physique. Elles débutent habituellement au niveau de la charnière dorsolombaire mais peuvent être descendantes puis ascendantes [4].



Figure 5.1 : raideur du rachis (distance doigt sol importante)



Figure 5.2 : Cyphose dorsale avec distance occiput-mur importante.

L'examen clinique souvent normal aux stades précoces de la maladie mettra en évidence avec l'évolution de la maladie une raideur du segment du rachis intéressé [5].

- Au rachis lombaire : L'indice de Schöber : L'examineur repère l'épine iliaque postéro-supérieure (fossette de venus). Il marque la peau à cette hauteur et fait une seconde marque 10 cm plus haut. Le sujet fléchit le tronc vers l'avant. On mesure alors l'espace entre les deux marques de crayon. Un résultat inférieur à 15 cm est anormal. On notera un indice de Schöber d'autant plus limité (entre 0 et 4 cm) que la raideur est importante (Figure 5.1).

La distance L3-mur est intéressante à mesurer puisque son augmentation signale une perte de la lordose lombaire annonciatrice du début de la cyphose dorsale évoluant plus tardivement vers l'ankylose dorsale et thoracique [6] (Figure 5.2).

- Au rachis dorsal on calculera les distances C7-mur et occiput-mur (ou C7- et occiput-toise) qui reflètent à la fois la rigidité cervicale et l'importance d'une éventuelle cyphose dorsale ainsi que l'ampliation thoracique qui témoigne à la fois de l'atteinte du rachis dorsal, de la paroi thoracique antérieure et des poumons.

· Au rachis cervical : on mesurera les distances menton-sternum, menton-acromion et tragus-acromion qui permettent d'estimer la limitation des mouvements dans les trois plans de l'espace. Dans les formes évoluées, l'ankylose rachidienne et la cyphose dorsale seront responsables d'une projection de la tête en avant avec limitation du champ visuel et perte de la ligne d'horizon.

Tous ces chiffres sont consignés et serviront de repères pour les examens ultérieurs.

### Fessalgies

La sacroiliite se traduit par l'apparition de douleurs en pleine fesse irradiant parfois en dessous du pli fessier, elle a le plus souvent un caractère inflammatoire. La douleur fessière est soit unilatérale, soit bilatérale, soit à bascule. Elle n'a aucun caractère neurogène (absence de dysesthésies, absence de paroxysme douloureux) ni trajet radiculaire (pas d'irradiation complète au membre inférieur), ni de signe neurologique objectif associé ce qui la différencie de la sciatique tronquée. Cette fessalgie peut être déclenchée par les manœuvres de cisaillement des sacro-iliaques.

### -Atteinte de la paroi thoracique antérieure

L'atteinte des articulations sternoclaviculaires et manubriosternale peut accompagner les manifestations axiales de la maladie.

La mesure de l'expansion thoracique : la circonférence thoracique est mesurée au torse (sous la poitrine chez la femme) en expiration, puis en inspiration maximale. Chez le jeune adulte, l'expansion thoracique normale est de plus de 5 cm. Elle est clairement anormale si elle est inférieure à 2,5 cm.

## SYNDROME ARTICULAIRE PÉRIPHÉRIQUE

L'atteinte la plus évocatrice est une oligoarthritis asymétrique prédominant aux membres inférieurs. L'examen clinique et les radiographies trouvent les signes classiques de l'arthrite.

Deux localisations particulières sont à connaître; l'une pour sa signification pronostique: c'est la hanche que l'on suspecte devant une limitation douloureuse de l'articulation; l'autre en raison de sa grande valeur diagnostique : les orteils. On recherchera le classique « orteil en saucisse » avec atteinte des trois «étages» d'un même orteil: métatarsophalangienne interphalangienne proximale et interphalangienne distale (Figure 5.3).



Figure 5.3 : orteil en saucisse.

## ATTEINTE ENTHÉSOPATHIQUE PÉRIPHÉRIQUE

Il s'agit de l'atteinte caractéristique des spondylarthropathies : c'est la traduction clinique de l'enthésopathie inflammatoire, ou enthésite. Toutes les enthèses peuvent être atteintes, mais les enthésites siègent de façon préférentielle aux membres inférieurs [7].

### La talalgie

L'atteinte la plus fréquente et la plus caractéristique est la talalgie. Elle est d'horaire inflammatoire, survenant le matin au lever lors du premier pas, elle s'améliore au cours de la journée. Elle est très évocatrice lorsque, survenant chez un sujet jeune, elle est bilatérale ou à bascule. À la palpation, on note soit une talalgie plantaire inférieure traduisant l'aponévrosite plantaire inférieure siégeant sous le calcaneus, soit une talalgie postérieure correspondant à l'enthésopathie du tendon achilléen ou traduisant l'existence d'une bursite pré- ou rétro-achilléenne. Il faudra savoir systématiquement rechercher l'existence d'autres enthésites par la palpation et la mise en tension systématique des enthèses [8].

### Orteil ou doigt « en saucisse »

L'orteil ou le doigt « en saucisse » correspond à une tuméfaction globale de l'orteil ou

du doigt. Il s'agit dans la grande majorité des cas de l'association d'une enthésopathie inflammatoire distale, avec une arthrite le plus souvent tripolaire. Au niveau du premier rayon, elle ne doit pas être confondue avec l'atteinte exclusive de la MTP. La recherche d'un orteil « en saucisse » indolent ou pausi-symptomatique est également très importante, justifiant l'examen minutieux des pieds des patients (Figure 5.3)

## ATTEINTE EXTRA ARTICULAIRE

### Atteinte oculaire

L'uvéite constitue l'atteinte extra-articulaire la plus fréquente au cours de la SA. Elle peut se voir dans 20-30 % des cas au cours de l'évolution de la maladie. Dans 90 % des cas, l'uvéite est antérieure, aiguë et unilatérale. Le tableau clinique est fait d'un œil rouge douloureux, photophobie, larmoiement et diminution de l'acuité visuelle. L'évolution sous traitement est favorable en 2 à 3 mois, sans séquelles. Les épisodes peuvent se répéter, et si le traitement a été inadéquat, des complications graves peuvent s'installer, notamment, des synéchies, cataracte, glaucome, voire même une cécité [9]. La sulfasalazine a prouvé son efficacité à diminuer la sévérité et la fréquence des uvéites. Le recours aux anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  peut se faire dans les formes sévères.

### Entérocolopathie inflammatoire

Elle se traduit le plus souvent par des diarrhées, d'allure banale mais aussi parfois glairo-sanglantes. Les autres signes des entérocolopathies sont à rechercher : fissurations anales, pancolite inflammatoire, sténoses inflammatoires, etc. De plus, des études endoscopiques ont montré que les lésions intestinales asymptomatiques étaient présentes chez 30 à 50 % des cas de SA, avec une prévalence plus élevée en cas d'arthrite périphérique et lorsque HLA-B27 est absent. A la différence de la SA primitive qui débute vers l'âge de 20 ans, celle associée aux MICI peut apparaître à n'importe quel âge. Elle précède l'atteinte digestive dans plus de 50 % des cas avec un délai entre symptômes digestifs et rhumatologiques atteignant parfois 20 ans. Il existe entre elle et l'antigène HLAB27 une relation très claire même si la recherche de ce dernier s'avère moins positive (50% à 70%) qu'au cours de la SA primitive [10].

### Psoriasis cutané

Des lésions de psoriasis sont observées chez 10 à 25 % des patients ayant une SA; l'atteinte articulaire périphérique est plus fréquente dans ces cas. Les patients avec psoriasis cutané peuvent développer une atteinte des sacroiliaques et du rachis dans

5 % des cas. Le psoriasis provoque des taches rouges arrondies dont la surface est recouverte d'une pellicule blanche épaisse recouvrant l'ensemble du corps. Le psoriasis touche l'ensemble du corps. Les lésions s'observent plus spécifiquement au niveau des coudes, des genoux, du bas du dos ainsi qu'au niveau du cuir chevelu. Chez la moitié environ des personnes atteintes de psoriasis, il existe des manifestations au niveau des ongles, des mains et des pieds [11]. Certaines atteintes sont plus particulièrement associées au rhumatisme psoriasique : l'atteinte du scalp ; le psoriasis inversé (dans les plis rétro-auriculaires, axillaires, ombilic, pli interfessier) ; et le psoriasis unguéal [12].

### Arthrites réactionnelles

Les arthrites réactionnelles sont des arthrites aseptiques parfois associées à une conjonctivite, une urétrite chez l'homme, une cervicite chez la femme et survenant quelques semaines après, une infection génitale ou digestive. Le syndrome de Fieissinger-Leroy-Reiter est la forme la plus complète d'arthrite réactionnelle et est défini par la triade urétrite-conjonctivite-arthrite. Les germes en cause dans l'urétrite ou la diarrhée sont le plus fréquemment : Chlamydia trachomatis, Shigella flexnerii, Yersinia enterocolitica et Yersinia pseudotuberculosis, Salmonella enteritidis et Salmonella typhimurium, Campylobacter jejuni. L'association au gène HLA-B27 concerne 50 à 95 % des cas.

### Cas cliniques évocateurs

- Ahmed 25 ans, consulte pour un gonflement du genou survenu il y a 2 mois. L'interrogatoire trouve une notion de **douleur fessière bilatérale**, de **douleur au bas du dos** surtout le matin au réveil accompagnée de raideur matinale. Le patient se plaint également de **douleurs aux talons** surtout le matin qui disparaissent à la marche. Son père est suivi pour un **psoriasis** cutané et il aurait eu un **oeil rouge** il y a 1 an.

Ouafae, 35 ans se plaint de **lombalgies inflammatoires**, de **diarrhées chronique**, de **douleur de la hanche** et de **polyarthrite** touchant les mains et les membres inférieurs. Ces douleurs sont handicapantes et invalidantes mais **répondent bien aux AINS**

- Mohamed 30 ans, se plaint de **polyarthralgies inflammatoires** depuis 1 année avec des épisodes de **gonflements articulaires asymétriques** touchant essentiellement le **membre inférieur** avec une atteinte de la hanche droite. Le patient a eu comme antécédent un gonflement important du gros orteil: **orteil en saucisse**.

## RÉFÉRENCES

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
2. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011;22:554-60.
3. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016;374:2563-74.
4. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1264-8.
5. El Maghraoui A. [Ankylosing spondylitis]. *Presse Med* 2004;33:1459-64.
6. Hermann J, Giessauf H, Schaffler G, Ofner P, Graninger W. Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:812-6.
7. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:110-8.
8. Dougados M, Etcheto A, Molto A, et al. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort. *Joint Bone Spine* 2015;82:345-51.
9. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;67:955-9.
10. Cypers H, Van Praet L, Varkas G, Elewaut D. Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:371-6.
11. Roure F, Elhai M, Burki V, et al. Prevalence and clinical characteristics of psoriasis in spondyloarthritis: a descriptive analysis of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:82-7.
12. Machado P, Landewe R, Braun J, et al. Ankylosing spondylitis patients with and without psoriasis do not differ in disease phenotype. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1104-7.



## Chapitre VI

# PLACE DE L'ÉCHOGRAPHIE DANS LES SPONDYLOARTHrites

**Aziza Mounach, Imad Ghozani\*, Abdellah El Maghraoui, Ahmed Bezza**

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. Rabat. Maroc

\*service de Rhumatologie, 1er Centre Médico Chirurgical. Agadir

## INTRODUCTION

Les biothérapies ont modifié la prise en charge des patients suivis pour rhumatisme inflammatoire chronique, en particulier les spondylarthrites (SpA). La sémiologie radiologique des SpA est bien connue depuis longtemps, mais l'apparition de ces nouveaux schémas thérapeutiques qui nécessitent un diagnostic précoce a fait évoluer les besoins en imagerie, donnant de nos jours une large place à l'échographie et à l'IRM. Le diagnostic des (SpA) est souvent tardif en l'absence de sacro-iliite morphologique [1]. La mise en évidence d'une sacro-iliite sur des radiographies standard peut prendre plusieurs années après le début des symptômes et être à l'origine d'un retard au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique.

L'échographie est devenue un outil utile dans la prise en charge des SPA. Cet examen est facilement accessible, non irradiant, d'un coût raisonnable et d'emblée multisite.

Elle permet d'étudier les différentes structures atteintes au cours des (SpA) : les enthèses, les articulations sacro-iliaques et les articulations périphériques. Elle peut mettre en évidence des lésions assez spécifiques pouvant faire évoquer le diagnostic d'enthésite inflammatoire ou de rhumatisme psoriasique. Son intérêt réside non seulement dans le diagnostic précoce des SpA en mettant en évidence des lésions infra-cliniques, mais également dans le suivi et l'adaptation thérapeutique. Plus récemment, certains auteurs se sont intéressés à l'étude échographique des articulations sacro-iliaques chez les patients atteints de SpA [2].

## ETUDE ÉCHOGRAPHIQUE DES ENTHÈSES

L'échographie est plus sensible que l'examen clinique pour diagnostiquer les enthésites des SpA[3]. La découverte d'enthésites infra-cliniques permettrait un diagnostic précoce et une meilleure prise en charge thérapeutique. Cette technique est particulièrement adaptée à l'étude de la plupart des enthéses en raison de leur caractère superficiel. C'est notamment le cas de l'aponévrose plantaire et du tendon calcanéen, mais aussi des insertions du ligament patellaire, le tendon quadricipital, les tendons tibiaux antérieur et postérieur, le tendon court fibulaire, les tendons triceps et épicondyliens, etc. Les localisations profondes (ischions, grands trochanters, épines iliaques...) sont plus difficilement accessibles.

D'un point de vue technique, l'exploration en mode B nécessite la mise en tension de la structure examinée, en particulier pour les enthéses tendineuses comme le tendon calcanéen, qui s'explore sur un patient en décubitus ventral, cheville fléchie à 90°. Le tendon quadricipital et le ligament patellaire s'examinent genou fléchi.

Diverses anomalies peuvent être observées dans la portion terminale du tendon ou du ligament, juste en amont de son insertion osseuse [3-4]:

- Epaissement du tendon, du ligament et de l'enthèse (Figures 6.1, 6.2) ;
- Hypoéchogénicité diffuse ou focale (Figure 6.2)
- Présence de calcifications (Figure 6.3)

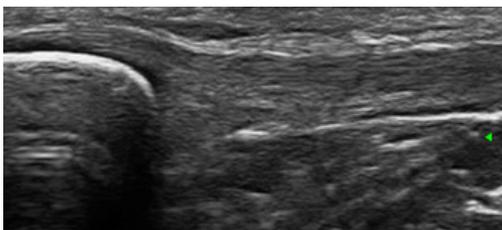


Figure 6.1. Coupe longitudinale normale de l'enthèse proximale du ligament patellaire.

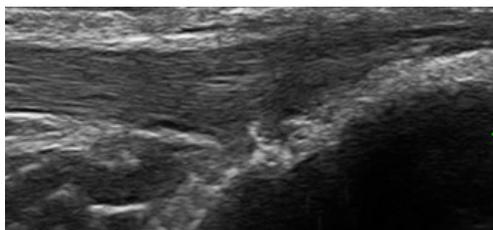


Figure 6.2. Coupe longitudinale de l'enthèse distale du ligament patellaire : épaissement, hypoéchogène de l'enthèse et irrégularité de la corticale.

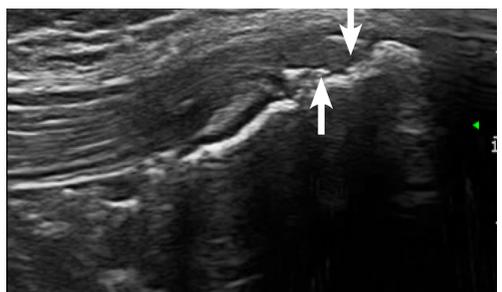


Figure 6.3. Coupe longitudinale de l'enthèse distale du tendon quadricipital (Calcifications).



Figure 6.4. Coupe longitudinale de l'enthèse du ligament calcanéen (bursite rétrocalcaneenne; érosion osseuse (flèche blanche).

- Perte de la structure fibrillaire normale ;
- Une bursite (Figure 6.4) peut être observée dans certaines localisations comme la bourse préachilléenne et la bourse infrapatellaire profonde [5]
- Les érosions osseuses sont visualisées sous la forme d'une interruption focalisée de la corticale osseuse (Figures 6.4, 6.5). Le fond de l'érosion apparaît comme une ligne échogène moins nette et rectiligne que la corticale normale. Les érosions les plus caractéristiques des SpA lors de l'analyse ultrasonographique de l'enthèse calcanéenne siègent en région proximale de l'enthèse [6].
- L'enthésophyte se manifeste par une image linéaire hyperéchogène à point de départ osseux se dirigeant dans l'axe de l'enthèse. Si l'enthésophyte est fin, il n'entraîne pas de modification du faisceau ultrasonore ; s'il est épais, il s'accompagne d'un cône d'ombre. Les enthésophytes fins sont peu spécifiques mais les enthésophytes distaux et larges témoignent d'une spondyloarthrite ancienne [6].

L'utilisation du Doppler puissance est systématique afin d'évaluer l'activité de l'enthésite. L'étude Doppler, au contraire de l'étude en mode B, s'effectue sur un tendon ou un ligament relâché pour ne pas comprimer les vaisseaux par une tension excessive ; de même il faut éviter toute pression sur l'enthèse par la sonde d'échographie, en interposant une bonne épaisseur de gel échographique entre la peau et la surface de la sonde. Le Doppler puissance détecte une éventuelle hypervascularisation sous la forme d'hypersignaux de localisation variable [3] (Figure 6.6):

- dans le territoire péri-enthésique,
- au sein de la portion terminale de l'enthèse elle-même,
- à la jonction enthèse-os et au sein des lésions érosives,
- dans la paroi ou autour d'une bursite de voisinage.

Le signal Doppler émis par l'enthésite doit être différencié d'un artefact ou d'un vaisseau nourricier [7]. Après une infiltration de glucocorticoïdes, le contrôle échographique permet de visualiser la régression des signes inflammatoires locaux comme l'hypervascularisation.

L'échographie des enthèses pourrait tirer profit des limites de l'IRM dans la détection des enthésites périphériques. En effet, à l'IRM, les enthésites apparaissent comme un œdème diffus de l'os adjacent à l'enthèse, associé à un œdème des tissus mous. L'IRM manque de spécificité et de sensibilité car au cours des modifications de la partie fibreuse de l'enthèse, les fibres collagènes ont une structure réticulée avec une faible capacité d'accumulation de l'eau, rendant alors moins aisée leur détection à l'IRM [8].

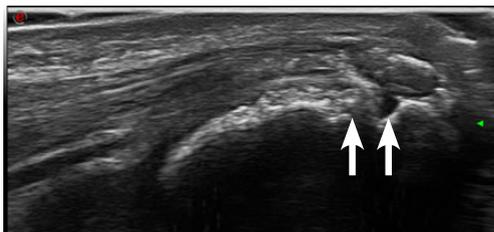


Figure 6.5. Coupe longitudinale du triceps au niveau de son enthèse olécraniennne :

Erosions osseuses (flèche blanche), calcifications.

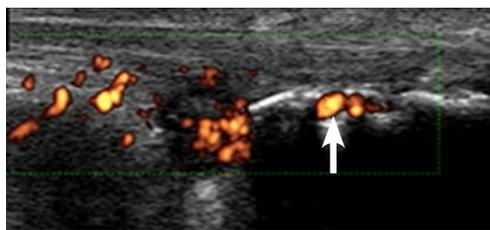


Figure 6.6 : Coupe longitudinale de l'enthèse du ligament calcanéen

(bursite rétrocalcaneenne doppler +++; hot érosion osseuse (flèche blanche)

L'échographie représente, de ce fait, un outil simple et plus sensible que l'examen clinique pour le diagnostic de l'enthésite. La valeur diagnostique de l'échographie dans les SpA a été étudiée par de nombreux auteurs. D'Agostino et al ont mené une étude transversale chez 164 patients atteints de SpA et 64 témoins. L'enthésite périphérique a été noté chez 98% des malades [3]. Les sites les plus souvent atteints étaient le ligament calcanéen et l'aponévrose plantaire. Le caractère distinctif d'une enthésite chez les patients atteints de SpA était la présence anormale d'une vascularisation au doppler puissance, au site d'insertion corticale de l'enthèse (81 %). Dans un autre travail, la même équipe a étudié la sensibilité et la spécificité de l'échographie dans le diagnostic de SpA. Il s'agit d'une cohorte prospective de 124 patients ayant une possible SpA selon cinq tableaux cliniques : rachialgies inflammatoires, arthrites, enthésites ou dactylite, uvéite, HLA-B27 positif et terrain familial de SpA [9]. Le diagnostic de SpA a été porté chez 81 patients. La sensibilité et la spécificité de l'examen pour le diagnostic de SpA étaient de 87 et 90 % respectivement.

L'association entre l'activité de la maladie et les résultats de l'échographie des enthèses n'est pas claire dans la littérature. Dans la cohorte DESIR [10], les auteurs ont cherché les relations entre les anomalies échographiques des enthèses, l'activité de la maladie et les changements radiographiques chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale précoce, ils ont constaté que :

- L'enthésite périphérique échographique n'était pas associée à l'activité clinique de la spondyloarthrite axiale, ni avec la sacroïilite ni avec les lésions inflammatoires à l'IRM du rachis.
- Par contre, La présence d'enthésophytes échographiques était fortement associée à la présence de syndesmophytes et pourrait être un marqueur de gravité de la SpA axiale.

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Une des limites de l'échographie des enthèses reste le manque de spécificité des lésions précédemment décrites qui peuvent également se rencontrer dans des pathologies aussi variées que des atteintes mécaniques, dégénératives ou microcristallines [11]. Il est donc important de savoir, pour interpréter cet examen, qu'une enthésopathie n'est pas synonyme d'enthésite. De plus, la fréquence des anomalies morphologiques échographiques augmente avec l'âge.

Certaines enthésopathies mécaniques s'accompagnent d'une hypervascularisation détectée par le Doppler puissance [12]. Deux arguments peuvent être retenus en faveur de l'enthésite inflammatoire. Le premier est la localisation des anomalies morphologiques à la portion tout à fait terminale de l'enthèse, juste au dessus de son insertion osseuse. Le deuxième est, dans les formes précoces, la présence d'une hypervascularisation à la jonction enthèse-os, alors que dans les tendinopathies mécaniques, l'hypervascularisation, quand elle existe, se situe plus en amont, et respecte la zone d'insertion proprement dite.

## ATTEINTES ARTICULAIRES PÉRIPHÉRIQUES

Comme montré pour la polyarthrite rhumatoïde, l'échographie est également plus sensible que l'examen clinique pour objectiver des synovites périphériques dans les SpA. La synovite articulaire se manifeste par un épaississement synovial hypoéchogène plus ou moins vascularisé en Doppler puissance. Un épanchement intra-articulaire peut être associé; il est anéchogène et mobilisable par la pression de la sonde d'échographie.

Les érosions marginales des arthrites, se manifestent par un défaut focal de la corticale, visible dans deux plans de coupe. Elles sont moins faciles à mettre en évidence que celles de la polyarthrite rhumatoïde, car elles sont souvent situées sur des articulations plus distales, donc plus petites, et elles sont masquées par les proliférations osseuses qui leur sont associées [13]. Ces productions osseuses peuvent se voir dans toutes les formes de SpA, même si elles sont plus fréquentes dans le rhumatisme psoriasique. La périostite se manifeste par une bande hypoéchogène longeant la corticale métaphyso-diaphysaire, pouvant contenir des signaux vasculaires en Doppler [14]. La ténosynovite se manifeste par un épaississement synovial hypoéchogène péri-tendineux circonférentiel, avec ou sans activité Doppler, et associé éventuellement à un épanchement liquidien.

D'autres anomalies échographiques plus spécifiques du rhumatisme psoriasique ont été décrites. La dactylite est l'un des signes cliniques hautement évocateurs des spondyloarthrite. L'échographie permet de visualiser une ténosynovite des fléchisseurs associée à un œdème

des parties molles du doigt, parfois à une synovite interphalangienne. Il peut exister aussi une enthésite de l'insertion distale des tendons fléchisseurs ou extenseurs, difficile à affirmer en échographie étant donné la petite taille des structures en cause. Un autre aspect assez caractéristique est la présence d'une péri-tendinite au niveau des MCP [15].

## ÉCHOGRAPHIE DES ARTICULATIONS SACRO-ILIAQUES

L'échographie des articulations sacro-iliaques n'est pas encore rentrée dans la pratique quotidienne. En effet, cette articulation présente une anatomie complexe et seule la partie inférieure et postérieure de l'articulation sacro-iliaque correspondant au pied de la sacro-iliaque est visualisée à la différence du reste de l'articulation qui est non visible en échographie.

Cette articulation est située en profondeur et rend difficile son étude avec les sondes hautes fréquences généralement utilisées en échographie musculo-squelettique. Elles s'étudient à l'aide d'une sonde basse fréquence (2 à 10 MHz) curviligne ou linéaire. L'interligne entre le sacrum et l'os iliaque apparaît hypoéchogène entre les deux corticales hyperéchogènes [16]. Les signes à rechercher sont : épanchement de l'articulation, élargissement de l'interligne articulaire et la présence d'un épaississement du ligament sacro-tubéreuse à son insertion sur la tubérosité ischiatique [17].

En plus de l'intérêt pour le diagnostic précoce, l'échographie Doppler couleur et pulsé des articulations sacro-iliaques serait utile pour le suivi des patients et l'évaluation de la réponse au traitement [17,18].

## SCORES ÉCHOGRAPHIQUES

Actuellement, plus d'une douzaine de scores existent pour classer les lésions observées en regard des enthèses. La cotation peut être qualitative, semi-quantitative ou quantitative. Les mieux validés sont: le score GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) développé par Balint et al [19], les scores de MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [20] et D'Agostino [3] qui sont semi quantitatifs et le score de MASEI décrit par De Miguel et al [21]. La sensibilité et la spécificité des scores de GUESS, MASES et de D'Agostino ne sont pas connues. Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus concernant le choix du score.

## CONCLUSION

Les avancées techniques récentes dans le domaine de l'échographie permettent d'améliorer la prise en charge des SpA. Toutefois, La place de l'échographie dans le diagnostic précoce des SpA reste à préciser. Si l'identification d'enthésite ultrasonore est assez facile, sa signification n'est pas toujours aussi simple. L'exploration des sacroiliaques par échographie est difficile en pratique courante et manque de sensibilité et de spécificité. Les scores échographiques en matière d'évaluation des enthésites sont nombreux, mais sans qu'il y ait de consensus sur leur utilisation en pratique.

## RÉFÉRENCES

1. 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;23:61-6.
2. Bandinelli F, Melchiorre D, Scazzariello F, et al. Clinical and radiological evaluation of sacroiliac joints compared with ultrasound examination in early spondyloarthritis. *Rheumatology* 2013;52:1293-7.
3. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder, Basseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with powerdoppler. *Arthritis Rheum* 2003;46:523-33.
4. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:473-86.
5. Balint PV, Sturrock RD. Inflamed retrocalcaneal bursa and Achilles tendonitis in psoriatic arthritis demonstrated by ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:931-33.
6. McGonagle D, Wakefield RJ, Tan AL, et al. Distinct topography of erosion and new bone formation in Achilles tendon enthesitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2694-9.
7. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: result of a Delphi process and a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res* 2014;66:741-8.
8. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, et al. The role of biomechanical factors and HLA-B27 in magnetic resonance imaging-determined bone changes in plantar fascia enthesopathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:489-93.
9. D'Agostino MA, Bechara K, Salliot C, et al. Evaluation of power Doppler ultrasonography (pDUS) in patients consulting for suggestive clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2005;52(Suppl.):S630.
10. Ruysse-Witrand A, Jamard B, Cantagrel A, et al. Relationships between ultrasound enthesitis, disease activity and axial radiographic structural changes in patients with early spondyloarthritis: data from DESIR cohort. *RMD Open* 2017;3(2).
11. Mandl P, Niedermayer DS, Balint PV. Ultrasound for enthesitis: handle with care! *Ann Rheum Dis* 2012;71:477-9.
12. Zanetti M, Metzendorf A, Kundert HP, et al.

- Achilles tendon: clinical relevance of neovascularisation diagnosed with power doppler US. *Radiology* 2003;227:556-60.
13. McNally EG. Ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status. *Skeletal Radiol.* 2008;37:99-113.
  14. Lalande Champetier de Ribes T, N Margarit-Coll, et al. Signes échographiques d'enthésopathies au cours des dactylites psoriasiques; *J Radiol* 2006;87:639-45
  15. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1111-4.
  16. Le Goff B. L'échographie normale des articulations sacro-iliaques. *Echographie* 2010;10:4-7.
  17. Bandinelli F, Melchiorre D, Scazzariello F, et al. Clinical and radiological evaluation of sacroiliac joints compared with ultrasound examination in early spondyloarthritis. *Rheumatology* 2013;52:1293-7.
  18. Unlu E, Pamuk OM, Cakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacro-iliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007; 34:110-6
  19. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 905-10.
  20. Falsetti P, Frediani B, Fioravanti A, et al. Sonographic study of calcaneal entheses in erosive osteoarthritis, nodal osteoarthritis, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:229-34.
  21. Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al. Validity of enthesal ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:169-74.

## Chapitre VII

# IMAGERIE DES SPONDYLOARTHrites

### **Ouafa Mkinsi**

Service de Rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.

## INTRODUCTION

Le diagnostic clinique des spondyloarthrites étant souvent difficile, l'imagerie occupe une place importante dans le diagnostic de ces affections. A cet effet, et jusqu'à l'avènement des derniers critères de classification de l'ASAS en 2009 où l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des sacro-iliaques est considérée comme la technique d'imagerie la plus pertinente pour le diagnostic et la classification des spondyloarthrites axiales précoces infra-radiographiques, l'examen radiographique standard était indispensable au diagnostic de certitude de ces affections rhumatismales inflammatoires chroniques. L'atteinte du rachis quant à elle, n'a jamais fait partie des critères de classification car elle est considérée comme présente lors des stades plus avancés de la maladie.

L'imagerie des atteintes sacro-iliaques et celle du rachis au cours des spondylarthrites fait appel à l'examen radiographique conventionnel, la tomodensitométrie (TDM) et l'IRM qui seront envisagées, avant que d'envisager quelques techniques plus ou moins récentes, qui peuvent être d'une aide complémentaire au diagnostic.

## IMAGERIE DES SACRO-ILIAQUES

Depuis longtemps, l'atteinte des sacro-iliaques dans les spondylarthrites, a été le centre d'intérêt et a donc été rapidement intégrée dans les critères de diagnostic de ces affections. C'est Krebs qui en 1931, avait remarqué que l'atteinte radiologique des sacro-iliaques était précoce et quasi-constante. Cinq ans plus tard, Scott, un radiologue anglais confirme

cela et avance l'idée d'une atteinte des sacro-iliaques comme foyer initial, point de départ de l'atteinte rachidienne. Les français Forestier, Jacqueline et Rotès-Querol font en 1951, la liaison entre les symptômes cliniques de douleurs fessières et l'atteinte des sacro-iliaques au cours de la maladie. Ces auteurs décrivent la même année, sur la base d'une cohorte de 200 patients, 3 stades évolutifs de l'atteinte radiographique des sacro-iliaques avec une référence à l'évolution de la maladie comme précisé dans le diagramme que ces auteurs rapportent (Figure 7.1) .[1]

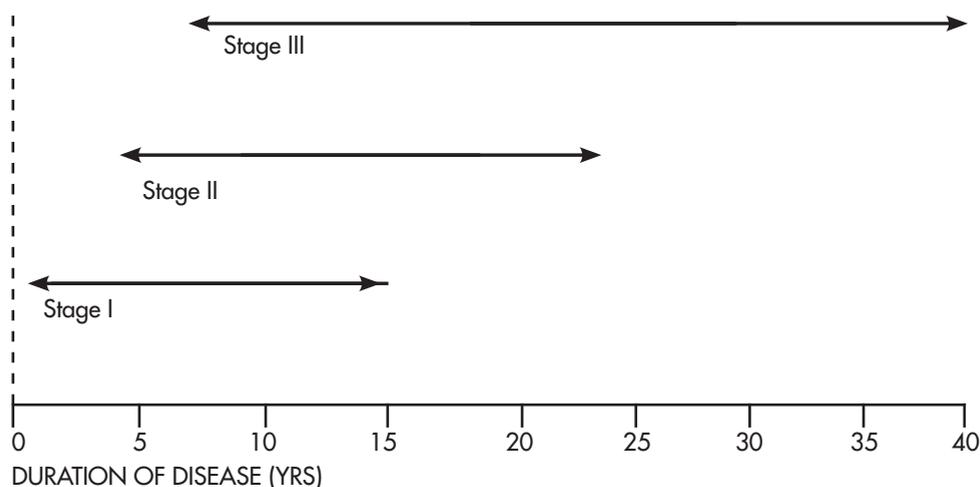


Figure 7.1 : stades évolutifs de la maladie avec corrélation aux 3 stades radiographiques de sacro-iliite (1)

Ces 3 stades de Forestier étaient à la base : un stade 1 où aspect déminéralisé et pseudo-élargi s'étaient sur 5 à 7 ans après le début de l'affection, le stade 2 avec érosions et condensation des berges sacrée et iliaque durant 4 à 23 ans et le stade 3 avec ankylose osseuse débutant au minimum 7 ans après les premiers symptômes (Figures 7.2, 7.3).

Plusieurs classifications de sacro-iliite radiologique ont été proposées, la plus ancienne étant celle de Forestier et Sicard, reprenant celle de Forestier, avec un grade supplémentaire (tableau 7.1). Quant à celle de New York, elle s'en rapproche (tableau 7.2).

La présence d'une sacro-iliite est donc un critère important dans toutes les classifications. Parmi les premiers critères de diagnostic de la spondylarthrite, ceux de Rome en 1961 et ceux de New York en 1966, mais aussi ceux de New York modifiés en 1984 (tableau 1.1), ceux d'Amor en 1990 (tableau 1.2) et ceux de l'ESSG EN 1991 (Tableau 1.3) comprennent la présence du critère radiologique qui est : une sacro-iliite bilatérale de stade 2 ou au moins de stade 3, si l'atteinte est unilatérale.

Tableau 7.1 : Classification en 5 grades des sacro-iliites à l'examen radiographique (2)

Grade de sacro-iliite	Atteinte	Modifications
Grade 0	Aspect normal	
Grade 1	Aspect douteux	Non spécifiques
Grade 2	Atteinte légère	Petites zones localisées d'érosion ou de sclérose sans altération de la largeur de l'interligne
Grade 3	Atteinte modérée	Erosion ou sclérose modérée ou marquée de l'interligne, élargissement ou pincement de l'interligne, ankylose partielle
Grade 4	Atteinte sévère	Ankylose de l'articulation

Tableau 7.2 : Classification de New York (3)

Stade 0	Aspect normal des sacro-iliaques
Stade 1	Sacro-iliite douteuse (sclérose et altération focalisée de l'interligne)
Stade 2	Sacro-iliite modérée (pseudo-élargissement, érosions et sclérose)
Stade 3	Sacro-iliite avérée (Sclérose et érosions franches en timbre- poste)
Stade 4	Ankylose sacro-iliaque

Schématiquement, les spondyloarthrites évoluent en 3 phases : [2]

- Une inflammation débutant au niveau des enthèses et pouvant induire une synovite articulaire et un œdème osseux. Ce sont les lésions identifiables par l'IRM, ce qui correspond au stade pré-radiographique de la maladie : c'est la spondylarthrite axiale pré-radiographique selon Rudwaleit (figure 7.4).

- Puis, une phase de remaniements osseux érosifs plus ou moins marqués et les lésions peuvent alors être mises en évidence à l'examen radiographique : c'est selon ce même auteur, le stade radiographique ;

- Enfin, une phase de reconstruction avec prolifération de constructions ou ankylose osseuse, ces lésions étant également identifiées par l'examen radiographique. (figure 7.4)

Comme l'évolution de ces affections se fait par poussées, il est fréquent de trouver une association des signes d'imagerie de ces différentes phases.



Figure 7.2 : Radiographie des sacro-iliaques montrant une sacro-iliite de stade 3 avec condensation des berges et aspect d'érosions en timbre-poste.



Figure 7.3 : Radiographie du bassin montrant une sacro-iliite de stade 4 avec ankylose des sacro-iliaques.

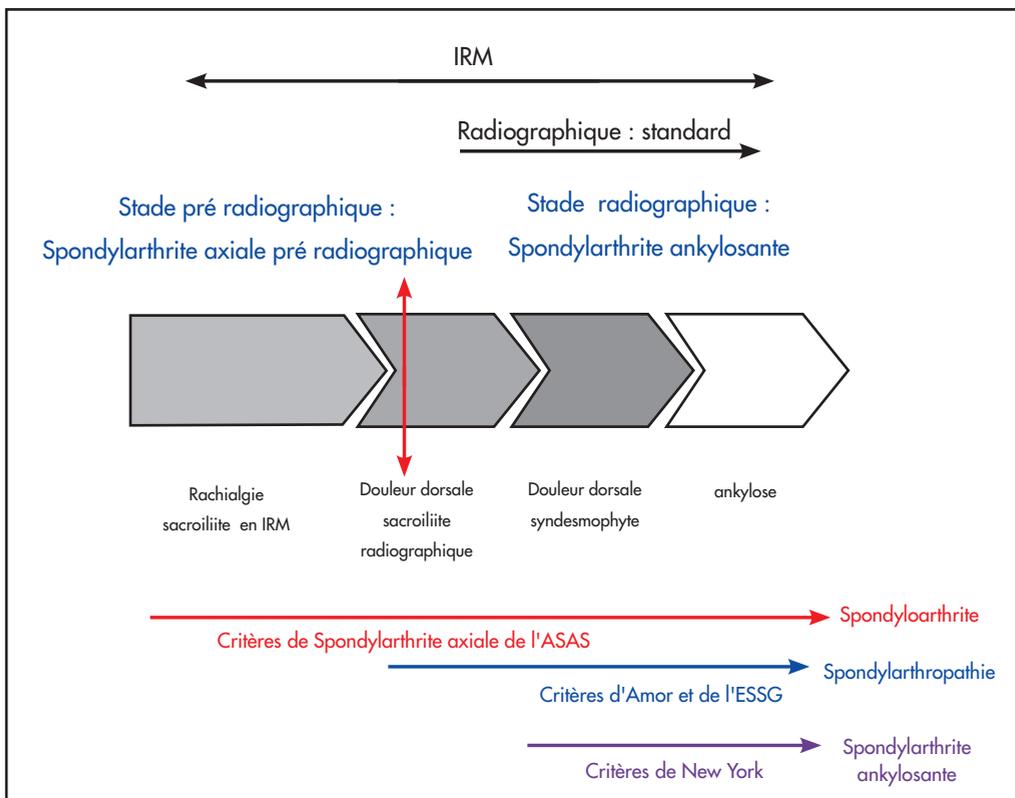


Figure 7.4 : Histoire naturelle des spondylarthrites selon Rudwaleit (in 7)

Les radiographies des sacro-iliaques ne montrent que les anomalies morphologiques, la composante inflammatoire étant impossible à mettre en évidence, contrairement à l'IRM et de ce fait, la pathologie est déjà chronique ou avancée, quand les anomalies sont visibles radiologiquement. Ceci rend compte de la sensibilité et de la spécificité très faibles de cette technique d'imagerie à un stade précoce de la maladie. [8]

Les sacro-iliaques sont fréquemment explorées sur un cliché de face du bassin. Mais du fait de leur anatomie complexe, la caractérisation des anomalies sacro-iliaques reste difficile même avec l'ajout d'autres clichés et incidences, et il en est de même de sa reproductibilité. Le cliché de De Sèze ou cliché dorso-lombo-pelvi-fémoral reste une radiographie intéressante vu les renseignements qu'il peut fournir sur plusieurs sites touchés par l'affection : outre les sacro-iliaques, les coxo-fémorales, la symphyse pubienne, les autres enthèses iliaques, ischiatiques, trochantériennes, mais aussi le rachis lombaire et la jonction dorso-lombaire.

#### La tomодensitométrie des sacro-iliaques

- Du fait de l'anatomie complexe des sacro-iliaques, elle permet une meilleure analyse morphologique de l'os des berges articulaires grâce à sa technique en coupes et est donc le meilleur examen dans la détection des anomalies structurales de ces articulations. Elle peut alors détecter des érosions de petite taille au sein de zones de condensation (figure 7.5). On la réserve aux cas douteux sur la radiographie conventionnelle car c'est une technique irradiante, qui plus est chez une population jeune et dans la région pelvienne proche des gonades.[2]

#### IRM des sacro-iliaques

De par sa sensibilité à détecter les lésions inflammatoires au stade pré-radiographique, l'IRM a pris une place importante dans le diagnostic des spa, menant l'ASAS à intégrer celle des sacro-iliaques, dans sa dernière version des critères de classification publiée en 2009.

Sur le plan technique, l'examen doit comporter des séquences en pondération T1 pour étudier les structures tissulaires, en T2 et STIR pour visualiser l'œdème osseux.

En effet, cet examen fournit des images anatomiques détaillées et permet la mise en évidence d'un signe important et de sa localisation précise : l'œdème médullaire osseux en hyposignal T1 et en hypersignal T2 avec saturation de graisse ou STIR. Celui-ci est le témoin de l'inflammation osseuse ou ostéite (figure 7.6). Il a été démontré une corrélation entre l'inflammation IRM et l'infiltration par des lymphocytes et des macrophages, ainsi qu'avec les symptômes cliniques.[3] La figure 7.7 schématise les localisations des lésions sacro-iliaques à l'IRM et en donne l'élément anatomique touché.[10]

Différentes lésions inflammatoires peuvent être rencontrées à l'IRM :



Figure 7.5 : Aspect TDM de sacro-iliite gauche chez une patiente avec aspect douteux à la radiographie conventionnelle (condensation et érosions de la berge iliaque)

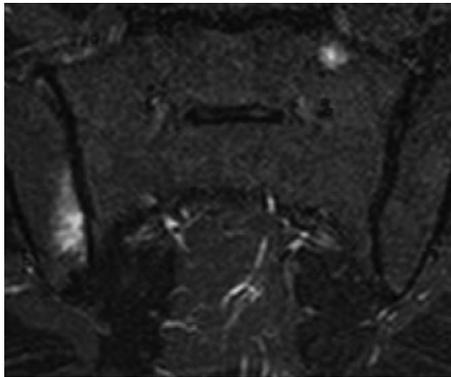


Figure 7.6 : sacro-iliite droite avec hypersignal en séquences STIR

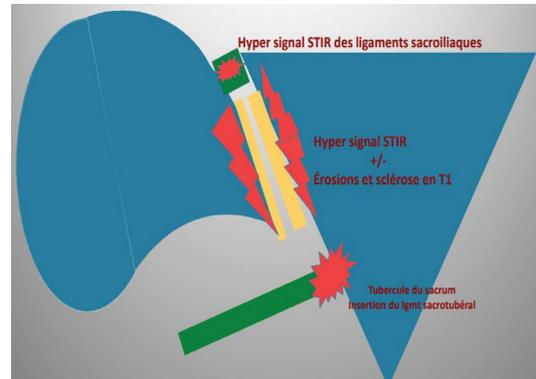


Figure 7.7 : schéma des lésions sacro-iliaques à l'IRM (10)

- L'œdème médullaire osseux ou ostéite des berges sacro-iliaques : ces anomalies doivent concerner les deux sacro-iliaques sur une coupe ou l'une d'entre elles sur deux coupes consécutives selon les critères de l'ASAS-OMERACT. Ce signe est le seul à être pris en compte.
- La synovite sacro-iliaque est un hypersignal T1 au sein de l'interligne, après injection de Gadolinium.
- La capsulite est visible sur la capsule, sur le versant synovial de l'articulation ;
- L'enthésite intéresse la zone ligamentaire, sur le versant fibreux postéro-supérieur de l'articulation.

L'IRM montre également les lésions structurales des sacro-iliaques, notamment :

- La sclérose osseuse, lésion en hyposignal T1 et T2, non rehaussée par l'injection de Gadolinium et dont l'épaisseur est supérieure à 5 mm.

- Les érosions osseuses sont des défauts osseux locaux en hypersignal T1 et en hypersignal T2 et T1 injecté.
- La métaplasie graisseuse correspondant à une séquelle d'inflammation préalable, apparaît en hypersignal T1 et hyposignal T2 ou STIR .
- Les enthésophytes sont des formations osseuses en pont entre les versants iliaque et sacré de l'articulation.

Enfin, l'IRM permet une analyse des parties molles péri-articulaires.

L'apport de ce moyen d'imagerie est incontestable dans la mise en évidence des formes axiales non radiographiques de spondylarthrite, lesquelles ne sont pas toutes IRM positives. Le groupe ASAS-OMERACT a positionné l'IRM des sacro-iliaques comme technique d'imagerie la plus pertinente pour le diagnostic et la classification de SpA axiale précoce infra-radiographique. L'œdème osseux suffit à définir la sacro-iliite à l'IRM. Le diagnostic peut donc être retenu avec une sensibilité de 97,2 % et une spécificité de 94,2 % devant l'association d'une sacro-iliite repérée à l'IRM à un critère clinique. [3] Cependant, un œdème osseux de faible grade peut être observé chez le sujet sain ou atteint de lombalgie chronique, dans 30 % des cas[8]. Aucune lésion structurale des sacro-iliaques n'a été retenue comme critère IRM.

Auparavant, des scores IRM des sacro-iliaques ont été établis par certains auteurs, tel le score SPARCC de Maksymowych et al. [12] sans qu'ils ne soient réellement utilisés en pratique, si ce n'est dans certaines études.

Chez certains patients ayant soit une authentique spondylarthrite HLA B27 positive soit des formes minimales à modérées de spondylarthrite soit des formes HLA B27 négatives, il n'existe aucune lésion inflammatoire osseuse à l'IRM. Aucun moyen d'imagerie ne peut à l'heure actuelle se substituer à l'IRM dans ces formes axiales précoces .[7]

## IMAGERIE DU RACHIS

Les anomalies de l'imagerie du rachis dans les spondyloarthrites sont habituellement présentes dans les stades les plus évolués de la maladie et n'ont donc jamais fait partie des critères de classification de la spondyloarthrite ou de ses formes axiales car seuls 3 à 5 % des patients atteints, n'ont pas de signes d'imagerie aux sacro-iliaques [8].

Radiologiquement, le signe d'atteinte du rachis le plus classique est le syndesmophyte. Ce dernier a une valeur pronostique car la présence d'un seul syndesmophyte accroît le risque de développement d'autres syndesmophytes, de façon significative selon Baraliakos. [13]

L'examen radiographique reste le gold standard pour rechercher et quantifier l'atteinte rachidienne. Différents types d'anomalies rachidiennes peuvent y être détectées : des lésions de type destructif telles les érosions, et des lésions de type prolifératif telles les syndesmophytes, les ponts osseux, le « squaring » vertébral ou mise au carré des vertèbres, l'ankylose vertébrale.

Les syndesmophytes sont caractéristiques par leur croissance typique verticale pouvant conduire à un phénomène dit de « pont » ou « bridging » intervertébral. Ils se développent entre le disque intervertébral et les ligaments intervertébraux, et peuvent donc être de siège antérieur, postérieur ou latéral (figure 7.8, 7.9). Lorsque toutes ces localisations sont concernées, on parle de « colonne bambou».

L'atteinte des articulations interapophysaires postérieures est fréquemment sous-estimée, leur ankylose étant associée de façon discordante à la présence de syndesmophytes suggérant selon Baraliakos, qu'elle serait précoce dans le cours évolutif de la maladie [8]. Le segment cervical est celui où les lésions d'ankylose articulaire sont le mieux visualisées à l'examen radiographique en incidence de profil (figure 7.10).

La mise au carré des vertèbres est quant à elle, un signe bien identifié sur des radiographies du rachis en incidence de profil, au niveau lombaire en particulier. Cet aspect carré d'une vertèbre semble résulter de deux phénomènes : les érosions osseuses aux points d'attache vertébrale des ligaments, mais aussi la néo-formation osseuse sur la partie antérieure du corps vertébral. Ralston et al. ont développé une méthode de mesure du «squaring» vertébral au niveau du rachis lombaire et ce, en traçant une ligne entre les angles antérieurs, supérieur et inférieur du corps vertébral, la mesure de la concavité étant la distance en mm



Figure 7.8 :  
syndesmophytes lombaires.



Figures 7.9 :  
Syndesmophytes reliant les  
coins vertébraux.



Figures 7.10 : Fusion des articulations  
interapophysaires postérieures au  
rachis cervical (incidence de profil).

entre cette ligne et l'endroit le plus concave du bord antérieur du corps (Figure 7.11)[14].

Dans une étude comparative de cette mesure chez des sujets répartis en 3 groupes, l'un atteint de spondylarthrite, le second de syndrome de Reiter et le dernier de sujets lombalgiques, ceux du premier groupe ont les plus faibles mesures [14].

Autre lésion d'intérêt du rachis dans la spondylarthrite, la discite d'Andersson que cet auteur a décrite en 1937, a connu différentes appellations : lésion d'Andersson certes, mais aussi lésion disco-vertébrale, spondylodiscite, discite, pseudarthrose...

Cette variété d'appellations est dû au fait que diverses étiologies ont été avancées sur l'origine de cette lésion : infectieuse, traumatique, inflammatoire, cette dernière étant celle qui a finalement été retenue par plusieurs auteurs [15].

C'est à Romanus que l'on doit la première description d'une spondylite dite antérieure car elle concerne les coins antérieurs des vertèbres qui sont le siège de lésions érosives corrélées à une inflammation de la partie antérieure de l'annulus fibrosus ou anneau fibreux du disque intervertébral. Cette érosion est par la suite cernée par un anneau de sclérose, la cicatrisation résultant en un syndesmophyte. Certains avancent que l'extension du processus inflammatoire conduirait à une lésion d'Andersson [15]. Pour d'autres, la lésion de Romanus est une enthésite limitée à la jonction de l'anneau fibreux et du ligament longitudinal antérieur, et affectant plusieurs niveaux alors que la lésion d'Andersson touche souvent un seul niveau. Cette dernière peut alors être localisée au niveau du disque et serait inflammatoire, les lésions plus étendues étant à la fois inflammatoires et mécaniques (figure 7.12).

Enfin, différentes méthodes de scoring des lésions radiographiques ont été proposées : le BASRI-spine, le mSASSS (figure 7.13) et le RASSS. La plus utilisée est le mSASSS qui s'intéresse à deux segments rachidiens : cervical et lombaire, de profil, évaluant les érosions, le squaring, les syndesmophytes simples et en ponts.

Une autre méthode de scoring radiologique a été développée par Baraliakos et al. : il s'agit du RASSS, qui en plus des deux segments sus-cités, intègre les deux dernières vertèbres dorsales : T11 et T12, et exclut du score les érosions et le squaring au niveau cervical, pour des raisons anatomiques aisées à comprendre.(tableau 7.3) [16].

Ce type de méthodes est utilisé dans les études plutôt que dans la pratique quotidienne, notamment pour comparer l'évolution structurale des patients avant et après traitement.

## IRM du rachis

Elle est considérée comme la méthode la plus sensible pour détecter les lésions inflammatoires

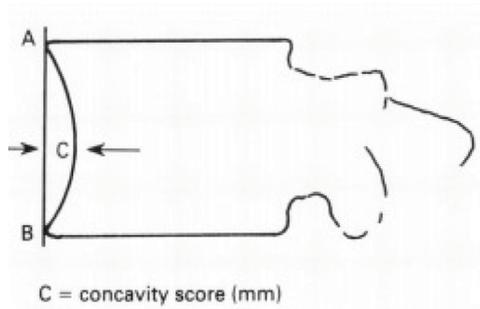


Figure 7.11 : méthode de mesure de la concavité antérieure du corps vertébral.(14)

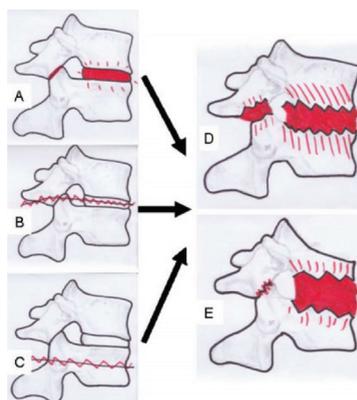


Figure 7.12 : lésions inflammatoires initiales (A) fracture du disque ankylosé (B) ou fracture du corps vertébral, avec comme résultat final, le développement d'une lésion d'Andersson typique.(15)

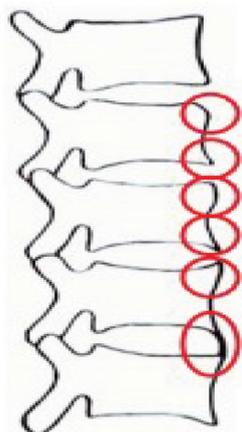


Figure 7.13 : schéma du scoring selon le mSASSS ( ou modified Stokes ankylosing spondylitis scoring system) d'un segment rachidien avec de haut en bas : une vertèbre normale = 0, une érosion = une sclérose = un squaring = 1, un syndesmophyte = 2, un pont =3.



Figure 7.14 : hypersignal du coin antéro-inférieur d'une vertèbre en STIR, typique de spondylite.

des spondyloarthrites. L'évaluation de l'inflammation rachidienne est un bon indicateur de l'activité de la maladie, est un bon outil pour évaluer la réponse à un agent biologique et un prédicteur possible de la réponse à un traitement [8]. L'IRM avec acquisitions en T1 pondéré permet d'évaluer les lésions structurales.

La spondylite est le signe pathognomonique avec l'œdème médullaire osseux, considéré comme un signe précoce d'atteinte du rachis au cours de la maladie et représentant une

Tableau 7.3 : comparaison de deux méthodes de scoring des lésions radiologiques vertébrales : mSASSS et RASSS (16)

	mSASSS	RASSS
Sites du score	Coin antérieur vertébral	idem
Segments rachidiens inclus : Cervical Thoracique Lombaire	Bord inf C2 au bord sup T1 Non inclus Bord inf T12 au bord sup S1	Idem Bord inf T10 au bord sup T12 idem
Score	0-72	0-84
Scoring		
0	Pas de modification	Idem
1	Erosion, squaring, sclérose	Squaring au rachis C et L Sclérose pour tous les sites
2	Syndesmophytes	Idem
3	Ponts, ankylose	idem
Noms des deux méthodes	Modified Stokes Ankylosing Spondylitis Scoring System	Radiographic ankylosing spondylitis spinal score

Tableau 7.4 : Recommandations EULAR pour l'utilisation de l'imagerie le diagnostic et la prise en charge des spondylarthrites en pratique clinique.

1	<p><b>SpA axial: diagnostic</b></p> <p>A. En général, la radiographie conventionnelle des articulations SI est recommandée comme la première méthode d'imagerie pour diagnostiquer une sacroiléite dans le cadre d'une SpA axiale. Dans certains cas, tels que les patients jeunes et ceux présentant une courte durée des symptômes, l'IRM des articulations SI serait une première méthode d'imagerie alternative.</p> <p>B. Si le diagnostic de SpA axiale ne peut pas être établi sur la base des caractéristiques cliniques et de la radiographie conventionnelle, et que la SpA axiale est toujours suspectée, l'IRM des articulations SI est recommandée. En IRM, les lésions inflammatoires actives (principalement l'œdème de la moelle osseuse) et les lésions structurelles (telles que l'érosion osseuse, la construction osseuse, la sclérose et l'infiltration graisseuse) doivent être prises en compte. L'IRM de la colonne vertébrale n'est généralement pas recommandée pour diagnostiquer la SpA axiale.</p> <p>C. Les modalités d'imagerie autres que la radiographie conventionnelle et l'IRM ne sont généralement pas recommandées dans le diagnostic de la SpA axiale*.</p>	9.5 (9.2–9.8)	III

2	<p><b>SpA périphérique: diagnostic</b> Lorsque l'on soupçonne une SpA périphérique, l'échographie ou l'IRM peuvent être utilisés pour détecter une enthésite périphérique, ce qui peut aider au diagnostic de SpA. En outre, l'échographie ou l'IRM pourraient être utilisés pour détecter l'arthrite périphérique, la ténosynovite et la bursite.</p>	9.4 (9.0–9.8)	III
3	<p><b>SpA axial: monitoring de l'activité</b> L'IRM des articulations SI et / ou de la colonne vertébrale peut être utilisée pour évaluer et surveiller l'activité de la maladie dans la SpA axiale, fournissant des informations supplémentaires en plus des évaluations cliniques et biologiques. La décision de répéter l'IRM dépend des circonstances cliniques. En général, les séquences STIR sont suffisantes pour détecter l'inflammation et l'utilisation du produit de contraste n'est pas nécessaire.</p>	9.2 (8.8–9.6)	Ib
4	<p><b>SpA axial: monitoring des modifications structurels</b> La radiographie conventionnelle des articulations SI et / ou de la colonne vertébrale peut être utilisée pour la surveillance à long terme des dommages structuraux, en particulier la formation osseuse, dans la SpA axiale. S'elle est effectuée, elle ne devrait pas être répétée plus que tous les deux ans. L'IRM peut fournir des informations supplémentaires.</p>	9.3 (8.8–9.8)	Ib
5	<p><b>SpA périphérique: monitoring de l'activité</b> L'échographie et l'IRM peuvent être utilisées pour surveiller l'activité de la maladie (en particulier la synovite et l'enthésite) dans la SpA périphérique, fournissant des informations supplémentaires en plus des évaluations cliniques et biologiques. La décision sur le moment de répéter l'échographie/IRM dépend des circonstances cliniques. En échographie, la Doppler couleur ou puissance à haute fréquence est suffisant pour détecter l'inflammation et l'utilisation du produit de contraste échographique n'est pas nécessaire.</p>	9.3 (8.9–9.7)	Ib
6	<p><b>SpA périphérique: monitoring des modifications structurels</b> En SpA périphérique, si la présentation clinique nécessite une surveillance des effets structuraux, une radiographie conventionnelle est recommandée. L'IRM et / ou l'échographie pourraient fournir des informations supplémentaires.</p>	8.9 (8.4–9.4)	III
7	<p><b>SpA axiale: pronostic / sévérité</b> Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante † (SpA axiale non radiographique), une radiographie conventionnelle initiale du rachis lombaire et cervical est recommandée pour détecter les syndesmophytes. L'IRM (lésions inflammatoires ou graisseuses des coins vertébraux) peut également être utilisée pour prédire le développement de nouveaux syndesmophytes radiographiques.</p>	9.0 (8.5–9.5)	Ib

8	<p><b>SpA axiale: prédiction de l'efficacité thérapeutique</b>          Une activité inflammatoire IRM étendue (œdème de la moelle osseuse), en particulier dans la colonne vertébrale chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, pourrait être utilisée comme prédicteur d'une bonne réponse clinique au traitement anti-TNF-alpha dans la SpA axiale. Ainsi, l'IRM pourrait aider à la décision d'initier une thérapie anti-TNF-alpha, en plus de l'examen clinique et de la CRP.</p>	8.9 (8.3–9.5)	Ib
9	<p><b>Fracture vertébrale</b>          En cas de suspicion de fracture vertébrale en SpA axiale, la radiographie conventionnelle est la méthode d'imagerie initiale recommandée. Si la radiographie conventionnelle est négative, la TDM doit être effectuée. L'IRM est une méthode d'imagerie supplémentaire à la TDM, qui peut également fournir des informations sur les lésions des tissus mous.</p>	9.3 (8.9–9.7)	IV
10	<p><b>Ostéoporose</b>          Chez les patients atteints de SpA axiale sans syndesmophytes dans le rachis lombaire à la radiographie conventionnelle, l'ostéoporose doit être évaluée par DXA de la hanche et du rachis. Chez les patients atteints de syndesmophytes au rachis lombaire sur la radiographie conventionnelle, l'ostéoporose doit être évaluée par la DXA de la hanche, complétée soit par la DXA de la colonne vertébrale en projection latérale, soit éventuellement par le QCT de la colonne vertébrale.</p>	9.4 (9.0–9.8)	III

ostéite active et une enthésite à la jonction entre anneau fibreux, corps vertébral et ligaments inter-vertébraux. C'est donc une lésion localisée aux coins des vertèbres, ce que certains nomment le Romanus inflammatoire. Elle apparaît comme une lésion en hypersignal en STIR et en hyposignal T1 (figure 7.14). Plus le nombre de spondylites en IRM est élevé, plus la certitude diagnostique augmente. A un stade plus avancé, la cicatrisation de cette lésion avec métaplasie graisseuse apparaît en hypersignal T1 et hyposignal en STIR sur les coins vertébraux concernés précédemment par l'inflammation.

L'équipe de Berlin a mis au point un score d'évaluation des lésions rachidiennes à l'IRM : l'ASspiMRI qui considère le disque et les deux parties adjacentes des vertèbres voisines comme l'unité vertébrale (figure 7.15) où ils décrivent les lésions inflammatoires et structurales mises en évidence à l'IRM : la spondylite sus-décrite, les érosions, la sclérose, le squaring, le syndesmophyte, le pont et l'ankylose.[17]

L'inflammation des articulations inter-apophysaires postérieures est également détectée par IRM par un signal hypoT1 et hyperT2, de même que celle des articulations thoraciques antérieures.

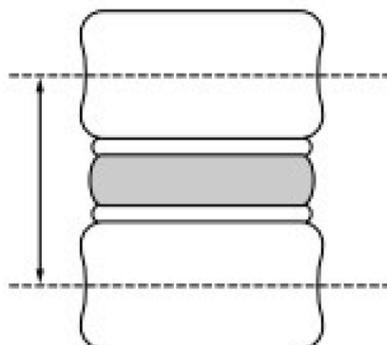


Figure 15 : l'unité vertébrale

La spondylodiscite inflammatoire bactérienne peut également être mise en évidence par l'IRM alors que les radiographies sont normales. Elle apparaît comme une lésion érosive entourée par un œdème médullaire osseux dans un des deux plateaux vertébraux adjacents. Cette lésion dont la fréquence est de l'ordre de 8 à 15 % chez les patients spondylarthritiques, a une prévalence supérieure à 31 % chez les patients ayant une spondyloarthrite secondaire à une MICI. [8]

L'atteinte du rachis cervical est, quant à elle particulière par certaines lésions inflammatoires qui touchent les ligaments de la jonction crânio-cervicale.[18]

## AUTRES METHODES D'IMAGERIE

D'autres méthodes d'imagerie ont également fait l'objet d'études au cours de la spondylarthrite, notamment pour dépister le plus précocement possible, la sacro-iliite. Nous ne ferons que les citer car elles ne sont pas de pratique courante, en dehors de la scintigraphie au Technecium 99m marqué au méthylène diphosphate, où l'interprétation quantitative par captation élevée du radio-isotope dans les aires de turn-over osseux accéléré, a pu apporter un plus au diagnostic. Cependant, cette méthode dont la spécificité est bonne, a une sensibilité très moyenne ou faible. D'autres isotopes de scintigraphie osseuse, ont pu être proposés tels le Technecium 99m marqué à un anti-TNF alpha avec une bonne corrélation aux données cliniques et IRM, le Technecium 99m marqué aux Ig humaines. [19]

Les autres méthodes sont le SPECT/CT et le TEP-Scan au FDG, ce dernier ayant une sensibilité de 80 % et une spécificité de 77 % dans la détection des sacro-iliites. Dans l'étude de Ouichka comparant la performance du TEPscan à celle de l'IRM dans la SpA, sur 24 patients atteints de SpA axiale, 8 ont une sacro-iliite radiographique, 16 une sacro-iliite à l'IRM et 20, une

hyperfixation à la TEP-FNa, mais la concordance entre hyperfixation anormale en TEP-FNa et sacro-iliite inflammatoire en IRM est faible.[7]

Quant au scanner de faible énergie, il semble prometteur pour la détection précise des syndesmophytes et de leur étendue comme l'ont démontré Tan et al.[20] Nous terminerons cette revue par les recommandations de l'EULAR relatives à l'usage de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi des spondyloarthrites en pratique clinique (tableau 7.4). [21]

## RÉFÉRENCES

1. Forestier J., Deslous-Paoli P. Radiological study of sacro-iliac joints in AS with reference to the evolution of the disease. *Ann.Rheum.Dis.*1957;16:31-34.
2. Pialat JB., Di Marco L., Feydy A., Peyron C., Porta B., Himpens P.-H., Ltaief-Boudrigua A., Aubry S. Sacro-iliaques et spondyloarthrites. *J. Radiol. Diagnost. Intervent.* 2016; 97(3):229-241.
3. D'Agostino MA., Loeuille D., Imagerie de la spondylarthrite . *Lettre Rhumatol.*,2011 ;370(suppl .4) :9-13.
4. Van Der Linden S., Valkenburg HA., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria: a proposal for the modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27(4): 361-368.
5. Amor B., Dougados M., Mijiyawa M., Criteria of the classification of spondylarthropathies . *Rev. Rhum. Mal.osteart.* 1990, 57(2):85-89.
6. Dougados M., Van Der Linden S., Juhlin R., Huitfeldt B., Amor B., Calin A., Cats A., Dijkmans B., Olivieri I., Pasero G. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. 1991; 34(10):1218-1227.
7. Ouichka R. Performance de la TEP au fluorure de sodium 18 comparée à l'IRM pour le diagnostic de sacro-iliite inflammatoire. Thèse de Médecine , 2015, Faculté de Médecine de Nancy.
8. Baraliakos X. Imaging in spondyloarthritis. *IMAJ*, 2017;19:712-718.
9. Rudwaleit M., Landewé R., Van Der Heijde D., Listing J., Brandt J., Braun J., Burgos-Vargas R., Collantes-Estevez E., Davis J., Dijkmans B., Dougados M., Emery P., Van Der Horst-Bruinsma IE., Inman R., Khan MA., Leirisalo-Repo M., Van Der Linden S., Maksymowych WP., Mielants H., Olivieri I., Sturrok R., De Vlam K. , Sieper J. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68(6):770-776.
10. Direz G. Spondylarthropathies : IRM du rachis et des sacro-iliaques . Thèse de Médecine 2010, Faculté de Médecine de Tours.
11. Maksymowich WP., Inman RD., Salonen D., Dhillon SS., Williams M., Stone M., Conner-Spady B., Palsat J., Lambert RGW. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Index for assessment for sacro-iliac joint inflammation in ankylosing spondylitis . *Arthritis Rheum.* 2005, 53(5): 703-709.
13. Baraliakos X, Listing J., Rudwaleit M., Haibel H., Brandt J., Sieper J. , Braun J. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis : defining the central

- role of syndesmophytes. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66(7):910-915.
14. Ralston SH., Urquhart GDK., Brzeski M., Sturrock RD. A new method for the radiological assessment of vertebral squaring in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1992;51 :330-333.
  15. Bron JL., De Vries MK., Snieders MN., Van Der Horst-Bruinsma IE., Van Royen BJ. Disco-vertebral (Andersson) lesions of the spine in ankylosing spondylitis revisited. *Clin. Rheumatol.* 2009, 28: 883-892.
  16. Baraliakos X. , Listing J., Rudwaleit M., Sieper J., Braun J. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation : addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum.* 2009 ;61(6) : 764-771.
  17. Braun J., Baraliakos X., Golder W., Hermann KG., Listing J. ,Brandt J., Rudwaleit M., Zuehlsdorf S., Bollow M., Sieper J., Van Der Heijde D. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis : a systematic comparison of conventional xrays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63:1046-1055.
  18. Korb C. , Awisat A.,Rimar D.,Rosner I.,Schpigelman A., Militianu D., Slobodin G. Ankylosing spondylitis and neck pain : MRI evidence for joint and entheses inflammation at the crano-cervical junction. *IMAJ* 2017 ; 19(11) : 682-684.
  19. Zilber K., Gorenberg M.,Rimar D., Boulman N.,Kaly L., Rozenbaum M., Rosner I., Slobodin G. Radionucleide methods in the diagnosis of sacro-iliitis in patients with spondyloarthritis : an update. *Rambam Maimonides Med.J.* 2016 ;7(4) : 1-5.
  20. Tan S., Wang R. , Ward MM. Computed tomography in axial spondyloarthritis, *Current Opinion Rheumatol.* 2015 ; 27(4) : 326-332.
  21. Mandl P., Navarro-Compan V.,Terslev L., Aegerter P., Van Der Heijde D., D'Agostino MA., Baraliakos X., Pedersen S J., Jurik AG., Naredo E., Schueller-Weidekamm C., Weber U., Wick MC., Bakker PAC., Filippucci E., Conaghan PG. Rudwaleit M., Schett G., Sieper J., Tarp S., Marzo-Ortega H., Ostergaard M. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1327-1339.

## Chapitre VIII

# TREAT TO TARGET DANS LA SPONDYLOARTHRITE.

**Radouane Niamane.**

Hôpital Militaire Avicenne. CHU Mohammed VI. Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.

### INTRODUCTION

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), les stratégies Treat to Target (T2T) ont bien montré leur bénéfice dans la prise en charge de la maladie. Depuis les années 2000, un changement de paradigme s'est opéré avec l'avènement des biothérapies. Les nouveaux critères de l'EULAR/ACR permettent de retenir le diagnostic de PR avant l'apparition des érosions et si la fenêtre d'opportunité est respectée, on peut espérer une rémission prolongée [1]. L'étude TICORA avait montré que le suivi serré (Tight disease control) en prédéfinissant la rémission comme cible thérapeutique, permet d'obtenir une moindre progression radiologique [2]. Dans l'étude BEST, qui avait pour objectif de comparer les résultats de quatre stratégies chez des patients atteints de PR, les groupes de patients traités par multithérapie initiale agressive et précoce (prednisone ou infliximab) ont amélioré leurs taux de rémission par rapport aux patients sous monothérapie séquentielle et multithérapie progressive [3].

Dans la spondyloarthrite (SpA), un traitement très précoce permet-il d'obtenir un taux élevé de rémission ? Existe-t-il une fenêtre d'opportunité dans les SpA très récentes, comparables à celle de la PR ? Peut-on envisager des stratégies T2T comparables à celles entreprises au cours de la PR ?

Quelques éléments récents de la littérature laissent entrevoir que ces mêmes concepts seront très bientôt appliqués à la SpA.

## UN TRAITEMENT TRES PRECOCE DES SPA PERMET-IL D'OBTENIR UN TAUX ELEVE DE REMISSION ?

Existe-t-il une fenêtre d'opportunité dans les spa très récentes ?

Si plusieurs études ont montré que la fenêtre d'opportunité pour un traitement précoce est établie dans la PR, dans la SpA, les études similaires sont encore rares. Il est difficile d'envisager un traitement précoce alors qu'on connaît mal l'histoire naturelle et le taux de rémission spontanée de la maladie. Une seule étude est disponible dans la littérature de type concept de preuve, randomisée contre placebo. C'est l'étude CRESPA : Clinical REmission in peripheral SPondyloArthritis [4].

Cette étude a évalué l'efficacité et la tolérance du Golimumab pour induire une rémission clinique chez les patients atteints de spondyloarthrite périphérique active très précoce (pSpA), répondant aux critères ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society) et évoluant depuis moins de 12 semaines.

Les patients ont été randomisés (2: 1) pour recevoir 50 mg de Golimumab toutes les 4 semaines ou un placebo pendant 24 semaines. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une rémission clinique à la semaine 24, définie par l'absence d'arthrite, d'enthésite et de dactylite. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le nombre d'articulations gonflées et d'enthèses douloureuses, les résultats rapportés par les patients, la VS et la CRP.

À partir de la semaine 12, les non-répondeurs ont été autorisés à recevoir des médicaments de secours avec le Golimumab. Les 60 patients randomisés avaient des caractéristiques de base similaires.

À la semaine 24, un pourcentage significativement plus élevé de patients recevant le Golimumab a obtenu une rémission clinique comparativement au placebo (75% (30/40) vs 20% (4/20),  $p < 0,001$ ). À la semaine 12, des résultats similaires ont été observés (70% (28/40) vs 15% (3/20),  $p < 0,001$ ). Tous les critères secondaires ont été atteints à la semaine 24.

Un traitement de secours était nécessaire dans 50% des cas dans le groupe placebo, contre seulement 10% dans le groupe Golimumab.

Après les 6 mois d'étude, un suivi ultérieur a été assuré pendant 12 à 58 mois. Au terme de cet intervalle, 53% de ces patients étaient en rémission persistante sans traitement. Alors qu'une rechute est survenue chez 47% des patients, généralement dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Ce taux élevé de rémission sans traitement obtenu sous Golimumab

dans ces formes très récentes (< 3 mois) de SpA périphériques, et le taux élevé de rémission sans rechute chez les patients initialement traités par Golimumab, constituent des arguments en faveur de la théorie d'une fenêtre d'opportunité au cours des SpA périphériques. La réalité du concept de fenêtre thérapeutique devrait être démontrée sur le devenir des patients en termes d'activité, de fonction, de qualité de vie, voire d'atteinte structurale. Le nombre de patients est à ce jour faible et l'étude se poursuit.

## PEUT-ON INSTAURER DES STRATEGIES T2T DANS LES SPA SIMILAIRES A CELLES ENVISAGEES DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ?

Les études ne sont pas nombreuses pour répondre à cette question. Une seule étude a été publiée dans ce sens et qui montre l'effet bénéfique de la stratégie T2T dans la spondyloarthrite psoriasique. Deux grandes études sont en cours et dont les résultats seront disponibles en 2018 et qui concernent la SpA axiale précoce.

### Etude TICOPA : Tight Control of Psoriatic Arthritis [5]

En 2013, l'étude TICOPA avait mis une première évidence du bénéfice de la stratégie T2T dans la spondyloarthrite psoriasique (PsA). L'étude est de type concept de preuve. C'est un essai randomisé multicentrique. Des patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints de PsA précoce (durée des symptômes < 24 mois), et qui n'avaient jamais reçu DMARDs, ont été recrutés. Les patients inscrits ont été assignés au hasard dans un ratio de 1: 1 pour recevoir soit un contrôle serré (avec examen toutes les 4 semaines et avec escalade thérapeutique si les critères d'activité de la maladie ne sont pas atteints) ou une stratégie standard (traitement selon le clinicien traitant avec suivi toutes les 12 semaines) pendant 48 semaines. La cible thérapeutique était le MDA : Minimal Disease Activity. Le médecin est invité de faire l'escalade thérapeutique selon un schéma préétabli tant que cet objectif n'a pas été atteint (figure 8.1). Il s'agissait d'une étude ouverte dans laquelle les patients et les cliniciens étaient au courant de l'affectation du groupe de traitement. Les résultats cliniques ont été enregistrés par un évaluateur externe toutes les 12 semaines. Le résultat principal était la proportion de patients obtenant une réponse ACR20 à 48 semaines. Entre 2008 et 2012, 206 patients ont été enrôlés et assignés au hasard pour recevoir un contrôle strict (n = 101) ou un traitement standard (n = 105). La probabilité d'obtenir une réponse ACR20 à 48 semaines était plus élevée dans le groupe contrôle strict que dans le groupe de soins standard (rapport de cotes 1,91 - IC à 95%, [1,03-3,55] p = 0,0392). Dans le groupe contrôle strict, il y'a une plus

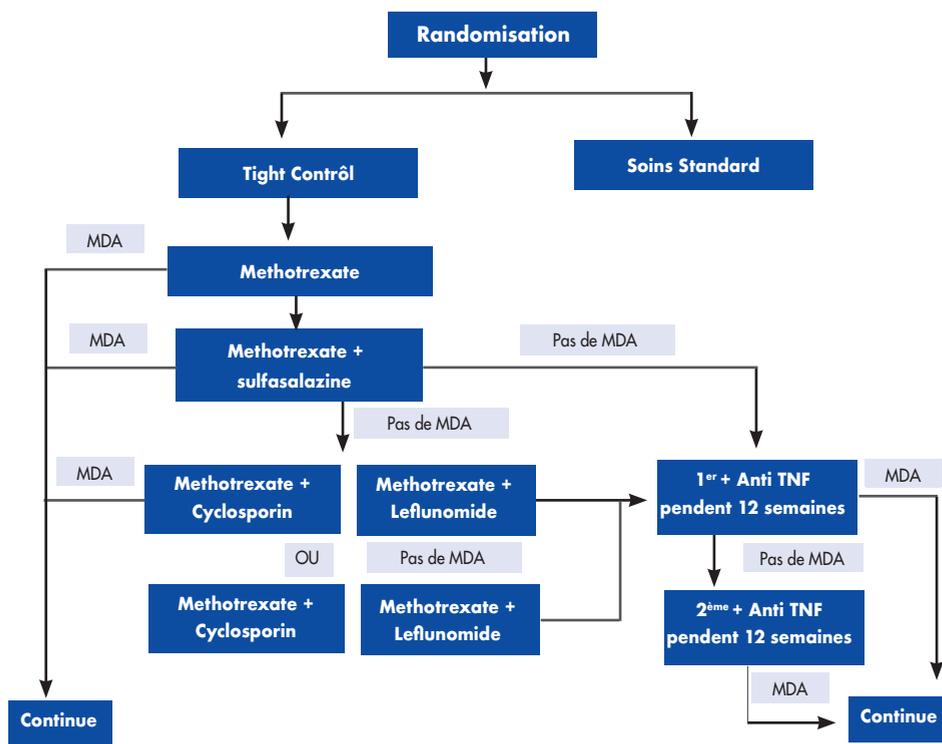


Figure 8.1 : Protocole thérapeutique au cours de l'étude TICOSPA.

large utilisation des corticoïdes et plus d'effets indésirables graves (10%) vs (6%) que dans le groupe traitement standard. Ainsi, un contrôle serré de l'activité de la maladie dans le PsA au moyen d'une approche T2T améliore considérablement les résultats articulaires chez les patients nouvellement diagnostiqués, sans qu'aucun effet indésirable grave inattendu ne soit signalé.

### Etude TICOSPA : Tight Control in Spondyloarthritis [6]

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, pragmatique, prospective, randomisée visant à évaluer le bénéfice potentiel d'une approche Treat to Target par rapport au traitement de routine (soins habituels) chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale. Dans cette étude 160 patients (80 patients par bras) seront inclus pendant une année par 18 centres européens. Le suivi sera assuré tous les mois dans le bras tight control, et tous les 3 mois dans le bras soins habituels. Les patients seront suivis pendant 1 an. A l'issue du suivi, sera calculé le pourcentage des patients avec une amélioration cliniquement importante de l'ASDAS et ceux atteignant un BASDAI 50 dans les 2 groupes. Cette étude sera achevée en janvier 2018.

## Etude STRIKE : Early Axial Spondyloarthritis (axSpA) Taking an Intense Treatment Approach Versus Routine Treatment [7]

C'est une étude interventionnelle de phase IV, où 240 patients atteints de SpA axiales précoces (axSpA) sont enrôlés. En fonction de l'activité de la maladie, le traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) sera remplacé après 4 semaines par un autre AINS à la dose maximale recommandée. Après 4 semaines supplémentaires, si la maladie demeure active, les participants recevront Adalimumab en association avec leur traitement par AINS. Une approche T2T sera adoptée. Le premier groupe sera suivi toutes les 4 semaines, et le deuxième tous les 3 mois, en prenant pour cible thérapeutique la rémission définie par ASDAS <1,3. Cette étude sera achevée en janvier 2018.

### COMMENT DEFINIR LA CIBLE THERAPEUTIQUE DANS LA SPA ?

Le groupe ASAS a développé des outils d'évaluation de la maladie et des critères de réponse thérapeutique. Ces critères sont actuellement utilisés pour juger de l'efficacité des traitements dans la SpA. Ils peuvent servir pour adapter les posologies des traitements durant le suivi des malades. Dans le cadre d'une stratégie Treat To Target, ces outils sont essentiels pour définir la cible thérapeutique et d'indiquer le moment opportun de l'utilité d'une biothérapie après échec des AINS ou d'un traitement de fond classique [8] [9].

### BASDAI et BASDAI-50

Le BASDAI (Bath Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Index) est un indice composite d'activité de la maladie qui évalue la douleur axiale, périphérique et enthésopathique, la fatigue et la raideur matinale (figure 8.2). Il est simple, reproductible, sensible aux changements induits par les traitements, et varie entre 0 et 10. Un score BASDAI supérieur ou égal à 4 est considéré comme caractérisant une forme active de la maladie [10]. Malgré ses qualités, cet indice a deux limites principales. Il ne mesure que l'opinion du patient (grande subjectivité) et il ne prend pas en compte les paramètres biologiques comme dans le DAS28.

En 2001, le groupe ASAS a proposé une définition de la rémission partielle [11] : la rémission partielle est définie par une valeur  $\leq 2$  sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10 pour chacun des 4 domaines suivants : évaluation globale de l'activité par le patient, douleur rachidienne, fonction (BASFI), inflammation (moyenne des questions 5 et 6 du BASDAI). Cette définition inclut un paramètre de fonction (l'indice BASFI), or la récupération d'une fonction normale est plus difficile dans les formes avancées de la maladie du fait des

1- Où situeriez-vous votre degré global de fatigue?

Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

2- Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante?

Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

3- Où situeriez-vous votre degré global de douleur/ gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches?

Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

4- Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?

Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

5- Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil?

Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

6- Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil?

Absent 0 — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 Extrême

Figure 8.2 : BASDAI.

atteintes structurales ; ceci peut plaider en faveur d'un traitement précoce.

La plupart des recommandations nationales et internationales s'appuient actuellement sur une réponse BASDAI 50 (amélioration de plus de 50% du BASDAI) ou une diminution du BASDAI en valeur absolue de deux points (échelle de 0 à 10) pour définir la réponse à un traitement anti-TNF en pratique quotidienne [10]. Cette réponse doit être évaluée au moins après 12 semaines de traitement.

## ASDAS

Le groupe ASAS a récemment élaboré un score composite d'activité de la spondyloarthrite [12] qui intègre dans une formule, avec des pondérations, différents items cliniques et d'évaluation (douleur axiale [question 2 du BASDAI], atteinte périphérique [question 3 du BASDAI], durée raideur matinale [question 6 du BASDAI], évaluation globale du patient) ainsi que la CRP (figure 8.3). C'est l'Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Score (ASDAS).

### Paramètres utilisés pour le calcul de l'ASDAS

1. Lombalgie (question 2 du BASDAI)
2. Appréciation globale du patient
3. Douleurs/gonflements périphériques (question 3 du BASDAI)
4. Durée de la raideur matinale (question 6 du BASDAI)
5. C-réactive protéine (CRP) en mg/l ( ou vitesse de sédimentation (VS) )

ASDAS <sub>CRP</sub>					
0,12 * Lombalgie totale	+	0,06*Durée du dérouillage + matinal	0,11*Appréciation globale du + patient	0,07* douleur / gonflement + périphériques	0,58*Ln(CRP+1)
ASDAS <sub>VS</sub>					
0,08 * Lombalgie totale	+	0,07*Durée du dérouillage + matinal	0,11*Appréciation globale du + patient	0,09* douleur / gonflement + périphériques	0,29*√ VS

**ASDAS<sub>CRP</sub> est à préférer mais ASDAS<sub>vs</sub> peut être utilisé dans les cas où la CRP n'est pas disponible.**

CRP en mg/l tous les indices d'évaluation sont sur une échelle de 10 cm

Figure 8.3 : ASDAS.

L'ASDAS est bien corrélé au BASDAI, à l'appréciation globale de la maladie par le patient et le médecin. Il est pressenti comme un indice de réponse très discriminant, reproductible, sensible au changement. À l'instar du DAS 28, l'ASDAS pourra permettre d'apprécier dans la pratique quotidienne le niveau d'activité de la maladie (rémission, activité faible ou élevée) [10].

Des seuils d'activité, ainsi que des niveaux de réponse thérapeutique ont été calculés à partir de données d'études randomisées [13]. Les 3 seuils choisis pour séparer les états d'activité sont : maladie inactive si ASDAS < 1,3 ; activité modérée si ASDAS entre 1,3 et 2,1 ; activité élevée si ASDAS > 3,5.

Une réponse thérapeutique a été définie, si le changement de l'ASDAS est  $\geq 1,1$  comme une «amélioration cliniquement importante», et un changement  $\geq 2,0$  unités comme une «amélioration majeure» [13].

Tableau 8.1 : Les recommandations concernant les traitements de SpA.

Numéro de la recommandation	Résumé de la recommandation
1	La cible thérapeutique doit être la rémission clinique ou une maladie inactive aussi bien pour les manifestations articulaires (arthrite, dactylite, enthésite, manifestation axiale) et extra-articulaires.
2	La cible thérapeutique doit être individualisée en fonction des manifestations actuelles de la maladie. Les modalités de traitement doivent être prises en compte lors de la définition du temps nécessaire pour atteindre la cible thérapeutique (3 à 6 mois).
3	La rémission clinique ou une maladie inactive est définie comme l'absence de preuves cliniques et biologiques d'une activité de la maladie.
4	Une faible activité de la maladie peut être une alternative thérapeutique.
5	L'activité de la maladie doit être mesurée sur la base des symptômes cliniques et des paramètres de la phase aiguë d'inflammation.
6	Les mesures validées de l'activité de la maladie (manifestations articulaires, cutanées et extra-articulaires), devraient être utilisées dans la pratique clinique pour définir la cible thérapeutique. La fréquence des mesures dépend du niveau d'activité de la maladie.
7	Pour définir la cible T2T, les mesures d'activité de référence sont l'ASDAS pour la SpA axiale et DAPSA ou MDA pour le rhumatisme psoriasique.
8	Le choix de la cible thérapeutique et de l'outil de mesure d'activité doivent prendre en compte les co-morbidités et la toxicité des médicaments.
9	En plus des mesures cliniques et biologiques, les résultats d'imagerie peuvent être pris en compte dans la prise en charge clinique.
10	Une fois la cible atteinte, elle devrait idéalement être maintenue tout au long de la maladie.
11	Le patient devrait être correctement informé et impliqué dans les discussions sur la cible thérapeutique, les risques et les avantages de la stratégie prévue pour atteindre cet objectif.

## RECOMMANDATIONS DE 2017 CONCERNANT LE T2T DANS LA SPONDYLARTHRITE

En 2012, des recommandations ont été établies pour définir les cibles thérapeutiques dans la prise en charge de la SpA. Mais la preuve de ces recommandations était seulement de nature indirecte [14]. En 2017, de nouvelles recommandations ont été réévaluées, basées sur les résultats d'une revue systématique de la littérature, d'avis d'experts, de patients et de professionnels de la santé [15]. Cette mise à jour a élaboré un ensemble de 5 principes généraux et 11 recommandations (Tableau I).

Les experts ont mentionné que le concept de rémission est essentiel pour les maladies rhumatismales, car il implique un traitement efficace sans progression structurale (recommandation 3 et 4). Cette rémission est parfois difficile à réaliser en cas de SpA évoluant depuis une longue date du fait de la progression structurale et de la raideur induit par l'ossification.

Pour le suivi thérapeutique, le choix est porté dans les SpA axiales pour le BASDAI ou l'ASDAS associé ou non au BASFI (recommandation 6). L'ASDAS-CRP est préférable car l'inflammation biologique est corrélée à la progression des dommages structuraux. C'est la seule mesure objective de l'activité de la maladie en particulier dans la SpA axiale.

La fréquence du suivi en cas d'activité élevée doit être comprise entre un et trois mois. Si la cible thérapeutique est atteinte, le suivi peut être espacé tous les 6 à 12 mois (recommandation 6). Il n'y a pas de données actuelles justifiant l'utilisation de l'imagerie dans le suivi. Dans la PR débutante, le suivi échographique des patients pour cibler la rémission n'était pas supérieur au suivi clinique (recommandation 5).

## CONCLUSION

La spondylarthrite (SpA) est un rhumatisme inflammatoire chronique touchant la colonne vertébrale et les articulations périphériques, avec des manifestations extra-articulaires. Les objectifs thérapeutiques visent le maintien de la fonction physique, le contrôle l'activité de la maladie et prévention de la progression radiographique. Cependant, et contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, le concept Treat To Target (T2T) pour traiter les SpA est encore à ses débuts. Des preuves cliniques commencent à émerger à travers plusieurs programmes de recherche.

## RÉFÉRENCES

1. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 627-633.
2. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 263-269.
3. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different

- treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt Study). *Arthritis Rheum.* 2005;52 (11):3381–3390.
4. Carron P, Varkas G, Cypers H et al. Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPA study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1389-1395.
  5. Laura C Coates, Nuria Navarro-Coy, Sarah R Brown et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016 ; Volume 386, Issue 10012: 2489-2498.
  6. TICOSPA Study : Spondyloarthritis Tight Control in Spondyloarthritis. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03043846>
  7. Strike Study. Early Axial Spondyloarthritis (axSpA) Taking an Intense Treatment Approach Versus Routine Treatment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897115>
  8. J Sieper, M Rudwaleit, X Baraliakos et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess Spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl II) :ii1-ii44.
  9. J Zochling, D van der Heijde, R Burgos-Vargas et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442–452.
  10. Joachim Sieper. How to define remission in ankylosing spondylitis? *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Supp II): i93–i95.
  11. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1876–86.
  12. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1811–8.
  13. Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 47–53.
  14. Josef S Smolen, Jürgen Braun, Maxime Dougados et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6–16.
  15. Josef S Smolen, Monika Schöls, Jürgen Braun et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–15.

## Chapitre IX

# LES CRITÈRES D'ÉVALUATION D'UNE SPONDYLOARTHRITE

**Saadia Ait Malek, Imane El Bouchti**

Service de Rhumatologie, CHU Mohammed VI, Marrakech, Maroc.

### INTRODUCTION

Les spondyloarthrites sont des rhumatismes inflammatoires douloureux du rachis et des articulations périphériques ayant une évolution potentielle vers l'enraidissement et les déformations. Un diagnostic précoce, la détermination de la réponse thérapeutique précoce et la surveillance de la réponse thérapeutique sont devenus de plus en plus importants car des thérapies efficaces sont disponibles notamment les biothérapies

Plusieurs domaines de la maladie peuvent être évalués notamment l'activité clinique, la mobilité et la fonction articulaire ainsi que la progression structurale

Des outils validés sont actuellement disponibles pour la gestion des patients.

### LES CRITÈRES D'ÉVALUATION CLINIQUE

#### 1. Indices d'activité

La quantification de l'activité de la maladie est un processus complexe et difficile.

Les scores composites peuvent être particulièrement utiles pour mesurer l'activité de la maladie car ils intègrent plusieurs aspects différents de l'activité de la maladie en une seule valeur numérique, ce qui donne une estimation plus précise de l'activité de la maladie que les variables individuelles du score composite.

##### a. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Le BASDAI est un indice d'activité de la maladie décrit en 1994 par Garret et al. Il est calculé à partir des réponses données par le patient à six questions portant sur la fatigue,

la douleur axiale, la douleur et le gonflement des articulations périphériques, des zones douloureuses et l'intensité et la durée de la raideur matinale, Il fournit une appréciation globale en calculant la moyenne des réponses données sur une échelle visuelle analogique (deux questions étant dédiées à l'appréciation de la raideur matinale, mais regroupées en une valeur avant le calcul final) [1].

Il est cependant basé uniquement sur l'autoévaluation du patient et manque de ce fait d'objectivité. De plus, la présence d'une pathologie associée comme une arthrose des membres inférieurs, un syndrome dépressif ou une fibromyalgie peuvent influencer l'évaluation.

Ce score est largement utilisé aussi bien dans la pratique clinique courante que dans les essais cliniques [2-3].

La valeur seuil de 4/10 a été retenue pour considérer une SpA comme active cliniquement, et justifiant en particulier l'introduction d'un agent anti-TNFalpha si les traitements de première intention se sont avérés insuffisants

#### **b. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)**

L'ASDAS est un score composite secondairement développé pour remédier aux insuffisances du BASDAI [4,5]

Il présente l'avantage de combiner à la fois des mesures déclarées par le patient tels que : la douleur axiale, la raideur matinale et l'atteinte périphérique et un item objectif (CRP ou alternativement la vitesse de sédimentation en l'absence de CRP).

L'ASDAS-CRP est recommandé par l'ASAS, à la fois pour une utilisation dans la pratique clinique et dans les essais cliniques. L'ASDAS-VS est une alternative possible.

L'ASAS a validé officiellement les seuils d'activité de la maladie: un ASDAS inférieure à 1,3 est considérée comme faible, entre 1,3 et 2,1, l'activité de la maladie est modérée, entre 2,1 et 3,5 l'activité élevée [6]

#### **c. Autres :**

Pour les atteintes articulaires périphériques prédominantes, il peut être fait appel aux outils classiques d'évaluation de la Polyarthrite rhumatoïde, avec les différentes définitions de rémission selon l'outil (DAS28, DAS44, CDAI (Clinical Disease Activity Index), définition EULAR /ACR).

Pour le rhumatisme psoriasique, un outil de mesure a été proposé : l'état de Minimal Disease Activity (MDA) [7], celui-ci comporte 7 items :

- Articulation douloureuse (sur 68)  $\leq 1$

- Articulation gonflée (sur 66)<1
- PASI<1 ou BSA<3
- Douleur sur EVA patient<15
- Activité globale par le patient<20
- HAQ <0.5
- Points d'enthèse douloureuse <1

Un état de MDA est retenu si cinq items sur sept sont remplis. On voit que ce score composite intègre les éléments rhumatologiques (atteinte articulaire, atteinte de l'enthèse), la composante cutanée et le retentissement global.

## 2. Indices fonctionnels

La fonction physique est un domaine important à évaluer dans la SpA axiale [8,9].

L'outil le plus employé est le Bath Ankylosing Functional Index (BASFI).

Il évalue les capacités fonctionnelles et les aptitudes physiques du patient lors d'activités de la vie quotidienne.

Elles sont appréciées au moyen de dix questions, avec pour chacune d'entre elles une échelle visuelle analogique évaluant la possibilité pour le malade à effectuer la tâche en question, depuis son accomplissement sans difficultés jusqu'à la complète impossibilité à la réaliser.

Le score BASFI total est la moyenne des 10 questions et varie de 0 à 10.

Cet indice est reconnu et validé comme ayant une bonne sensibilité aux changements. En revanche, l'interférence possible d'autres pathologies (l'arthrose des membres inférieurs ou supérieurs, les troubles neurologiques ou encore cardiovasculaires) le rend peu spécifique et ne doit par conséquent être employé que chez un patient dont le diagnostic de SpA est certain et interprété dans le contexte d'éventuelles pathologies ou comorbidités associées.

## 3. Indices métriques et de mobilité

La SpA entraîne un risque d'ankylose progressive des structures axiales (rachis et cage thoracique). Cette ankylose sera à l'origine d'une gêne fonctionnelle potentiellement majeure, voire de complications graves, respiratoires en particulier d'où la nécessité absolue du suivi et de la surveillance de l'évolutivité de ces mobilités chez un malade atteint de SpA.

Des indices composites ont été développés afin de simplifier l'évaluation de ces atteintes, le plus connu étant le Bath Mobility Index (BASMI) [11].

#### a. BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index)

Le BASMI est un indice qui combine cinq mesures: distance tragus-mur, indice de Schober modifié, rotation cervicale, flexion latérale de la colonne vertébrale et distance intermalléolaire (Tableau 9.1).

Parmi les limites de ce score, l'absence de mesure de l'ampliation thoracique qui est un paramètre important à évaluer [12].

Tableau 9.1 : Le Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)[12]

Critères	0	1	2
Rotation cervicale (degré)	70	20 à 70	<20
Distance tragus-mur (cm)	<15	15 à 30	30
Flexion latérale du rachis (cm)	10	5 à 10	<5
Flexion lombaire (cm)	4	2 à 4	<2
Distance inter malléolaire (cm)	100	70 à 100	<70

Le Score final (compris entre 0 et 10) correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures

#### 4. Indices évaluant la qualité de vie

La mesure de la qualité de vie est réalisée au cours des SpA grâce à plusieurs questionnaires validés

a) L'Ankylosing Spondylitis Quality of Life( ASQoL) [13]

C'est un questionnaire de qualité de vie validé spécifiquement pour la SpA (Tableau 9.2).

b) SF-36) le Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36)

c) EuroQol

Ils ont été utilisés dans les essais cliniques dans des SpA, avec une bonne sensibilité aux changements induits par les traitements [14,15].

d) SF-12 (Le SF-12 Physical Component Summary Scale)

C'est l'échelle de l'évaluation de la qualité de vie la plus appropriée pour la recherche clinique et la pratique quotidienne dans les SpA [13].

#### 5. Indices d'appréciation globale

Le Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G) [16]est un indice regroupant plusieurs

Tableau 9.1 : L'Ankylosing Spondylitis Quality of Life[13]

Veuillez indiquer pour chacune des rubriques suivantes l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui en répondant par oui ou non dans la case appropriée	
<b>Mobilité</b>	
Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied	<input type="checkbox"/>
J'ai des problèmes pour me déplacer à pied	<input type="checkbox"/>
Je suis obligé(e) de rester alité(e)	<input type="checkbox"/>
<b>Autonomie de la personne</b>	
Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi	<input type="checkbox"/>
J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)	<input type="checkbox"/>
Je suis incapable de me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)	<input type="checkbox"/>
<b>Activités courantes</b>	
Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes	<input type="checkbox"/>
J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes	<input type="checkbox"/>
Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes	<input type="checkbox"/>
<b>Douleur /gêne</b>	
Je n'ai ni douleur ni gêne	<input type="checkbox"/>
J'ai des douleurs ou une gêne modérée	<input type="checkbox"/>
J'ai des douleurs ou une gêne extrême	<input type="checkbox"/>
<b>Anxiété /dépression</b>	
Je ne suis ni anxieux ni déprimé	<input type="checkbox"/>
Je suis modérément anxieux ou déprimé	<input type="checkbox"/>
Je suis extrêmement anxieux ou déprimé	<input type="checkbox"/>
Par rapport au niveau général de ma santé au cours des 12 derniers mois, mon état de santé, aujourd'hui est :	
Meilleur	<input type="checkbox"/>
A peu près le même	<input type="checkbox"/>
Pire	<input type="checkbox"/>
L'ASQoL varie de 0 à 18, toute réponse positive (oui) sera cotée 1 et les réponses négatives (non) cotées 0	

aspects de la maladie : la douleur, la fatigue, le retentissement physique et psychique de la maladie.

Le BAS-G associe deux évaluations du bien-être du patient sur une EVA sous forme de moyenne durant la dernière semaine et les six derniers mois.

Le groupe ASAS recommande l'appréciation du bien-être sur une seule EVA évaluant la dernière semaine [17].

## 6. Indices évaluant la réponse au traitement

### a. ASAS

Les critères de réponse ASAS ont été établis à partir des résultats de cinq essais cliniques sur les AINS contre placebo [6, 18].

Ils comportent quatre items:

1. la douleur nocturne rachidienne
2. l'appréciation globale de la maladie par le patient dans la dernière semaine
3. l'état fonctionnel
4. La raideur matinale

### ASAS20

Juge l'efficacité d'un traitement par une amélioration relative d'au moins 20 % et d'au moins 10mm sur une EVA allant de 0 à 100mm par rapport à l'état initial d'au moins 3 des 4 items. Le quatrième item restant ne doit pas s'être dégradé de 20 % ou plus, ou de 10mm ou plus sur l'EVA[6]

Ces critères de réponse ASAS20 ont été validés dans des essais cliniques évaluant les AINS, montrant rapidement qu'ils n'étaient pas aussi bien adaptés aux plus grandes amplitudes et fréquences de réponse obtenues avec les anti-TNFalpha [19, 13], faisant apparaître d'autres critères ASAS 40, ASAS 50, ASAS 70 et ASAS 5/6 [6, 20, 21].

### ASAS 40, 50, 70

Les critères de réponse ASAS 40 comprennent quatre domaines identiques aux critères d'amélioration ASAS 20, ils sont définis par l'amélioration relative d'au moins 40 % par rapport à l'état initial et au moins 20mm d'amélioration sur l'EVA d'au moins trois des quatre items de l'ASAS, avec l'absence de dégradation du quatrième item de 40 % ou plus, et de 20mm ou plus sur l'EVA. La même démarche est appliquée aux critères de réponse ASAS 50 [22, 23] et ASAS 70 [24], qui peuvent être utilisés pour évaluer des amplitudes de réponse plus importantes et parfois plus pertinentes en pratique quotidienne [20].

## ASAS 5/6

Les critères de réponse ASAS 5/6 évaluent six items, comprenant en plus des 4 items de l'ASAS, la mobilité rachidienne (mesurée par la flexion rachidienne latérale) et le syndrome inflammatoire, mesuré par la CRP.

La réponse thérapeutique avec l'ASAS 5/6 est définie par une amélioration d'au moins 20 % d'au moins cinq des six items sans dégradation du sixième item [20].

### Critères de rémission partielle ASAS

L'ASAS a défini un état de rémission partielle, qui correspond à une très faible activité de la maladie, comme une amélioration d'une valeur de moins 2 (sur une échelle de 0 à 10) dans chacun des quatre items [6, 20]

#### b. BASDAI 50

Le critère de réponse BASDAI 50 est défini comme une amélioration du score BASDAI de 50 % ou plus par rapport au BASDAI initial.

L'analyse du nombre de répondants en fonction des critères de réponse suggère une équivalence entre les critères de réponse BASDAI 50, ASAS 40 et ASAS 5/6 [25,26].

La plupart des recommandations nationales et internationales s'appuient actuellement sur une réponse BASDAI 50 ou une diminution du BASDAI en valeur absolue de deux points (échelle de 0 à 10) pour définir la réponse à un traitement anti-TNFalpha en pratique quotidienne [27,28].

## 7. Evaluation de la réponse au traitement dans le rhumatisme psoriasique

Les critères de réponse ASAS et le BASDAI 50 n'ont pas été évalués dans le rhumatisme psoriasique compte tenu de ses particularités cliniques [29].

Trois systèmes de critères d'évaluation de la réponse sont fréquemment utilisés dans les essais cliniques au cours du rhumatisme psoriasique :

- Les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR)
- Les critères de réponse de l'European League Against Rheumatism (EULAR) [30]
- les critères de réponse au traitement du rhumatisme psoriasique (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) [31].

Ces critères sont tous des critères composites, reproductibles et discriminants au cours du rhumatisme psoriasique mais ils n'évaluent pas l'atteinte de la peau, du rachis et des enthèses [32].

## LES CRITÈRES D'ÉVALUATION RADIOGRAPHIQUE

L'imagerie a une place importante pour le diagnostic et l'évaluation de la spondylarthrite ankylosante. Un certain nombre d'études ont été mené pour le développement de systèmes de cotation ou indices (scoring) validés en matière d'imagerie en utilisant les radiographies, échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Ces systèmes de cotation sont utilisés dans la recherche clinique et les essais thérapeutiques. Leur place dans la pratique clinique quotidienne et au diagnostic de SpAmérite d'être clarifiée.

Tableau 9.3 : Scores radiographiques BASRI, SASSS et mSASSS

	Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI)	Stoke ankylosing spondylitis spinal score (SASSS)	SASSS modifié (mSASSS)
Région anatomique évaluée	Rachis lombaire (face et profil) Rachis cervical (profil) Articulations sacro-iliaques Articulations coxo-fémorales	Rachis lombaire (profil) : angles vertébraux antérieurs et postérieurs, du plateau inférieur de T12 au plateau supérieur de S1	Rachis lombaire (profil) : du plateau inférieur de T12 au plateau supérieur de S1 Rachis cervical (profil) : du plateau inférieur de C2 au plateau supérieur de T1
Cotation	0 : normal 1 : anomalie douteuse 2 : faible (érosions, squaring ou sclérose, avec ou sans syndesmophytes, sur $\leq 2$ vertèbres) 3 : modérée (syndesmophytes, sur $\geq 3$ vertèbres, avec ou sans fusion touchant 2 vertèbres) 4 : sévère (fusion de $\geq 3$ vertèbres)	0 : normal 1 : début de lésion d'un angle (érosion, sclérose ou squaring) 2 : syndesmophyte incomplet 3 : pont osseux complet	0 : normal 1 : début de lésion d'un angle (érosion, sclérose ou squaring) 2 : syndesmophyte incomplet 3 : pont osseux complet
Score total (la cotation la plus élevée est retenue)	Score total : 2 à 16	Score total : 0 à 72	Score total : 0 à 72

## 1. Radiographie standard (Tableau 9.3)

Quatre scores radiographiques ont été proposés au cours des dix dernières années :

### a) Le score Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI)

Le BASRI existe sous deux formes: BASRI-spine et BASRI-total.

Le score BASRI est considéré comme relativement simple à réaliser, utile dans un contexte de routine clinique.

Il est le seul score radiographique incluant une radiographie de face du rachis lombaire, avec une évaluation possible des lésions osseuses postérieures [33,34].

En 2000, Mackay et al (10) ont introduit le total BASRI, qui est le total de BASRI Hip et BASRI-spine.

Le score pour la hanche est basé sur le même système de notation qui s'applique aux autres parties du BASRI.

### b) Le Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) [35]

En 1991, Taylor et al. (11) ont proposé ce système de score détaillé pour les angles vertébraux antérieurs et postérieurs de profil, du plateau inférieur de D 12 au plateau supérieur de S1 sur le rachis lombaire

Les 4 coins de chaque vertèbre sont examinés et cotés entre 0 (normal) 1 pour (érosion, mise au carré ou sclérose), 2 pour (un syndesmophyte) et 3 pour (un pont osseux total) à chaque site, donnant un score maximal possible de 72.

### c) Le modified SASSS (mSASSS)

Le mSASSS évalue de la même façon avec la même cotation sur le cliché de profil l'angle vertébral mais uniquement antérieur à l'étage lombaire (inférieur de D12 à supérieur de S1), mais aussi cervicale (inférieure de C2 à supérieur de D1), avec un score total variant de 0 à 72.

C'est un score connu et bien évalué, utile pour les essais cliniques, mais limité car il n'évalue pas les éléments osseux postérieurs ni le rachis dorsal, segment rachidien préférentiellement atteint dans la SpA [36].

Les anti-TNF alpha n'ont pas montré d'effet sur la progression des lésions structurales du rachis avec le mSASSS.

### d) Le score RASSS (Radiographicankylosingspondylitis spinal score)

Il a été proposé en 2009 par le groupe de Berlin comme une alternative améliorée du mSASSS [37].

Une approche pragmatique a permis d'exploiter le segment thoracique inférieur visible sur les radiographies du rachis lombaire de profil.

Le RASSS se différencie donc principalement du mSASSS par la prise en compte des vertèbres T10 à T12, mais aussi par les deux points suivants :

- les érosions ne sont pas analysées ni comptabilisées
- la mise au carré (squaring) n'est pas analysée à l'étage cervical pour éviter les faux-positifs.

Le RASSS apparaît supérieur au mSASSS pour la sensibilité au changement (progression radiographique) ainsi que pour la quantification de la production osseuse.

## 2. Scores IRM

Les travaux sont moins avancés dans le domaine de l'IRM, et font l'objet du groupe de travail de l'OMERACT [38].

Depuis 2001, plusieurs scores IRM ont été proposés pour apprécier et quantifier la présence et l'évolution de lésions inflammatoires des articulations sacro-iliaques et du rachis sur les séquences STIR.

### a) Le score IRM de Leeds

Le groupe de Leeds a proposé leur premier score, en 2001 [39], un système assez simple d'évaluation des lésions inflammatoires et de l'activité de la maladie

Ce score paraît intéressant pour étudier le devenir des patients avec des lésions inflammatoires initiales certaines et/ou sévères [40]. Pour l'inflammation des sacro-iliaques, c'est la présence et l'extension de l'œdème osseux dans la portion synoviale de l'articulation qui est cotée.

### b) Le SPARCC

Le score de rachis proposé en 2005 et modifié en 2007 [41].

Ce n'est pas un score conçu pour le diagnostic des formes débutantes. Il est intéressant et sensible pour évaluer la réponse thérapeutique dans les études cliniques [41, 42].

Le score canadien SPARCC des sacro-iliaques intègre en plus l'intensité du signal de l'œdème [43].

Dans un exercice de lecture conforme à un filtre OMERACT, le score SPARCC était le plus fiable et le plus sensible aux changements [42]. Du point de vue technique, la réalisation d'IRM du corps entier est maintenant possible dans de nombreux centres. Le scoring des lésions inflammatoires du rachis et des sacro-iliaques avec le SPARCC est possible sur une IRM corps entier, avec une très bonne concordance entre le score sur IRM corps entier et le score sur IRM conventionnelle [44,45]

### c. ASspiMRI

Le score ASspiMRI a été publié en 2003 par le groupe de Berlin [46].

Ce score est basé sur l'analyse détaillée de l'unité disco vertébrale sur une seule coupe IRM sagittale médiane avec un score d'activité semi-quantitatif ASspiMRI-a en T1 FATSAT avec injection de gadolinium, et en STIR évaluant l'inflammation (œdème de la moelle osseuse, avec ou sans érosion vertébrale) de 0 à 6 par unité vertébrale, ainsi qu'un score de lésions chroniques évaluant le dommage structural sur le même système d'unités vertébrales [46]. Chaque unité vertébrale (n = 23) est notée de 0 à 6 (érosion, sclérose, mise au carré, enthésophyte, syndesmophyte), et réalise le score ASspiMRI-c.

La dernière version du score de Berlin ne cote pas les érosions, il reste assez complexe à mettre en œuvre et il n'évalue pas les lésions postérieures du rachis ni les articulations sacro-iliaques. Le score de Berlin est fiable et sensible aux changements chez les patients sous anti-TNF [41,46].

À ce jour, le rôle de l'IRM dans le suivi de la maladie reste incertain. Elle n'est actuellement pas recommandée pour la surveillance de la maladie

## 3. Scores échographiques

Plusieurs scores échographiques ont été proposés pour les spondylarthrites.

La cotation peut être qualitative, semi-quantitative ou quantitative. Les mieux validés seront décrits ci-dessous.

### a) Le score Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) [47]

Développé en 2003, Il s'agit d'un score quantitatif qui évalue les enthèses uniquement en mode B.

Il évalue les enthésites en fonction de l'épaisseur du tendon, la présence ou non d'érosion osseuse, d'enthésophyte et de bursite au niveau des sites suivants : le tendon quadriceps, l'insertion proximale et distale du tendon patellaire, le tendon achilléen et l'aponévrose plantaire.

### b) Le score D'Agostino et al. [48]

C'est un score semi-quantitatif plus complet qui étudie les sites suivants : le tendon achilléen, le grand trochanter, le pubis, les insertions tendineuses de la patella, l'aponévrose plantaire, le tendon tibial antérieur et les épicondyliens latéraux et médiaux de façon bilatérale.

Pour chaque site sont recherchés des signes d'enthésite (épaisseur ou anomalie intra tendineuse focale, anomalie du périoste, calcification ou bursite).

La vascularisation est étudiée au niveau de la corticale, du corps tendineux, de la bourse et de la jonction enthèse-tendon.

La sévérité de l'atteinte est pondérée en fonction de l'intensité du signal doppler et de la présence de dommages structuraux selon 5 stades.

c. Le score de Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES) [49]

Il évalue 5 sites du membre inférieur (tendon d'Achille, bourse pré- et rétro-achilléenne, fascia plantaire, coussinet adipeux sous-calcanéen, cortical osseuse du talon) de façon bilatérale en fonction d'une échelle semi-quantitative allant d'un grade 1 : atteinte légère à un grade 3 : atteinte sévère en mode B

d. Le score Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI) [50]

Il évalue 6 sites enthésitiques de façon bilatérale.

Ce score est pondéré de 0 à 3 concernant 3 lésions élémentaires (calcification, érosion et anomalies doppler) auxquelles viennent s'ajouter l'épaisseur du tendon et la présence d'une bursite cotée 0 ou 1.

Le score total est de 136. Un score supérieur à 18 est évocateur d'une SA avec une sensibilité de 53,1 % et une spécificité de 83,3 %.

e. Le score Sonographic Enthesitic Index (SEI) [51]

Cet indice classe les lésions enthésitiques en aiguës et chroniques. Il étudie 5 sites enthésitiques du membre inférieur en distinguant deux types de lésions : les lésions aiguës (épaisseur, hypoéchogénicité du tendon, péri tendinite, bursite) et les lésions chroniques (perte d'épaisseur, calcification, érosion, déchirure). Il s'agit d'un score quantitatif évaluant le mode B uniquement.

## CONCLUSION

La surveillance des malades atteints de SpA devrait inclure les résultats rapportés par les patients, les résultats cliniques (DASDAI ou mieux ASDAS), les tests de laboratoire (CRP) et l'imagerie (radiographie standard tout les 2 ans en moyenne

En utilisant les instruments appropriés et pertinents pour la présentation clinique. La fréquence de la surveillance devrait être décidée individuellement en fonction des symptômes, de la gravité et du traitement [52].

## RÉFÉRENCES

1. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy G, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;1:2286–91.
2. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(3):316–20.
3. Pham T, Guillemin F, Claudepierre P, et al. TNF alpha antagonist therapy in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: recommendations of the French Society for Rheumatology. *Joint Bone Spine* 2006; 73(5): 547–53.
4. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18–24.
5. van der Heijde, D., Lie, E., Kvien, T. K et al. The ASDAS is a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1811–8.
6. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis Assessment Group preliminary definition of short term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1876–86.
7. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:48–53.
8. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria classification of spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218–27.
9. Wendling D, Pratic, Claude pierre P, et al. Non-radiographic spondyloarthritis: a theoretical concept or a real entity? *Joint Bone Spine* 2012; 79:531–3.
10. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2281–5.
11. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21(9):1694–8.
12. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, et al. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 951–4.
13. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:20–6.
14. Zochling J, Braun J. Assessment of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(Suppl. 39):S 133–141.[15. Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Generic measures of health related quality of life

- in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology* 2002; 41:1380–7.
16. Jones SD, Steiner A, Garret SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996;35:66–71.
  17. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817–24.
  18. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional non steroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44:180–5.
  19. van Tubergen A, van der Heijde D, Anderson J, et al. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis* 2003;62:215–21.
  20. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondylArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:ii1–44.
  21. Brandt J, Listing J, Sieper J, et al. Development and preselection criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1438–44.
  22. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicenter trial. *Lancet* 2002; 359:1187–93.
  23. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:817–24.
  24. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicenter randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1594–600.
  25. Venet spanopoulou AI, Voulgari PV, Alamanos Y, et al. Persistent clinical response of infliximab treatment, over a 4-year period in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007;27:935–9.
  26. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52:582–91.
  27. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the International ASAS consensus statement for the use of anti-TNF alpha agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316–20.
  28. Pham T, Fautrel B, Dennis E, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNF alpha antagonist therapy in patient with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007;74:638–46.
  29. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl 2), ii 49-54.

30. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:44–8.
31. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:385–90.
32. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum* 2004; 51:311–5.
33. MacKay K, Mack C, Brophy S, et al. The Bath ankylosing spondylitis radiology index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998; 41(12):2263–70.
34. Wanders AJ, Landewé RB, Spoorenberg A, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis a comparison of the available methods based on the outcome measures in rheumatology clinical trials filter. *Arthritis Rheum* 2004; 50(8):2622–32.
35. Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the stoke ankylosing spondylitis spinal score (SASS). *Br J Rheumatol* 1996;35:373–6.
36. Van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et al. Ankylosing spondylitis study for the evaluation of recombinant infliximab therapy study group, radiographic findings following 2 years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10):3063–70.
37. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Development of a radiographic scoring tool for ankylosing spondylitis only based on bone formation: addition of the thoracic spine improves sensitivity to change. *Arthritis Rheum* 2009; 61(6):764–71.
38. Van der Heijde DMFM, Landewé RBM, Hermann KA, Jurik AG, Maksymowych WP, Rudwaleit M. Application of the OMERACT filter to scoring methods for magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints and the spine. Recommendations for a research agenda at OMERACT 7. *J Rheumatol* 2005; 32:2042–7.
39. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis & Rheumatology*, 44(9), 2112–2117.
40. Maksymowych WP. Progress in spondylarthritis. Spondylarthritis: lessons from imaging. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(3):222.
41. Maksymowych WP, Dhillon SS, Park R, et al. Validation of the spondylarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging spinal inflammation index: is it necessary to score the entire spine? *Arthritis Rheum and magnetic resonance imaging study*. *Arthritis Rheum* 2001; 44(9):2112–7.
42. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at 8 years. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3413–8.
43. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D,

- et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 53(5):703–9.
44. Weber U, Maksymowych WP, Jurik AG, et al. Validation of whole-body against conventional magnetic resonance imaging for scoring acute inflammatory lesions in the sacroiliac joints of patients with spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(7):893–9.
45. Weber U, Hodler J, Kubik RA, et al. Sensitivity and specificity of spinal inflammatory lesions assessed by whole-body magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis or recent-onset inflammatory back pain. *Arthritis Rheum* 2009; 61(7):900–8.
46. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):1126–36.
47. Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:905–10.
48. D'Agostino MA, Saïd-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:523–33.
49. Falsetti P, Frediani B, Fioravanti A, et al. Sonographic study of calcaneal enthesitis in erosive osteoarthritis, nodal osteoarthritis, rheumatoid arthritis and psoriatic-tic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2003;32:229–34.
50. De Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernández S, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(2), 169-174.
51. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, et al. A sonographic enthesitic index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(8), 1015-1019.
52. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017, p. annrheumdis-2016-210770.

## Chapitre X

# COMORBIDITÉS ET SPONDYLOARTHrites

### **Imad Ghozlani**

Service de Rhumatologie, 1er Centre Médico Chirurgical des FAR, Agadir, Maroc.  
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech.

## INTRODUCTION

En dehors des manifestations musculo-squelettiques et extra articulaires directement liées aux spondyloarthrites (SpA), les patients suivis pour cette affection peuvent également être atteints par d'autres pathologies associées appelées comorbidités (1-3). Ce risque semble être plus élevé chez ces sujets par rapport à la population générale, en particulier pour certaines pathologies spécifiques (cardiovasculaire et ostéoporose) (2), et peut être expliqué d'une part par le traitement des SpA (Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticostéroïdes...), mais aussi par d'autres facteurs pouvant être observée chez ces patients (inflammation systémique, syndrome métabolique...) (4). Nous allons exclure dans ce chapitre les manifestations extra-articulaires des spondyloarthrites (psoriasis, uvéites antérieures et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin...), qui ne sont pas à notre sens, des comorbidités.

## MALADIES CARDIOVASCULAIRES

La prévalence et l'incidence de maladies cardiovasculaires (MCV) chez les patients atteints de SpA sont plus élevées par rapport à la population générale (4, 5). Ce sur-risque a été attribué non seulement aux facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (hypertension, obésité, diabète et hyperlipidémie), mais aussi aux répercussions de l'inflammation systémique (6). En effet, plusieurs études ont suggéré une augmentation de la plaque carotidienne au fil du temps, ce qui suppose que la durée d'évolution de la maladie et l'exposition prolongée à l'inflammation chronique peut jouer un rôle dans la pathogénie

de la MCV (6, 7). En plus, les patients atteints de SpA présentent une prévalence élevée du syndrome métabolique (SMét), qui n'est qu'une combinaison des facteurs de risque déjà cités (8). Le SMét a été significativement corrélé à la sévérité des SpA et sans surprise, à un augmenté des MCV (9).

La prise en charge optimale des rhumatismes inflammatoires peut prévenir et améliorer l'atteinte cardiovasculaire (10). Peu d'études ont abordé les avantages à long terme des traitements des SpA sur les résultats cardiovasculaires (11, 12). Cependant, les résultats indirects de certaines études évaluant plusieurs marqueurs dans le rhumatisme psoriasique (tels que l'épaisseur carotidienne de l'intima-média, la raideur aortique mesurée par la vélocité de l'onde du pouls aortique, le taux des adipokines, la réactivité plaquettaire et la vasodilatation induite par le flux post-occlusion) ont suggéré un effet favorable des anti TNF $\alpha$  et éventuellement du méthotrexate (12-14). Les premières études évaluant les antagonistes l'interleukine IL 12/23 (briakinumab et ustekinumab) dans le psoriasis ont souligné l'importance de survenu d'événements cardiovasculaires chez les patients sous briakinumab, ce qui a abouti à l'arrêt de son développement (15). En revanche, d'autres études étendues d'ustekinumab n'ont pas démontré de recrudescence importante du risque cardiovasculaire dans le psoriasis et très peu d'événements ont été notés dans le rhumatisme psoriasique (RPso) (16, 17).

L'European League Against Rheumatism (EULAR) a récemment mis à jour (en italique) les recommandations 2010 pour l'évaluation et la prise en charge du risque cardiovasculaire dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), Spondylarthrite ankylosante (SPA) et RPso (18, 19), en se référant sur les guidelines de la Société Européenne de Cardiologie classant les patients avec une plaque carotidienne à très haut risque cardiovasculaire (20). Ainsi on a suggéré :

- Le bon contrôle de l'activité de la maladie.
- L'évaluation du risque CV au moins une fois tous les 5 ans. Cette évaluation du risque devrait être répétée à chaque changement majeur dans la thérapie anti-rhumatismale.
- Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (tension artérielle, bilan lipidique, poids) doit être effectué selon les recommandations usuelles.
- Le rapport cholestérol total/cholestérol HDL devrait être apprécié dans le modèle SCORE. Les lipides devraient idéalement être mesurés lorsque la maladie est en rémission ou en faible activité.
- Les lignes directrices nationales devraient être envisagées pour l'intervention. Si aucune ligne directrice nationale n'est disponible, le modèle SCORE du risque CV devrait être utilisé.

- L'intérêt de l'échographie carotidienne pour visualiser les plaques d'athéromes asymptomatiques.
- Une utilisation des statines, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou des antagonistes de l'angiotensine II en raison de leurs effets pléiotropes.
- Une précaution d'utilisation des corticoïdes et AINS.
- Un arrêt de tabac.
- Une activité physique régulière et plus particulièrement l'exercice cardiorespiratoire.

## OSTÉOPOROSE

Dans la littérature, le risque de survenue des fractures vertébrales (FV) au cours des SpA et plus important que dans la population générale (21, 22). Ghazlani I et al, (21) ont trouvé chez 83 patients suivis pour SPA une prévalence de 18,8 % de FV. Outre la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) liée à l'activité de la maladie et la durée d'évolution de la SPA, une origine mécanique liée à l'ankylose ainsi qu'un remodelage osseux pathologique peuvent expliquer cette prévalence (23). Les conséquences de ces FV sont dominées par une accentuation de la cyphose qui peuvent être responsables de complications neurologiques (24). Pour les fractures périphériques, leur prévalence est comparable à celle de la population générale (25, 26).

Il existe peu de données évaluant l'effet du traitement des SpA sur l'ostéoporose ou la qualité osseuse. Cependant, un seul travail a rapporté un gain de DMO au col et au rachis sous agents anti TNF $\alpha$  (27). Toutefois, les résultats des études comparatives n'étaient pas tous significatifs (27, 28).

## AFFECTIONS MALIGNES

Très peu d'études ont évalué le risque de malignité chez les patients avec SpA par rapport à la population générale. Rohekar S et al, (29) n'ont pas trouvé de sur-risque de survenu de pathologie maligne chez des patient avec RPso. De même, Ogdie A et al, (30) ont montré que la mortalité par cancer chez les patients atteints de SpA était comparable à celle de la population générale. Le même constat conclu dans une étude de cohorte qui n'a trouvé aucune élévation du risque de développement de lymphome dans le rhumatisme psoriasique (31).

Il est difficile d'aborder le risque néoplasique chez les patients avec SpA traités par anti TNF $\alpha$  (29). Une méta-analyse n'a pas montré de sur-risque de malignité chez les patients avec SpA recevant des anti TNF $\alpha$  comparés au groupe placebo (32). De même, le registre national des patients Suédois n'a pas décelé de risque de développer un lymphome chez les patients avec

RPso et SPA sous anti TNF $\alpha$  par rapport aux autres patients non exposés à ce biologique (31). Par ailleurs, il semble exister un sur-risque d'apparition de certains cancers cutanés non-mélanomes chez des patients sous anti TNF $\alpha$  (33). En effet, dans une méta analyse englobant 74 essais contrôlés, il y avait un sur-risque de survenue de carcinomes baso et spinocellulaires chez les patients traités par anti TNF $\alpha$  par rapport au groupe placebo (RR=2,02 (IC 95 % 1,11–3,95) (33).

Enfin, il existe des peu de données sur la manière de choisir la thérapie adéquate pour les patients ayant des antécédents de néoplasie ou avec un processus malin encore évolutif (34). Selon les recommandations l'American College of Rheumatology (ACR), l'utilisation des anti TNF $\alpha$  est à éviter dans les 5 ans après un diagnostic de cancer et en cas d'antécédents d'hémopathie même en rémission (35).

## INFECTIONS

À l'opposé de la PR, les données sur le risque infectieux dans les SpA sont pauvres et dérivent essentiellement des essais cliniques. Ainsi, Fouque-Aubert A et al, (36) ont trouvé un taux faible d'infections sévères hors tuberculose (nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie parentérale) de 0,4 (0 – 4,5) pour 100 patients-année (PA). Wallis D et al, (37) a conclu un taux d'infections sévères de 1,8 (1–3)/100 PA chez les SpA naïves d'agents anti TNF $\alpha$ , sans retrouver de différence significative entre les SpA exposées ou non à un anti TNF $\alpha$ . Vu le manque de données disponibles, il reste donc difficile de déduire l'implication de la SpA sur la mortalité d'origine infectieuse avec ou sans biothérapie.

## OBÉSITÉ

Plusieurs études ont déduit qu'une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), éventuellement par l'intermédiaire des adipokines, peut avoir un impact sur l'activité des SpA et la réponse aux traitements utilisés (38, 39). En effet, Eder et al. (38) ont trouvé que la probabilité d'atteindre une rémission au cours des SpA périphériques était plus faibles chez les patients obèses, quelle que soit le traitement utilisé. De même, Di Minno et al. (39) ont également démontré que l'obésité était un facteur de risque indépendant qui entrave l'atteinte d'une activité minimale du RPso après 24 mois de suivi. L'extension de cette étude a montré qu'une perte de 5% du poids total de ces patients obèses initialement mis sous anti TNF $\alpha$  était associée à une atteinte significative d'une maladie faiblement active (40). Par conséquent, les patients obèses devraient être encouragés à une réduction pondérale, non seulement pour un bénéfice potentiel de la thérapie, mais aussi pour diminuer le risque d'apparition d'autres comorbidités liées à l'obésité (40). Enfin, le méthotrexate doit être

utilisé avec prudence chez les patients obèses, puisque un IMC élevé potentialise le risque de survenue d'une fibrose hépatique chez les patients présentant un psoriasis et une PR modérés à sévères (41).

## DIABÈTE

Plusieurs études ont démontré que la SpA périphérique avec psoriasis était associée à une augmentation de la prévalence et de l'incidence du diabète sucré (8, 42, 43). Toutefois, peu nombreuses sont les données évaluant l'effet du traitement utilisé dans la SpA sur le développement d'un diabète. Cependant, l'utilisation des corticoïdes oraux et topiques étaient associés à une augmentation de 30% du risque de développer un diabète chez les patients atteints de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde (43). Inversement, l'utilisation des anti TNF $\alpha$  semble réduire le risque de développement du diabète (OR 0,62) par rapport aux autres traitements de fond conventionnels (csDMARD) à l'exception du méthotrexate (44). Il n'y a pas d'études évaluant la prise en charge des patients diabétiques atteints de SpA. Néanmoins, les corticoïdes devraient naturellement être prescrits avec grande précaution, et la gestion de ces malades doit être effectuée conjointement avec l'endocrinologue, l'interniste ou l'omnipraticien.

## HÉPATHOPATHIES

Les études évaluant l'atteinte hépatique au cours des SpA sont rares. Néanmoins, les patients avec RPso présentaient un risque important de développer une stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) (45, 46). Dans une étude prospective, Di Minno et al. (47) ont démontré que la stéatose hépatique, découverte chez 28,1% de la population avec SpA, était un indépendant prédicteur empêchant l'atteinte d'une activité minimale de la maladie (hazard ratio 1,91; IC à 95% 1,04-3,38). Ainsi, la stéatose hépatique peut jouer un rôle dans l'activité la maladie et/ou la réponse thérapeutique.

Certains médicaments utilisés dans la prise en charge des patients avec SpA peuvent causer des perturbations des enzymes hépatiques, et dans certains cas des lésions irréversibles qui peuvent aboutir à une cirrhose (48). Comme cela a été mentionné ci-dessus, l'obésité et le diabète ainsi que la dose cumulative de méthotrexate sont également des facteurs de risque de toxicité hépatique (49). De même, l'utilisation d'AINS peut également entraîner des anomalies des transaminases et donc une hépatotoxicité (50). Enfin, les anti TNF $\alpha$  ont été associés à des anomalies biologiques hépatiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cependant, le risque de développer

une fibrose hépatique était moindre chez des patients traités par anti TNF $\alpha$  associé au méthotrexate par rapport au méthotrexate seul (51).

Chez les patients atteints d'une affection hépatique, le méthotrexate, le léflunomide et la sulfasalazine et même les AINS devraient être évitée (52). Les anti TNF $\alpha$  sont fréquemment utilisés dans les SpA chez des patients atteints du virus de l'hépatite C et n'ont pas été associés à une augmentation significative de transaminases ou de charge virale à court terme (53). Mais les données à long terme manquent encore (54). En revanche, les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B présenteraient un risque élevé d'une réactivation virale sous anti TNF $\alpha$ . Envisager une co-utilisation d'un agent antiviral pour empêcher la réactivation est de mise chez ces patients (55).

## NÉPHROPATHIES

Les données estimant la prévalence des maladies rénales chroniques (MRC) chez les patients avec SpA sont peu nombreuses. Cependant, la prévalence d'un taux réduit d'un débit de filtration glomérulaire (<60 ml/min) chez un groupe de patients avec une polyarthrite séronégative incluant le RPso était 16% (56). Les MRC présentent un obstacle pour la sélection du traitement à utiliser pour le management des SpA car ces molécules seront en concentrations sériques élevées et par conséquent responsables d'effets secondaires (57). Dans le même contexte, les AINS devraient être également évités chez ces patients puisqu'ils majorent le risque d'une insuffisance et de lésions rénales aiguës (58). Un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 30 et 60 ml/min permettrait seulement l'utilisation de 50% de la dose du méthotrexate, alors qu'il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFG <30 ml/min), ou hémodialysés car cela peut entraîner une pancytopenie (59). Enfin, le léflunomide et les anti TNF $\alpha$  (données seulement disponibles pour l'etanercept) peuvent être des molécules utilisables chez les patients avec SpA et hémodialysés (60, 61).

## ANXIÉTÉ ET DÉPRESSION

L'anxiété et la dépression sont quasiment présentes dans toutes les pathologies chroniques y compris les SpA (62, 63). En effet, grâce à Hospital Anxiety and Depression Scale, McDonough et al, (64) ont décelé chez des patients avec RPso une prévalence d'anxiété et de dépression estimée à 36,6% et 22,2%, comparée aux patient avec psoriasis seul 24,4% et 9,6%, respectivement ( $p = 0.012 ; 0,002$ ). L'anxiété et la dépression contribue substantiellement à une détérioration de la qualité de vie et amplifient considérablement les scores de la douleur. Ainsi, tout traitement efficace des SpA pourrait contribuer à

l'amélioration d'une anxiété et/ou dépression sous-jacente (65). Toutefois, il faut rappeler que l'apremilast (inhibiteur de la phosphodiesterase 4) peut être associé à aggravation de la dépression et devrait donc être évité le plus possible chez les patients atteints de ce type d'affection (66).

## SARCOPÉNIE ET LA CACHEXIE

Actuellement, la sarcopénie est utilisée pour décrire toutes sortes de perte de tissu musculaire et de fonction quel que soit son origine (vieillesse, maladies chroniques, faible apport en protéines et inactivité physique) (67, 68). Dans le contexte des pathologies inflammatoires chroniques, la cachexie désigne la perte accélérée du muscle squelettique pour la différencier de la sarcopénie liée à l'âge (69). Cependant, le spectre des changements de la composition corporelle dans les états pathologiques varie considérablement d'une perte de poids minime liée à l'atrophie des muscles squelettiques à un état extrême de perte de graisse et de muscle dans la cachexie réfractaire (comme dans le cancer) (68). L'IMC lors de l'obésité sarcopénique est alors élevé, mais combinant une perte musculaire élevée contrastant avec prise de masse grasse accrue (comme indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde) (67, 69). Dans les SpA, la sarcopénie est liée essentiellement à l'activité de la maladie et aux cytokines pro-inflammatoires circulant à des taux élevés (70), et pouvant même échapper à l'action des anti TNF $\alpha$  (71).

## CONCLUSION

Les comorbidités dans les SpA entravent la prise en charge et compromettent la bonne réponse thérapeutique de ce groupe d'affection. Toutefois, grâce au spectre large des traitements disponibles (conventionnelles et biologiques), nous pouvons dire que nous disposons actuellement de plusieurs options de « thérapie sur mesure » pouvant prendre en compte chaque patient individuellement avec sa comorbidité. La collaboration multidisciplinaire, la communication ainsi que l'éducation du patient et du praticien sont alors d'une importance considérable.

## RÉFÉRENCES

1. Molto A, Etcheto A, van der Heijde D. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *2016*;75(6):1016-23.
2. van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Landewe RB. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):523-38.
3. Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci.* 2012;343(5):364-6.
4. Ahmed N, Prior JA, Chen Y, Hayward R, Mallen CD, Hider SL. Prevalence of cardiovascular-related comorbidity in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriasis in primary care: a matched retrospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):3069-73.
5. Blanchais A, Moltó A, Dougados M. Comorbidités et spondyloarthrite. *Revue du rhumatisme monographies* 2014.
6. Beinsberger J, Heemskerk JW, Cosemans JM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):345-52.
7. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(3):585-92.
8. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, Reed G, Greenberg JD, Jordan N, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(4):600-7.
9. Lin YC, Dalal D, Churton S, Brennan DM, Korman NJ, Kim ES, et al. Relationship between metabolic syndrome and carotid intima-media thickness: cross-sectional comparison between psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(1):97-103.
10. Deyab G, Hokstad I, Whist JE, Smastuen MC, Agewall S, Lyberg T, et al. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):232.
11. Tam LS, Kitas GD, Gonzalez-Gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(6):1108-19.
12. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):500-12.
13. Montaudie H, Albert-Sabonnadiere C, Acquacalda E, Fontas E, Danre A, Roux C, et al. Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1186-91.
14. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(2):118-26.
15. Tzellos T, Kyrgidis A, Trigoni A, Zouboulis CC. Association of ustekinumab and briakinumab with major adverse cardiovascular events: An appraisal of meta-analyses and industry sponsored pooled analyses to date. *Dermatoendocrinol.*

- 2012;4(3):320-3.
16. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-9.
  17. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
  18. Daien CI, Tubery A, Cailar GD, Mura T, Roubille F, Morel J, et al. Application of the 2015/2016 EULAR recommendations for cardiovascular risk in daily practice: data from an observational study. *Ann Rheum Dis*. 2017.
  19. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016.
  20. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
  21. Ghozlani I, Ghazi M, Nouijai A, Mounach A, Rezaqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009;44(5):772-6.
  22. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2006;26(3):234-9.
  23. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):509-16.
  24. Vosse D, van der Heijde D, Landewe R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):770-4.
  25. Prati C, Claudepierre P, Pham T, Wendling D. Mortality in spondylarthritis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):466-70.
  26. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J*. 2009;18(2):145-56.
  27. Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR. Effects of anti-tumor necrosis factor alpha agents on bone. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(5):576-85.
  28. Durnez A, Paternotte S, Fechtenbaum J, Landewe RB, Dougados M, Roux C, et al. Increase in bone density in patients with spondyloarthritis during anti-tumor necrosis factor therapy: 6-year followup study. *J Rheumatol*. 2013;40(10):1712-8.

29. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):82-7.
30. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, et al. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):149-53.
31. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, Sundstrom C, Feltelius N, Eriksson JK, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1282-90.
32. Chen Y, Sun J, Yang Y, Huang Y, Liu G. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):1-18.
33. Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):119-30.
34. Mercer LK, Low AS, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):143-4.
35. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.
36. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, Basch A, Tebib J, Gossec L. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1756-61.
37. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, Ayearst R, Inman RD. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):152-6.
38. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):813-7.
39. di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):141-7.
40. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1157-62.
41. Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, Boscardin WJ, Daikh DI, Steinman MA. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(8):1159-66.
42. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):346-52.

43. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2114-7.
44. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *Jama.* 2011;305(24):2525-31.
45. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):758-64.
46. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):778-86.
47. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, et al. Hepatic steatosis and disease activity in subjects with psoriatic arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *J Rheumatol.* 2012;39(5):1042-6.
48. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):43-7.
49. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471-82.
50. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(3):139-50.
51. Seitz M, Reichenbach S, Moller B, Zwahlen M, Villiger PM, Dufour JF. Hepatoprotective effect of tumour necrosis factor alpha blockade in psoriatic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1148-50.
52. Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, et al. Identifying factors associated with concordance with the American College of Rheumatology rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:94.
53. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. 2017;76(6):960-77.
54. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol.* 2008;35(3):421-4.
55. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):527-31.
56. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, D OG, Walker F. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2011;14(3):255-60.
57. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate

- renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(2):110-3.
58. Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events. *Am J Manag Care.* 2013;19(14 Suppl):s267-72.
59. Al-Hasani H, Roussou E. Methotrexate for rheumatoid arthritis patients who are on hemodialysis. *Rheumatol Int.* 2011;31(12):1545-7.
60. Bergner R, Peters L, Schmitt V, Loffler C. Leflunomide in dialysis patients with rheumatoid arthritis--a pharmacokinetic study. *Clin Rheumatol.* 2013;32(2):267-70.
61. Senel S, Kisacik B, Ugan Y, Kasifoglu T, Tunc E, Cobankara V. The efficacy and safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis on hemodialysis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(10):1369-72.
62. Ghozlani I, Mouhadi K, Ghazi M, Kherrab A, Niamane R. La dépression dans la Polyarthrite Rhumatoïde : une géante invisible. *Rev Mar Rhum.* 2017;40:3-9.
63. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1906-10.
64. McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen CF, Thavaneswaran A, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol.* 2014;41(5):887-96.
65. Meesters J, Bergman S, Haglund E, Jacobsson L, Petersson IF, Bremander A. Prognostic factors for change in self-reported anxiety and depression in spondyloarthritis patients: data from the population-based SpAScandia cohort from southern Sweden. *Scand J Rheumatol.* 2017:1-9.
66. OTEZLA1 (apremilast) prescribing information. <http://www.otezlapro.com/wp-content/uploads/2014/09/otezla-prescribing-information.pdf>. [Accessed 7 October 2014].
67. El Maghraoui A, Sadni S, Rezqi A, Bezza A, Achemlal L, Mounach A. Does Rheumatoid Cachexia Predispose Patients with Rheumatoid Arthritis to Osteoporosis and Vertebral Fractures? *J Rheumatol.* 2015;42(9):1556-62.
68. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-9.
69. Ghozlani I, Filali K, Niamane R. Rheumatoid Cachexia, a Metabolic Rheumatoid Arthritis Disorder: Pathophysiological Mechanisms, Diagnostic Tools and Current Therapeutic Strategy. *Endocrinol Metab Int J.* 2017;4(6):00106.
70. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Olsen IC, Ueland T, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(2):118-24.
71. El Maghraoui A, Ebo'o FB, Sadni S, Majjad A, Hamza T, Mounach A. Is there a relation between pre-sarcopenia, sarcopenia, cachexia and osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:268.

## Chapitre XI

# TRAITEMENT DE LA SPONDYLOARTHRITE

**Rachid Bahiri<sup>1</sup>, Ihsane Hmamouchi<sup>2</sup>**

1 Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.

2 Centre Hospitalier Provincial, Laboratoire d'Epidémiologie et de Recherche Clinique, Rabat, Maroc.

## INTRODUCTION

On regroupe sous le terme «spondyloarthrite» (SpA) [1] différentes formes phénotypiques de rhumatismes inflammatoires, correspondant au concept préalable de «spondylarthropathies», permettant d'inclure les formes nosologiques classiques (spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, arthrites réactionnelles et des entérocolopathies inflammatoires -MICI-, spondylarthropathies indifférenciées), mais également d'incorporer le concept (plus récent) de spondyloarthrite axiale non radiographique [2,3] et en y intégrant aussi le rhumatisme psoriasique et ses formes axiales, périphériques articulaires et enthésitiques.

Le traitement de la SpA a connu un chamboulement majeur au cours des deux dernières décennies, essentiellement du fait de deux facteurs essentiels : la connaissance beaucoup plus précise de la physiopathologie (notamment grâce à l'imagerie) et l'avènement des biothérapies.

La prise en charge thérapeutique optimale de la SpA doit combiner des traitements non médicamenteux et des traitements médicamenteux. Ces deux types de traitements sont complémentaires et doivent être prescrits durant toute l'évolution de la maladie. En parallèle, cette prise en charge thérapeutique doit également inclure le contrôle des comorbidités ainsi que des manifestations extraarticulaires [4-9].

## PRINCIPES GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT

Même si sa présentation clinique comporte une grande diversité en fonction des patients, la SpA est une maladie chronique potentiellement grave avec réduction potentielle de

l'espérance de vie. C'est une affection qui nécessite une approche multidisciplinaire faisant appel à plusieurs acteurs médicaux, paramédicaux et autres.

Ainsi, le rhumatologue est le spécialiste qui coordonne la prise en charge de la SpA, en collaboration avec le médecin traitant du patient dans le cadre du parcours de soins.

Le principal enjeu de la prise en charge thérapeutique du patient réside dans le fait qu'elle doit être précoce afin de limiter le délai entre l'apparition des symptômes et leur prise en charge spécialisée. Par ailleurs, il est prouvé qu'un retard de prise en charge est associé à un excès de mortalité dans la SpA [10,11].

Le traitement doit se baser sur une décision médicale partagée avec le patient [12].

L'évaluation de la réponse thérapeutique est basée sur des paramètres cliniques (par exemple des questionnaires), biologiques et parfois d'imagerie. Elle doit être réalisée régulièrement et personnalisée selon la sévérité de la maladie et les traitements reçus.

## OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Les objectifs du traitement sont de lutter contre la douleur et la raideur, d'améliorer la qualité de vie des patients; d'obtenir un impact positif de façon mesurable des symptômes, de l'inflammation et du retentissement fonctionnel; de prévenir ou de limiter les dommages structuraux en particulier dans les atteintes périphériques et les complications inhérentes à la maladie et/ou aux traitements. Une attention particulière doit être portée à certaines affections par le rhumatologue conjointement avec le spécialiste d'organe.

## MOYENS THÉRAPEUTIQUES

### a. Prise en charge non pharmacologique

- Education du patient

L'information et l'éducation thérapeutique font partie intégrante de la prise en charge non pharmacologique d'un malade atteint de spondyloarthrite (Grade C). Il a ainsi été montré dans le cadre d'une étude ouverte prospective qu'un programme d'éducation thérapeutique de 3 jours (séances d'enseignement, kinésithérapie individuelle et en groupe, échanges...) permettait d'obtenir une amélioration significative des connaissances sur la maladie et des mobilités rachis/hanches [13].

- Traitement physique : (voir Chapitre XIV)

#### - Prise en charge médico-psychologique

Le retentissement psychologique des spondyloarthrites doit être pris en charge. L'intervention de spécialistes (psychologue et/ou psychiatre) doit être discutée entre le rhumatologue et le patient.

Le choix des modalités des prises en charges psychologiques doit être personnalisé : cette intervention vise à apporter au patient un soutien psychologique ; elle a pour objectif soit d'obtenir un changement de comportement du patient grâce à des interventions suggestives telles que les thérapies cognitivo-comportementales, soit de prendre en compte l'impact affectif lié à la maladie organique, aux soins et aux modifications existentielles incidentes grâce à des prises en charge psychodynamiques.

### b. Prise en charge pharmacologique

#### - Médicaments symptomatiques de première intention

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et antalgiques

Les AINS sont indiqués en première ligne de traitement pharmacologique en cas de SpA axiale et/ou périphérique symptomatique (en l'absence contre-indication). Leur efficacité à long et court terme dans la spondylarthrite ankylosante (SA) a également été démontrée par plusieurs essais contrôlés randomisés et des analyses post-hoc [14,15]. Les AINS permettent habituellement un contrôle efficace des signes et symptômes articulaires de la maladie et entraînent une amélioration rapide des rachialgies inflammatoires et de la raideur. Leur effet n'est toutefois pas significatif sur les marqueurs biologiques de l'inflammation [16]; par contre, certaines études mettent en évidence un potentiel effet structural axial des AINS [17]. Une revue systématique de la littérature montre que l'utilisation continue des AINS, même hors période des poussées et à dose journalière suffisante pour contrôler la douleur et la raideur, provoque une réduction de la progression radiologique de la maladie, en comparaison avec un traitement à la demande [18]. Aucune étude n'a toutefois démontré une supériorité du traitement continu pour le contrôle des symptômes de la maladie [19]. Le traitement AINS en continu (au moins pour les coxibs) ne semble pas modifier la tolérance par rapport à un traitement à la demande.

Dans la plupart des recommandations thérapeutiques, la variabilité individuelle de la réponse à un AINS donné justifie, en l'absence de contre-indication, l'essai d'au moins 2 à 3 molécules à la dose maximale tolérée (pendant au moins 2 à 3 semaines par molécule) avant de conclure à une inefficacité des AINS [20-24].

Les toxicités gastro-intestinales, cardiaques et rénales qu'entraînerait la prise quotidienne d'AINS ne sont pas négligeables, notamment chez les sujets présentant des comorbidités [7, 25]. Au même titre que la polyarthrite rhumatoïde, la SpA peut en effet être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire [26]. Si les raisons de l'augmentation du risque restent controversées, sa diminution ne pourra passer que par le contrôle de l'activité de la maladie et la prise en charge stricte des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Les AINS peuvent également causer ou aggraver une néphropathie au cours de la SpA. Le dépistage systématique de la néphropathie (prise de la pression artérielle, bandelette urinaire, dosage de la créatinine et estimation du DFG) doit être réalisée de façon annuelle chez le patient suivi pour une SpA, afin d'approfondir les explorations néphrologiques et ajuster le traitement néphroprotecteur en cas de néphropathie avérée [5,27].

Le choix de l'AINS sera donc basé sur l'appréciation des risques cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux, en privilégiant, le naproxène si des facteurs de risque cardiovasculaire sont relevés chez le patient ou un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase en cas de problème digestif. Chez les patients à risque gastro-intestinal accru qui répondent bien à un AINS traditionnel, un gastroprotecteur ou un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut être utilisé [28].

En cas de prise continue des AINS, une surveillance systématique attentive et régulière de leur tolérance est préconisée ainsi qu'une recherche de la posologie minimale efficace pour contrôler les symptômes. Un suivi régulier et étroit par un gastro-entérologue et/ou un cardiologue et/ou un néphrologue est également souhaitable [25].

- Antalgiques

Pour la moitié des patients SpA, un traitement par AINS seul ne suffirait pas à contrôler leurs symptômes [29]. Les antalgiques peuvent alors être utilisés pour les douleurs résiduelles, ou en cas de contre-indication ou d'échec dû à une inefficacité ou une mauvaise tolérance du traitement. À notre connaissance, l'utilisation des antalgiques dans la SpA n'a fait l'objet d'aucun essai clinique randomisé dans la littérature.

- Corticothérapie

Les injections locales de corticoïdes aux sites symptomatiques (articulations SI, articulations périphériques et enthèses) peuvent être envisagées. Plusieurs essais contrôlés par placebo d'injections radioguidées dans les articulations SI ont montré des diminutions significatives de la douleur avec un minimum d'effets secondaires [30]. Ces injections peuvent être guidées par une imagerie complémentaire (échographie couplée au Doppler puissance, Tomodensitométrie, ou scopie).

Paradoxalement, la corticothérapie générale n'est, dans la majorité des cas, ni recommandée ni justifiée pour le traitement des manifestations axiales de la SpA en raison de ses nombreux et potentiellement sévères effets indésirables, et de l'absence de données suffisantes dans la littérature. Une étude randomisée contrôlée a toutefois montré l'efficacité de la prednisolone à fortes doses (50 mg/j versus 20 mg/j versus placebo) sur une durée brève (2 semaines) chez 39 patients SpA en réponse inadéquate aux AINS [31]. Par conséquent, la corticothérapie générale, si elle est jugée nécessaire, par exemple en cas de contrôle non satisfaisant de manifestations articulaires périphériques et en l'absence d'alternative thérapeutique efficace ou envisageable, est possible mais doit être limitée à de courtes périodes et aux posologies minimales efficaces.

- Médicaments de deuxième intention (traitements de fond conventionnels)

L'utilisation d'un traitement de fond est envisagée en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance au traitement de première intention (AINS). Les immuno-modulateurs (disease modifying anti-rheumatic drugs [DMARDs]) (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide) n'ont montré aucune efficacité pour traiter les formes axiales ou enthésitiques isolées. Une revue systématique de la littérature sur le méthotrexate [32] et deux études sur le léflunomide [33, 34] ont conclu qu'il n'y avait pas de preuve évidente de leur efficacité dans la SA. Les essais allemands ASCEND (Ankylosing Spondylitis Study Comparing ENbrel and Sulfasalazine Dosed Weekly) et ESTHER (Enbrel Sulfasalazine Early Axial Spondyloarthritis) ont montré que l'effet de la sulfasalazine était limité et surtout significativement inférieur à celui de l'étanercept dans cette indication [35, 36]. L'absence de groupe placebo dans ces études ne permettait pas de tirer des conclusions sur l'efficacité de la sulfasalazine dans la SpA axiale.

Les DMARDs (méthotrexate, sulfasalazine et léflunomide) auraient certains bénéfices pour traiter les formes périphériques et extra-articulaires (rhumatisme psoriasique, uvéites, psoriasis, maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), etc.) [9, 37, 38]. Toutefois, aucun de ces médicaments n'a permis de prévenir ou de diminuer significativement la progression structurale. L'utilisation de ces traitements de fond conventionnels pourrait être envisagée chez les malades présentant une atteinte articulaire périphérique insuffisamment contrôlée par les AINS et/ou les injections locales de corticoïdes. Le choix de la molécule sera adapté individuellement au profil du patient, avec par exemple, un choix préférentiel en faveur du leflunomide ou du méthotrexate en cas d'atteinte cutanée psoriasique associée ou de la salazopyrine en cas d'uvéites récidivantes [12].

Une thérapie combinée de DMARDs peut être envisagée, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic, une plus grande activité de la maladie, une maladie d'apparition récente, et une résistance à la monothérapie [39, 40].

Certains traitements de fond conventionnels (salazopyrine, méthotrexate) peuvent avoir également une efficacité sur des manifestations extra-articulaires (uvéïtes, atteinte intestinale).

- Biothérapies : (voir chapitres 12 et 13)

### c. Prise en charge chirurgicale

L'indication chirurgicale doit être posée au cas par cas en tenant compte de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle sous traitement, de l'atteinte structurale et des souhaits et attentes du patient. L'arthroplastie totale de hanche (ATH) peut être envisagée chez les patients avec douleur réfractaire, gêne fonctionnelle sévère et lésion articulaire structurale, indépendamment de l'âge. Plusieurs études observationnelles ont démontré l'efficacité de l'arthroplastie totale de hanche dans le cas de la SA, cela même quand elle est effectuée à un âge jeune. À notre connaissance, il n'existe pas d'études de l'ATH dans le cas de la SpA périphérique.

La chirurgie rachidienne, par exemple l'ostéotomie, a fait l'objet de plusieurs séries de cas qui ont montré des résultats intéressants en termes d'amélioration fonctionnelle. Il s'agit cependant d'une chirurgie difficile, avec des risques spécifiques (intubation, complications vasculaires et neurologiques) [41].

## ALGORITHME DU TRAITEMENT DES SPONDYLOARTHrites SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ MAROCAINE DE RHUMATOLOGIE 2017.

La SMR a élaboré des recommandations concernant la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondyloarthrites en 2017. Quelle soit à prédominance axiale ou périphérique, le patient devra être pris en charge de façon holistique, en commençant par l'éducation thérapeutique du patient sur sa maladie et ses traitements, une bonne hygiène de vie ainsi que la pratique d'exercices de rééducation. Ensuite selon le type d'atteinte articulaire, on pourra lui proposer des infiltrations de corticoïdes locaux sur les sites articulaires périphériques symptomatiques, et /ou les ankyloses le cas échéant. La prise d'AINS reste à ce jour le traitement de fond de première ligne. La SMR recommande une rotation en cas d'échec du traitement de 3 AINS pendant 2 semaines avant d'envisager les

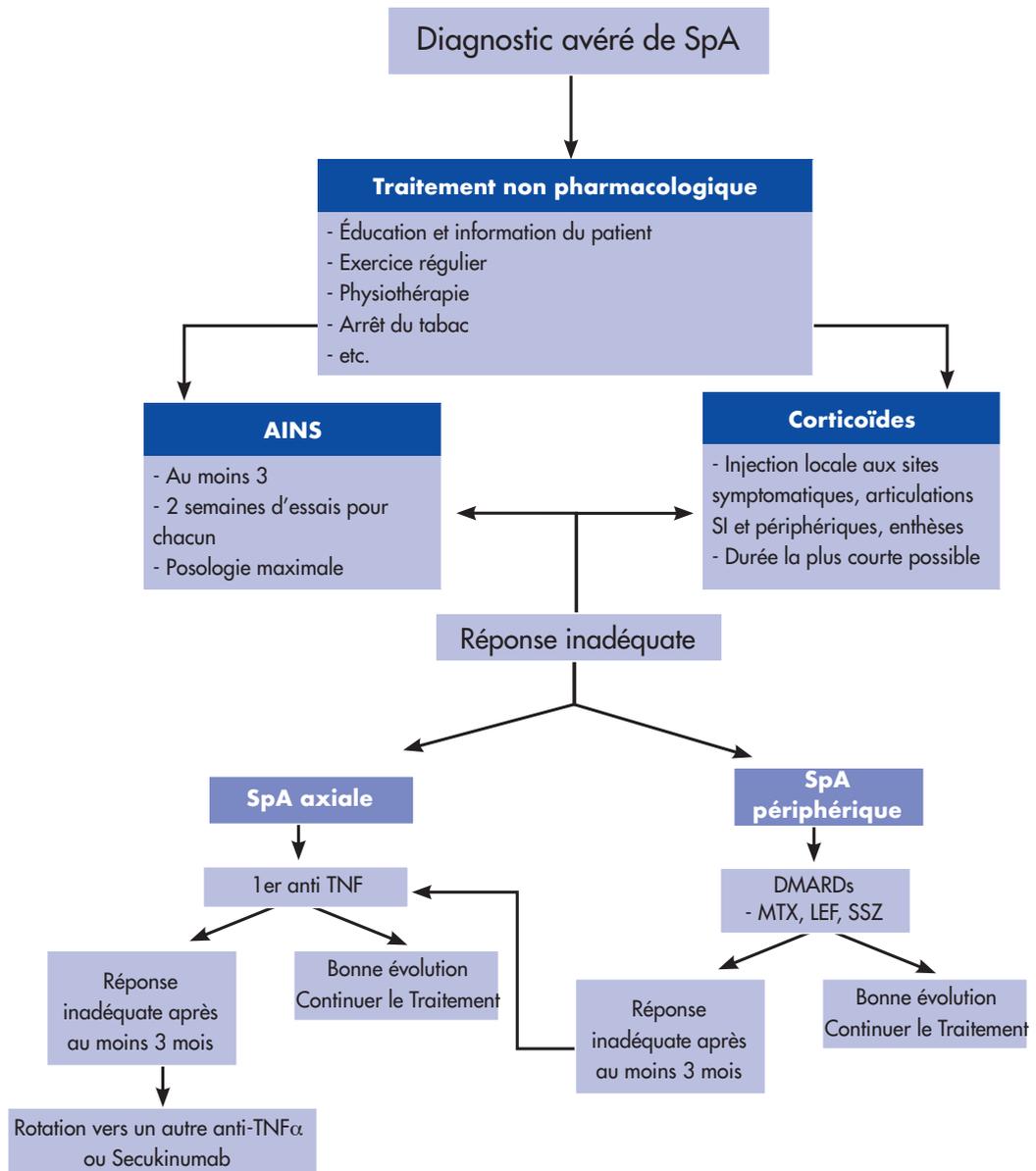


Figure 10.1: Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave.

autres traitements de fonds. En cas de Spaaxiale, la SMR recommande de débuter par un anti-TNF pendant au moins 3 mois. En cas de réponse inadéquate, on pourra prescrire un autre anti-TNF ou un anti-IL17. En cas de Spa périphérique, on envisagera un DMARDs pendant au moins 3 mois avant d'envisager l'anti-TNF (figure 10.1)

## CONCLUSION

L'objectif de la prise en charge thérapeutique de la SpA est de diminuer la douleur, la raideur, l'inflammation et du retentissement fonctionnel de la maladie. D'autre part, il vise à prévenir ou limiter les dommages structuraux en particulier dans les atteintes périphériques et les complications inhérentes à la maladie et/ou aux traitements.

La prise en charge thérapeutique de la SpA doit combiner des traitements non médicamenteux et des traitements médicamenteux de façon complémentaires. En parallèle, elle doit également inclure le contrôle des comorbidités ainsi que la prise en charge des manifestations extraarticulaires.

## RÉFÉRENCES

1. Sieper J, Hu X, Black CM, Grootsholten K, van den Broek RW, Kachroo S: Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun;46(6):746-753.
2. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J: The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2016, 75(5):791-794.
3. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, Sieper J, Baraliakos X, Bennett A, Braun J et al: Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Annals of the rheumatic diseases* 2016, 75(11):1958-1963.
4. El Maghraoui A, Dehhaoui M: Prevalence and characteristics of lung involvement on high resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Pulmonary medicine* 2012, 2012:965956.
5. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA: Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Current rheumatology reports* 2014, 16(8):434.
6. Momeni M, Taylor N, Tehrani M: Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatology* 2011, 2011:728471.
7. El Maghraoui A: Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic

- implications. *European journal of internal medicine* 2011, 22(6):554-560.
8. Monnet D, Moachon L, Dougados M, Brezin AP: Severe uveitis in an HLA-B27-positive patient with ankylosing spondylitis. *Nature clinical practice Rheumatology* 2006, 2(7):393-397.
  9. Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT: Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2012, 4(6):413-422.
  10. Salvadorini G, Bandinelli F, Delle Sedie A, Riente L, Candelieri A, Generini S, Possemato N, Bombardieri S, Matucci-Cerinic M: Ankylosing spondylitis: how diagnostic and therapeutic delay have changed over the last six decades. *Clinical and experimental rheumatology* 2012, 30(4):561-565.
  11. Ozgocmen S, Khan MA: Current concept of spondyloarthritis: special emphasis on early referral and diagnosis. *Current rheumatology reports* 2012, 14(5):409-414.
  12. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewe R, Luger T et al: Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases* 2014, 73(1):6-16.
  13. Kaya T, Goksel Karatepe A, Atici Ozturk P, Gunaydin R: Impact of peer-led group education on the quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *International journal of rheumatic diseases* 2016, 19(2):184-191.
  14. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewe RB, Buchbinder R, Falzon L, van der Heijde D: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(7):CD010952.
  15. van der Linden S: Issues in the treatment of ankylosing spondylitis with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Wiener medizinische Wochenschrift* 2008, 158(7-8):195-199.
  16. Benhamou M, Gossec L, Dougados M: Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology* 2010, 49(3):536-541.
  17. Haroon N, Kim TH, Inman RD: NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis Bagging big game with small arms? *Annals of the rheumatic diseases* 2012, 71(10):1593-1595.
  18. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D: Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012, 71(10):1623-1629.
  19. Guellec D, Nocturne G, Tatar Z, Pham T, Sellam J, Cantagrel A, Saraux A: Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be used continuously in ankylosing spondylitis? *Joint, bone nspine : revue du rhumatisme* 2014, 81(4):308-312.
  20. Meara AS, Simon LS: Advice from professional societies: appropriate use of NSAIDs. *Pain medicine* 2013, 14 Suppl

- 1:S3-10.
21. Bahiri R, Ichchou L, Bezza A, Khalil A, Sedrati B, Larhrissi S, El Maghraoui A and Hmamouchi I. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave. *Rev Mar Rhum* 2017;39: 3-18. DOI: 10.24398/RMR.A.240.2017
  22. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF et al: American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology* 2016, 68(2):282-298.
  23. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P 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.
  24. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, Goupille P, Guillemin F, Hudry C, Miceli-Richard C et al: Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2014, 81(1):6-14.
  25. Rosenbaum J, Chandran V: Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. *The American journal of the medical sciences* 2012, 343(5):364-366.
  26. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F et al: EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2017, 76(1):17-28.
  27. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, Song R, Moon JY, Lee SH, Lim SJ, Lee YA, Hong SJ, Yang HI: Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- $\alpha$  blocker. *Rheumatology international* 2013, 33(7):1689-1692.
  28. Lanas A, Boers M, Nuevo J: Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Annals of the rheumatic diseases* 2015, 74(4):675-681.
  29. Smith ME, Maksymowych WP, Deodhar A: Treatment recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *The American journal of the medical sciences* 2013, 345(6):426-430.
  30. Goh L, Samanta A: A systematic MEDLINE analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis. *Rheumatology international* 2009, 29(10):1123-1135.
  31. Bandinelli F, Scazzariello F, Pimenta da Fonseca E, Barreto Santiago M, Marcassa C, Nacci F, Matucci Cerinic M: Low-dose modified-release prednisone in axial spondyloarthritis: 3-month efficacy and tolerability. *Drug design, development and therapy* 2016, 10:3717-3724.
  32. Ksiezopolska-Orlowska K, Pacholec A, Bugajska J, Sadura-Sieklicka T, Kowalik

- K, Pawlowska- Cyprysiak K, Lastowiecka-Moras E: The Effect of Comprehensive Musculoskeletal Rehabilitation on Clinical Status of Ankylosing Spondylitis Patients. *Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja* 2016, 18(1):41-52.
33. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE: Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005, 64(12):1761-1764.
34. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J: Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005, 64(1):124-126.
35. van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, Koenig AS: Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology* 2012, 51(10):1894-1905.
36. Song IH, Weiss A, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, Lange E, Freundlich B, Rudwaleit M et al: Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2013, 72(6):823-825.
37. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J: Methotrexate for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013(2):CD004524.
38. Schoels MM, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewe R, Luger T, Mease P et al: Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat to- target recommendation in spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2014, 73(1):238-242.
39. Soriano ER, Clegg DO, Lisse JR: Critical appraisal of the guidelines for the management of ankylosing spondylitis: disease-modifying antirheumatic drugs. *The American journal of the medical sciences* 2012, 343(5):357-359.
40. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, Landewe RB: Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(10):CD008886.
41. Lazennec JY, d'Astorg H, Rousseau MA: Cervical spine surgery in ankylosing spondylitis: Review and current concept. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015 Jun;101(4):507-13.



## Chapitre XII

# LES ANTI-TNFS DANS LES SPONDYLOARTHRISES

### **Samira Rostom**

Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.

## INTRODUCTION

L'indication des anti-TNF et leur gestion ainsi que l'évaluation de leur efficacité et tolérance sont régies par les recommandations internationales du groupe ASAS [61-63]. L'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  doit être proposée aux patients dont la maladie est active et résistante aux traitements conventionnels. Une SpA active est définie par la présence d'au moins deux des éléments suivants : un indice d'activité BASDAI  $\geq$  4/10 ou ASDAS  $\geq$  2,1, une CRP élevée, ou la présence de lésions inflammatoires dans l'articulation SI et / ou au rachis à l'IRM. La société marocaine de rhumatologie (SMR) a établi des recommandations de proposition de traitement anti-TNF en fonction de la présentation clinique (phénotypique) du patient, en cas d'échec ou de réponse insuffisante au traitement classique. L'instauration d'un traitement par anti-TNF peut être envisagée par le rhumatologue expert dans d'autres situations particulières, exemple : coxite réfractaire, uvéite réfractaire et/ou récidivante, inflammation biologique importante et persistante (voir chapitre recommandations de la SMR).

## EFFICACITÉ

### a. Indications

Au cours de la dernière décennie, la prise en charge des patients atteints de spondyloarthrite, a été bouleversée par l'avènement des anti-TNF alpha. Plusieurs anti-TNF $\alpha$  répartis en deux catégories, les anticorps monoclonaux (l'adalimumab, l'infliximab, le certolizumab,

et le golimumab), et les récepteurs solubles du  $\text{TNF}\alpha$  (l'étanercept), sont actuellement indiqués pour le traitement des spondyloarthrites.

### b. Evaluation de la réponse thérapeutique aux anti-TNF

La réponse thérapeutique aux traitements par anti- $\text{TNF}\alpha$  sera évaluée après au moins 3 mois à l'aide de critères mesurables d'activité tels qu'une diminution de deux unités du BASDAI (échelle 0-10) ou une réduction relative de cet indice de 50% [1,2]. La réponse ASDAS est définie par une diminution de 1,1 point pour une réponse clinique importante et d'au moins 2 points pour une amélioration majeure. La réponse au traitement peut également être évaluée selon les critères ASAS (voir chapitre évaluation). Ces critères peuvent également inclure la réduction de consommation d'AINS évaluée par le score ASAS AINS. Dans la SpA périphérique, une réponse clinique est définie par la réduction du nombre d'articulations gonflées et douloureuses de 30%, ainsi que la réponse EULAR évaluée par le DAS28.

### c. Efficacité clinique

L'efficacité des 5 anti-TNF dans les spondyloarthrites a été documentée dans une revue systématique de la littérature avec méta analyse des essais randomisés en 2014. Sur 2400 patients analysés, une amélioration significative de l'activité de la maladie et de la fonction [3] a été objectivée. Les patients traités par ces agents, comparativement au placebo, avaient une amélioration d'au moins 40 % des composants de l'ASAS par rapport à Baseline (OR 4.73, 95% CI 3.75-5.98).

Une autre méta-analyse plus ancienne publiée en 2007 incluant étanercept, adalimumab et infliximab avaient montré une efficacité similaire chez les patients avec spondylarthrite ankylosante [4]. Il n'existe pas de comparaisons directes entre ces agents anti-TNF alpha, cependant une comparaison indirecte a été faite et n'avaient pas objectivé de différence significative entre ces agents. A 12 semaines de traitement, les patients traités avec anti-TNF alpha, avaient 3,6 fois atteint l'SASAS50, comparés aux patients traités avec placebo. Approximativement 80 % des patients avec SPA avaient répondu à un de ces agents anti-TNF alpha, et la moitié avaient atteint 50 % d'amélioration de l'index ASAS [5].

La réponse Clinique est typiquement rapide. Quatre vingt pourcent des patients obtiennent une réponse BASDAI50 dès les 6 premières semaines de traitement. L'efficacité thérapeutique est maintenue entre 2 et 5 ans selon des études observationnelles [6-8]. Une méta analyse récente a montré que ces molécules sont aussi efficaces dans les formes de SpA axiales non radiographiques que dans la SPA [8]. Ces traitements ont également montré une efficacité significative dans les atteintes périphériques,

sur les atteintes extra-articulaires (psoriasis, uvéites...). L'utilisation des anti-TNF peut également réduire la fréquence des récurrences des uvéites [9-10]. Ils auraient également des effets bénéfiques sur les symptômes généraux comme la fatigue et la qualité de vie des patients [10] ainsi que des marqueurs de l'inflammation [11]. Leur efficacité pour traiter les enthésites semble, quant à elle, plus limitée.

Le choix du produit se fait en fonction de l'avis du patient, de ses comorbidités, de l'observance qu'il doit avoir vis-à-vis du traitement, mais surtout du rapport coût/efficacité [12]. Ainsi, en cas de MICI associée, l'infliximab et l'adalimumab sont plus adaptés [13]. Le choix est également guidé par les données de tolérances recueillies pour ces agents [14].

Les anti-TNF $\alpha$  ont révolutionné la prise en charge des formes sévères et réfractaires de SpA. Cependant, la réponse clinique à ces traitements est variable selon les individus, certains obtiennent une rémission durable tandis que d'autres sont non-répondeurs ou présentent une perte d'efficacité secondaire [15-16]. Ces échecs sont soit dus à l'immunogénicité (pour les anticorps monoclonaux), à une trop faible exposition (concentration sérique) ou, chez certains patients, au fait que le TNF $\alpha$  ne soit pas impliqué dans la physiopathologie de la maladie. Ainsi par exemple, l'adalimumab est efficace en monothérapie dans la SA. Cependant, près d'un tiers des malades n'obtiennent pas de réponse, et il a été rapporté que 31% des patients traités développaient des anticorps anti-adalimumab après 6 mois de traitement [17]. Cette immunisation est responsable d'une augmentation de l'élimination de l'anticorps thérapeutique d'où une moindre réponse au traitement.

L'efficacité durable d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  ne peut être obtenue que si celui-ci est pris continuellement [18]. Même après trois ans de traitement continu, l'arrêt de l'anti-TNF conduit à une rechute de la maladie chez la majorité des patients. Cet arrêt a été proposé chez des patients atteints de SA bien contrôlés par l'infliximab avec un suivi toutes les 6 semaines. La rechute, estimée par le BASDAI et l'opinion du rhumatologue, a été observée dans près de 9 cas sur 10 à la semaine 24. À la reprise du traitement, tous les patients ont à nouveau répondu et ont retrouvé l'état précédant l'arrêt du traitement [19]. La réponse clinique serait maintenue pendant au moins deux ans pour l'étanercept et trois ans pour l'infliximab [20].

En cas de rémission ou de faible activité maintenue au moins 3 à 6 mois sous anti-TNF $\alpha$ , la posologie du traitement pourrait être réduite ou espacée tout en maintenant l'effet clinique chez un bon nombre de patients. Différents travaux ont montré la possibilité d'espacement des injections, ou de réduction de la posologie, chez les patients en rémission stable et prolongée [15]. Paccou et al. [21] ont ainsi étudié de façon rétrospective la probabilité de maintenance d'un anti-TNF $\alpha$  après diminution de la posologie au cours de la SpA.

Chez 65 % des patients en rémission (BASDAI < 20/100, CRP normale), la probabilité de maintenance était de 79% à 12 mois, 70,5% à 24 mois et 58,8% à 36 mois. Ces résultats suggèrent que la posologie standard est parfois supérieure à la posologie nécessaire.

#### d. Efficacité structurale

L'étude d'un effet structural des anti-TNF dans la spondyloarthrite nécessite un suivi durant plusieurs années. Dans une cohorte prospective de 334 patients traités avec un traitement classique, chez qui un anti-TNF a été administré chez 201 patients, le groupe traité avec un anti-TNF avait une réduction de 50% de la progression structurale (odds ratio 0.52, 95% CI 0.30-0.88) [22]. Le bénéfice paraît plus important chez les patients ayant reçu l'anti-TNF plus précocement et chez qui le suivi était sur une durée d'au moins 4 ans [23, 24]. La réduction du délai de recours à la chirurgie prothétique dans le groupe anti-TNF par rapport au groupe AINS seul est une autre preuve indirecte de l'efficacité structurale au long cours des anti-TNF [25]. Parmi les facteurs prédictifs de bonne réponse aux anti-TNF : une durée d'évolution courte, une CRP élevée, et l'âge jeune [26-27].

#### e. Switch vers un second anti-TNF

Plusieurs études ont évalué l'efficacité d'un Switch d'un anti-TNF vers un autre du fait d'une résistance ou une intolérance. En général, le switch vers un autre anti-TNF est plus bénéfique chez les patients avec échappement thérapeutique au premier anti-TNF [28-29].

En cas d'inefficacité primaire ou secondaire à un agent anti-TNF $\alpha$ , la stratégie d'augmentation de la posologie pourrait être une option avant de faire une rotation vers un second anti-TNF $\alpha$  (switch). Les données disponibles sont toutefois contradictoires. A contrario, plusieurs autres études ont montré l'absence d'intérêt des fortes doses d'anti-TNF, pour l'étanercept ; notamment les études PRESTA dans le rhumatisme psoriasique [30] et LOADET dans la spondylarthrite ankylosante [31] n'ont pas mis en évidence de supériorité d'efficacité de la posologie double versus la posologie habituelle à l'instauration du traitement. Dans une telle situation, le monitoring par dosage du taux sérique du biomédicament, et éventuellement la recherche d'anticorps anti-biomédicament pourraient permettre une analyse plus précise et une adaptation de la posologie [32].

En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second agent anti-TNF $\alpha$  ou un agent biologique non anti-TNF (tel que le sécukinumab (anti IL17); l'ustékinumab (anti IL 12/23) peut être envisagée. La proposition de rotation s'appuie sur des données observationnelles issues de cohortes et registres pour

les SpA axiales, et pour le rhumatisme psoriasique. Dans une étude observationnelle, une réponse clinique a été observée chez 12/16 patients ayant changé de l'infliximab pour l'etanercept et chez 4/7 patients ayant changé de l'etanercept pour l'adalimumab [33]. De même, l'efficacité d'un second anti-TNF $\alpha$  a été évaluée chez 99 patients, de l'etanercept vers l'adalimumab (n=31), de l'infliximab vers l'etanercept (n=25) et de l'etanercept vers l'infliximab (n=22). L'amélioration selon l'opinion du rhumatologue était constatée chez 60/75 (80,0 %) pour les SpA à prédominance axiale et 20/24 (83,3 %) pour les formes périphériques quelle que soit la séquence thérapeutique [34].

#### f. Utilisation concomitante d'un DMARDS classique

L'association à un DMARDS classique n'est pas recommandée, puisque il n'apporte aucun bénéfice supplémentaire mais avec un risque accru d'effet secondaire [35-36]. L'intérêt d'un csDMARD dans l'amélioration de l'efficacité du traitement anti-TNF en réduisant l'immunogénicité est toujours en cours d'évaluation.

Immunogénicité : Il existe une différence en termes d'immunogénicité entre les anticorps monoclonaux et les récepteurs solubles. Les anticorps monoclonaux étant plus susceptibles de déclencher une immunogénicité que les récepteurs solubles. La présence d'anticorps anti-biomédicament (Anti-drug antibodies [ADA]) est associée à un moindre maintien thérapeutique [37].

#### g. Bio similaires

Les bio similaires des anti-TNF ont les mêmes indications que le princeps en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante). Ils ont le même dosage, la même forme pharmaceutique, la même voie d'administration et la même composition en excipients que les anti-TNF [38]. La bioéquivalence de ces bio similaires aux anti-TNF a été démontrée dans des études pharmacocinétiques réalisées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante [39] et son équivalence clinique a été évaluée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [38, 40]. Actuellement, seul le bio-similaire de l'infliximab (Remsima) est disponible au Maroc avec les mêmes indications et le même profil d'efficacité et de tolérance que le princeps avec un prix moindre.

#### h. Bilan pré anti-TNF alpha

Outre les examens qui permettront de s'assurer de la pertinence de l'indication du traitement par un anti-TNF, certaines mesures doivent être systématiques avant de débiter le traitement. En pratique, une checklist avant de débiter un traitement anti-TNF au cours

d'une spondyloarthrite est disponible sur le site du CRI -<http://www.cri-net.com/fiches-pratiques>. Cette check-list a pour objectif d'aider le clinicien à rechercher systématiquement les principales contre-indications et les précautions d'emploi aux traitements anti-TNF $\alpha$ .

## TOLÉRANCE

Bien que les anti-TNF alpha semblent être des traitements rapidement efficaces et globalement bien tolérés, néanmoins, des effets secondaires rares mais potentiellement graves comme le risque de réactivation d'une tuberculose latente ou l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie démyélinisante doivent être considérés lors de l'utilisation de ces agents.

### a. Risque infectieux

Une méta analyse récente des essais randomisés avec revue systématique de la littérature avait pour objectif de déterminer l'effet des 5 anti-TNF sur le risque de survenue d'infections (infections sévères, la tuberculose, les infections opportunistes, et toutes les infections) au cours de la PR, la PSA et le RP [41]. L'analyse a porté sur 71 essais randomisés contrôlés avec 22 760 participants et 7 études ouvertes. Cette étude avaient conclue à une augmentation significative du risque d'infections en général de 20%, des infections sévères de 40% et de la tuberculose de 250%. Les données sur le risque d'infections opportunistes étaient discordantes. Il n'existait pas, par ailleurs, de différence significative en matière de risque de tuberculose entre les différents types d'anti-TNF. Une autre méta-analyse très récente [42] sur 24 RCT a analysé le risque infectieux dans les spondyloarthrites et la SPA. Cette étude n'a pas montré d'augmentation du risque d'infections sévères, d'infections opportunistes ou de la tuberculose dans cette pathologie. Compte tenu de la courte exposition des patients sous anti-TNF dans ces études, il est difficile de conclure sur le risque infectieux au long cours en l'absence de données des registres.

### b. Risque néoplasique

Les données des études cliniques concernant le risque néoplasique dans les spondyloarthrites sont limitées et ont jusqu'à présent été entravé par leur faible puissance ou par le suivi à court et moyen terme. Récemment, une étude combinant les données du suivi au long cours de deux registres : le registre Suisse (Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS)) et le registre danois (DANBIO) a été publiée [43]. Les données du registre sont issues d'un suivi de 10 ans et en comparant les patients sous anti-TNF [N=8703 (ARTIS=5448, DANBIO=3255)] versus des patients avec une spondyloarthrite naïve d'anti-TNF (n=28,164) ainsi qu'une

cohorte de sujets sains ajustées pour l'âge et le sexe (n=131 687). Cette étude souligne qu'il n'existe pas d'association entre l'exposition au long cours des anti-TNF et le risque de cancer quelque soit le type.

### c. Réactions paradoxales

Une réaction paradoxale est définie comme étant l'apparition sous anti-TNF $\alpha$  d'une pathologie normalement traitée ou améliorée par les anti-TNF $\alpha$ .

Manifestations cutanées : Une revue de 200 cas a été publiée par Collamer et al [44]. Parmi ceux-ci, 43% des patients étaient traités pour une PR, 26% pour spondylarthrite et 20% pour une maladie de Crohn. Les trois anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab) sont impliqués. Les lésions disparaissaient spontanément dans 26% des cas et persistant malgré l'arrêt des traitements dans 5% des cas, 66% pouvaient poursuivre le traitement. Parmi les patients pour lesquels un changement de traitement vers un autre anti-TNF alpha est réalisé, 52% n'ont pas eu de récurrence des lésions [45].

Manifestations digestives : L'apparition ou la récurrence d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) sous anti-TNF alpha a été décrite uniquement dans les spondylarthropathies et les arthrites juvéniles idiopathiques. Celle-ci est de 0,8 nouveau cas pour 100 patients années traités dans la SA [46], et de 1,9 nouveaux cas pour 100 patients années dans les arthrites juvéniles idiopathiques [47].

### d. Auto AC et auto-immunité

Les agents bloquants du TNF-alpha sont largement utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques et leur administration est parfois associée à la génération d'auto-anticorps. Alors que la génération d'anticorps antinucléaires et, plus rarement, celle d'anticorps anti-ADN sont fréquentes, le développement de maladies auto-immunes au cours de traitements par anti-TNF est rare et nécessite d'être rapidement identifié pour une prise en charge adaptée. Une évaluation clinique et immunologique minutieuse devrait être réalisée avant le début du traitement afin de caractériser les signes précurseurs de ces troubles auto immuns et neurologiques [48]. Selon Ramos-Casals et al. [49], les anti-TNF devraient être évités en cas de maladie interstitielle pulmonaire préexistante. Une surveillance étroite et continue des patients traités par anti-TNF devrait être obligatoire. Ces traitements devraient être suspendus en cas d'apparition de symptômes neurologiques nouveaux, de signes évocateurs de LES, de syndrome de type lupique ou de vascularite ou en cas d'implication des viscères. Il peut alors être nécessaire de proposer des thérapies par

corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou immunoglobulines par voie intraveineuse. Seules les manifestations très mineures liées aux anti-TNF et après évaluation du rapport bénéfice/risque et sous suivi devraient permettre d'envisager la poursuite du traitement.

### e. Démyélinisation

L'usage des anti-TNF $\alpha$  est formellement contre-indiqué en cas de sclérose en plaques (SEP) avérée et évolutive. Il est nécessaire de rechercher à l'interrogatoire l'existence de symptômes neurologiques (anciens ou récents) pouvant faire évoquer une sclérose en plaques (SEP) «latente» et ne pas hésiter à demander un avis auprès d'un neurologue. En cas d'antécédent familial de sclérose en plaques, il est recommandé d'informer le patient et d'être attentif à l'apparition de signes neurologiques [48]. En revanche, il n'est pas recommandé de faire un IRM du système nerveux central en l'absence de signe clinique. En effet, la mise en évidence de microlésions banales de la substance blanche, d'interprétation délicate, compliquera l'interprétation et la décision thérapeutique [48].

## CONCLUSION

La prise en charge de la spondyloarthrite est difficile et a évolué avec les nouveaux concepts et grâce à l'avènement des nouveaux traitements, en l'occurrence les anti-TNF alpha. Ces médicaments ont montré une efficacité symptomatique mais aussi structurale en particulier dans les formes récentes. L'indication, la gestion et le suivi de l'efficacité et de la tolérance de ces agents devraient être objectifs, personnalisés et réguliers pour garantir un rapport bénéfice-risque favorable pour le patient.

## RÉFÉRENCES

1. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, Kissling R, Stekhoven D, Rufibach K, Tamborrini G et al: Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis and rheumatism* 2013, 65(12):3096-3106.
2. Bisson-Vaivre A, Alcaix D, Zarnitsky C, Pueyo L, Daragon A, Lanfant-Weybel K, Dacher JN, Vittecoq O, Le Loet X, Goeb V: Efficacy of anti-TNF in patients with spondyloarthritis in absence of any imaging sign. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 2013, 80(3):280-286.
3. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1241.
4. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al.

- Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11:1.
5. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1876.
  6. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005; 53:856.
  7. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:922.
  8. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:340.
  9. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2447.
  10. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2014; 41:1843.
  11. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006; 55:812.
  12. Migliore A, Broccoli S, Bizzi E, Lagana B: Indirect comparison of the effects of anti-TNF Biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. *Journal of medical economics* 2012, 15(3):473-480.
  13. Wu D, Guo YY, Xu NN, Zhao S, Hou LX, Jiao T, Zhang N: Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a metaanalysis. *BMC musculoskeletal disorders* 2015, 16:19.
  14. Varela H, Villamanan E, Plasencia C, Romero JA, Ruano M, Balsa A, Herrero A: Safety of antitumor necrosis factor treatments in chronic rheumatic diseases: therapy discontinuations related to side effects. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2016, 41(3):306-309.
  15. Lubrano E, Massimo Perrotta F, Manara M, D'Angelo S, Addimanda O, Ramonda R, Punzi L, Olivieri I, Salvarani C, Marchesoni A: Predictors of Loss of Remission and Disease Flares in Patients with Axial Spondyloarthritis Receiving Antitumor Necrosis Factor Treatment: A Retrospective Study. *The Journal of rheumatology* 2016, 43(8):1541-1546.
  16. Wendling D: An overview of

- investigational new drugs for treating ankylosing spondylitis. Expert opinion on investigational drugs 2016, 25(1):95-104.
17. Mounach A, El Maghraoui A: Efficacy and safety of adalimumab in ankylosing spondylitis. Open access rheumatology : research and reviews 2014, 6:83-90.
  18. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandu M, Tugwell P, Wells GA: TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. The Cochrane database of systematic reviews 2015(4):CD005468.
  19. Wendling D, Prati C, Goupille P, Mulleman D: Optimizing TNFalpha antagonist therapy in patients with spondyloarthritis: why and how? Joint, bone, spine : revue du rhumatisme 2011, 78(3):225-227.
  20. Braun J, Sieper J: Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. Clinical and experimental rheumatology 2013, 31(4 Suppl 78):S33-36.
  21. Paccou J, Bacle-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM: Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. The Journal of rheumatology 2012, 39(7):1418-1423.
  22. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2013; 65:2645.
  23. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2014; 73:710.
  24. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Arthritis Rheum 2008; 58:1981.
  25. Nystad TW, Furnes O, Havelin LI, et al. Hip replacement surgery in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2014
  26. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004; 63:665.
  27. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2009; 36:801.
  28. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Res Ther 2010; 12:R117.
  29. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. Rheumatology (Oxford) 2010; 49:1107.

30. Kirkham B, de Vlam K, Li W, Boggs R, Mallbris L, Nab HW, Tarallo M: Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. *Clinical and experimental rheumatology* 2015, 33(1):11-19.
31. Navarro-Sarabia F, Fernandez-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, Loza E, Linares L, Zarco P, Juanola X et al: High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology* 2011, 50(10):1828-1837.
32. Vaz JL, Fernandes V, Nogueira F, Arnobio A, Levy RA: Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter study. *Clinical rheumatology* 2016, 35(2):325-332.
33. Spadaro A, Punzi L, Marchesoni A, et al. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:1107.
34. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, et al. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31:S43.
35. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1568.
36. Li EK, Griffith JF, Lee VW, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1358.
37. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ: Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2013, 173(15):1416-1428.
38. Olech E: Biosimilars: Rationale and current regulatory landscape. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2016, 45(5 Suppl):S1-10.
39. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Urena S, Mikazane H, Lee YA, Smiyan S, Lim MJ et al: Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Annals of the rheumatic diseases* 2016.
40. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Infantino M, Grossi V, Manfredi M, Parisi S, Fusaro E, Batticciotto A et al: Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunologic research* 2016.
41. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Dec;15(sup1):11-34.

42. Xu Z1, Xu P2, Fan W et al. Risk of infection in patients with spondyloarthritis and ankylosing spondylitis receiving anti tumor necrosis factor therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*. 2017 Oct;14(4):3491-3500.
43. K Hellgren, L Dreyer, E V Arkema, B Glintborg. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis* 2017.
44. Collamer AN, Battafarano DF, et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008;59:996-1001.
45. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20:100-8.
46. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with antitumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.
47. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Focus on adverse events of tumour necrosis factor alpha blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1145-52.
48. [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF\\_Dec2010/12\\_Pathologie-auto-immune et démyélinisation.](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Dec2010/12_Pathologie-auto-immune_et_demyelinisation)
49. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.

## Chapitre XIII

# LES AUTRES BIOLOGIQUES DANS LES SPONDYLOARTHrites

### Latifa Tahiri

Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.

## INTRODUCTION

Le groupe des spondyloarthrites (SpA) regroupe un certain nombre de pathologies avec différentes présentations phénotypiques.

La prise en charge thérapeutique est actuellement bien codifiée et répond au traitement ciblé (Treat to target, T2T) [1] à la lumière des recommandations internationales actualisées [2-4] incluant les nouvelles molécules utilisant de nouveaux mode d'action : Ac Anti IL17A, Ac Anti IL12/23, et inhibiteur de la phosphodiesterase 4 iPDE4 etc...

## SPONDYLOARTHRITE AXIALE (SA)

La spondylarthrite axiale correspond à un phénotype clinique : SpA axiale radiographique et SpA axiale non radiographique.

Conformément aux recommandations internationales (eular 2016, SFR 2017) [2,3] un biomédicament est indiqué après échec des AINS après au moins deux molécules de classe différente prises durant au moins 15 jours chacune, ou nécessité de posologies maximales prolongées avec risque d'effets secondaires.

Des marqueurs d'activité élevés de manière durable (BASDAI  $\geq$  4, ASDAS  $\geq$  2.1) sont nécessaire. Des marqueurs d'inflammation élevés : CRP augmentée sans autre cause.

Un score ASDAS <1.3 définit une forme inactive de la maladie, proche de la définition d'une rémission en pratique.

Le choix d'un bio médicament sera fait en prenant en considération les indications et

contre indications des différents biomédicaments, les manifestations articulaires et extra-articulaires de la maladie, ainsi que les comorbidités du patient.

Dans les formes axiales, les agents anti TNF représentent la classe de référence des bDMARDs,

Les différents anti TNF ont clairement démontré leur efficacité comparativement au placebo, dans les formes radiographiques et non radiographiques.

En cas de perte de réponse, d'inefficacité primaire ou d'intolérance à un premier anti-TNF, la rotation vers un second agent anti-TNF $\alpha$  ou un agent biologique non anti- TNF (tel que le sécukinumab (anti IL17) ou l'ustékinumab (anti IL 12/23) peut être envisagée [5]

#### a. Secukinumab

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa entièrement humain contre l'IL-17 [6]. Le sécukinumab : Avec une dose de charge: 150 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 suivi de 150 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée. Sans dose de charge: 150 mg toutes les 4 semaines a été approuvé aux États-Unis et en Europe pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et pourrait être une alternative pour les non répondeurs aux inhibiteurs du TNF [7, 8].

Le ciblage de l'IL-17A (secukinumab) a fait preuve d'efficacité comparativement au placebo dans la spondylarthrite ankylosante (SpA axiale radiographique), naïve de biomédicament ou en échec de traitement anti-TNF, dans le cadre des études MEASURE 1 et 2 [9-12].

En l'attente des résultats d'études face face avec un anti TNF, le recul, l'expérience et les recommandations de la commission de transparence font envisager le plus souvent un médicament anti TNF en première ligne de biomédicament [3].

Le secukinumab n'a pas montré d'efficacité sur les manifestations inflammatoires digestives, et n'est actuellement indiqué que dans les formes radiographiques.

L'efficacité est clinique, biologique, sur les paramètres fonctionnels et de qualité de vie ; l'efficacité structurale sur les éléments d'ostéoformation (progression du score mSASSS) n'est pas formellement démontrée actuellement [3].

Il n'y a à ce jour pas de démonstration d'un intérêt clinique à associer systématiquement un csDMARD au biomédicament prescrit dans les formes axiales. L'évaluation se fait à au moins 3 mois à l'aide d'outils validés. En l'absence d'amélioration significative à 3 mois, un changement de traitement est à envisager. Si l'objectif à 6 mois (rémission, faible niveau d'activité) n'est pas atteint, un changement de traitement est nécessaire.

Un dépistage de la tuberculose latente avant l'utilisation du secukinumab doit être systématique et une chimioprophylaxie doit être instaurée, si le dépistage est positif, bien qu'il n'existe aucune donnée, contrairement au traitement par anti-TNF, de réactivation de la tuberculose sous traitement par secukinumab.

## b. Autres traitements

Probablement bénéfiques

Plusieurs agents ont démontré des avantages potentiels pour la SA mais nécessitent une étude plus approfondie [13]. Ceux-ci inclus :

- Ustekinumab

L'ustekinumab est un autre agent biologique, en plus du sécukinumab, qui a été testé dans la Spondyloarthrite axiale (SA) (L'ustekinumab est un anticorps dirigé contre la sous-unité protéique p40 partagée par IL-12 et IL-23). Dans une étude ouverte de 24 semaines, le médicament a été administré à 20 patients atteints de SA active, avec une amélioration substantielle des mesures de l'activité de la maladie à 24 semaines; une réponse ASAS40 a été obtenue chez 65% des patients et une amélioration de plus de 50% du BASDAI a été rapportée chez 55% des patients [14]. Des essais randomisés sont nécessaires.

- Apremilast

Apremilast, un inhibiteur oral de la phosphodiesterase 4 (PDE4) ayant des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, a montré des avantages dans un essai randomisé impliquant 38 patients avec SA symptomatique et active à l'IRM [15]. Il y avait des tendances suggérant une plus grande amélioration avec apremilast, comparé au placebo, dans plusieurs mesures cliniques à 12 semaines, mais ces différences n'ont pas atteint la signification statistique. Les mesures améliorées sont revenues à leurs valeurs de référence quatre semaines après l'arrêt des médicaments de l'essai.

- Rituximab

Le rituximab, un anticorps monoclonal responsable d'une déplétion en lymphocytes B, a fait l'objet d'une étude préliminaire chez 20 patients atteints de SA active, basée sur les constatations d'une infiltration de cellules B denses dans l'os souschondral des articulations sacro-iliaques enflammées [16]. Une efficacité significative à la semaine 24 après l'administration intraveineuse initiale de rituximab a été observée chez des patients naïfs d'un traitement par anti-TNF, mais pas chez ceux n'ayant pas répondu à un anti-TNF (réponse ASAS20 50 versus 30%, réponse BASDAI50 50 versus 0 pour cent). D'autres

études, y compris des essais randomisés, seront nécessaires pour déterminer si le rituximab joue un rôle dans le traitement de la SA.

### c. Probablement non bénéfique

Plusieurs agents qui se sont révélés efficaces chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'autres formes d'arthrite inflammatoire n'ont pas été trouvés efficaces chez les patients atteints de SA. Ceux-ci inclus:

- Abatacept : L'abatacept, un agent biologique qui bloque la costimulation des lymphocytes T, n'a pas été trouvé utile dans la SA dans une étude ouverte de 24 semaines sur 30 patients [17].
- Le tocilizumab : (Inhibition de l'IL-6) -, un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'IL-6, n'a présenté aucun bénéfice comparé au placebo dans un essai randomisé de 12 semaines impliquant 102 patients atteints de SA, malgré une diminution de la CRP chez les patients recevant tocilizumab [18]. De même, un essai randomisé impliquant 301 patients comparant le sarilumab, un anticorps monoclonal anti-IL-6 humain alpha, à un placebo a également montré un manque de bénéfice clinique malgré la réduction des taux de CRP par des doses plus élevées [19].

## SPONDYLOARTHRITE PÉRIPHÉRIQUE

Pour les formes périphériques articulaires et enthésitiques, les biomédicaments (anti- TNF, anti-IL23, anti-IL17), en général anti-TNF, doivent être envisagés chez les patients ayant une maladie active malgré le traitement conventionnel. (Dans certains cas particuliers l'inhibiteur de la phosphodiesterase 4 peut être proposé) [3].

Plusieurs études montraient l'efficacité d'anti TNF dans les formes périphériques de SpA [20,21]. Si échec ou échappement thérapeutique aux Anti TNF, un autre biologique est à envisager. On abordera dans le chapitre des spondyloarthrites périphériques surtout le rhumatisme psoriasique. Les deux biomédicaments ayant l'AMM dans le rhumatisme psoriasique sont : L'ustekinumab (anti p40 IL12/23) [22-24], et le secukinumab [25-28].

### a. Inhibiteurs de IL17 (Secukinumab, ixecunimab)

- Secukinumab

Avec une dose de charge: 150 mg aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 suivi de 150 mg toutes les 4 semaines; envisager une augmentation à 300 mg chez les patients qui continuent d'avoir un rhumatisme psoriasique actif

Sans dose de charge: 150 mg toutes les 4 semaines; envisager une augmentation à 300

mg chez les patients qui continuent d'avoir un rhumatisme psoriasique actif. Psoriasis en plaques modéré à grave coexistant: 300 mg une fois par semaine aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, suivi de 300 mg toutes les 4 semaines. Certains patients peuvent nécessiter seulement 150 mg par dose.

L'efficacité clinique dans le RP articulaire périphérique repose sur les études FUTURE 1 et 2 [28, 29], chez les patients naïfs d'Anti TNF et chez les patients ayant déjà reçu Anti TNF. Le critère de jugement principal ACR 20 à la 24ème semaine.

- Ixekisumab

Ac Anti IL17A commercialisé en France (Taltz). Il est indiqué dans le psoriasis. Plus récemment, dans un essai contrôlé versus placebo impliquant plus de 360 patients atteints de RP actif, il s'est avéré bénéfique pour les patients réfractaires, intolérants ou ayant perdu leur efficacité d'un Anti TNF [30]. Ces résultats fournissent des preuves supplémentaires soutenant ixekizumab comme une alternative efficace au sécukinumab, Depuis Décembre 2017, il est indiqué dans le RP réfractaire aux Anti TNF.

### b. Anti IL23 (Ustekinumab)

La démonstration de l'efficacité clinique de l'ustekinumab dans le RP articulaire périphérique repose sur deux études de phase 3 (Psummit 1 et 2) [31] aussi bien chez les patients naïfs d'Anti TNF que chez ceux en échec de ce traitement. Les résultats des deux études poolées ont de plus établi l'efficacité structurale de l'ustekinumab [45]. L'efficacité clinique porte non seulement sur les symptômes et signes articulaires mais également sur les enthésites et dactylites. Elle a été constatée aussi bien en monothérapie qu'en association au MTX.

- Apremilast

L'apremilast est une petite molécule de synthèse ou tsDMARDS, inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), qui module l'expression du TNF, de l'IL 17, et de l'IL10 par le biais de l'AMPc.

L'efficacité de l'apremilast a été mise en évidence dans les études PALACE 1 à [36], la publication de PALACE 4 étant encore attendue. L'étude PALACE 3 est la plus large d'entre elles, développée chez des patients ayant reçu majoritairement auparavant un ou plusieurs csDMARDS (76 %) voire des biomédicaments (22 %), en association (65 %) ou non (35 %) à un autre csDMARD. Elle a confirmé l'efficacité symptomatique de l'apremilast en montrant à la 16e semaine 39 % de répondeurs ACR20 (critère de jugement principal) avec l'apremilast 30 mg × 2/j, et 31,3 % pour 20 mg × 2/j contre 18,9 % pour le placebo, (p < 0,05 %

pour les 2 doses aprémilast versus placebo) L'étude PALACE 4, semblable à PALACE 3 chez des patients naïfs de csDMARDs, rapporte une efficacité plus modeste de l'aprémilast chez ces patients [32]. Les effets indésirables les plus fréquents dans l'essai PALACE-1 ont été des symptômes gastro-intestinaux légers, y compris la diarrhée et les nausées qui se produisaient généralement au début du traitement et étaient autoimitées.

Les patients traités par l'aprémilast doivent être surveillés régulièrement, car une perte de poids importante et inexplicée peut nécessiter l'arrêt du traitement [37]. L'utilisation d'aprémilast a également été associée à une augmentation des cas de dépression rapportés au placebo [38].

- Thérapies ciblées synthétiques tsDMARDs

Tofacitinib : un inhibiteur oral de la Janus kinase disponible pour le traitement de la PR, a également une activité chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique (RP). Dans un essai impliquant plus de 420 patients atteints de PsA actif, une réponse inadéquate à au moins un Cs DMARD, et qui étaient naïfs de Anti TNF, l'ajout de tofacitinib (en deux doses) ou d'adalimumab entraînait des taux de réponse supérieurs au placebo à trois mois [39]. Les réponses ont été maintenues pendant une année et la fonction physique a également été améliorée. Des résultats similaires ont été observés dans un second essai impliquant près de 400 patients atteints de RP actif et une réponse inadéquate à un inhibiteur du TNF [40]. Les effets indésirables associés au tofacitinib ont été similaires dans les deux essais à ceux observés précédemment dans la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis (p. Ex. Infection grave, zona, dyslipidémie).

#### Abatacept

Abatacept indiqué dans le rhumatisme psoriasique depuis décembre 2017.

Abatacept (CTLA4-Ig), un modulateur de costimulation sélective des cellules T utilisé dans la PR, a également montré un bénéfice pour les patients atteints de rhumatisme psoriasique (RP) et a récemment été approuvé pour le RP aux États-Unis et en Europe. Un bénéfice dans le RP a été observé dans un essai randomisé comparant l'abatacept au placebo chez plus de 420 patients atteints de RP actif, de psoriasis en plaques et une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un médicament nb DMARD; environ 60% avaient également une exposition antérieure à un Anti TNF [40]. ACR20 ont été atteints plus souvent chez les patients recevant l'abatacept à la semaine 24 (39 contre 22%).

## ADAPTATION POSOLOGIQUE UNE FOIS LA RÉMISSION OBTENUE

En cas de rémission ou faible activité maintenue au moins 6 mois sous biomédicament, l'espacement progressif des administrations ou la réduction de posologie du traitement peuvent être envisagés uniquement pour les Anti TNF. Il n'y a à ce jour aucune donnée permettant d'affirmer que le même type d'adaptation dans l'administration d'autres biomédicaments que les anti-TNF puisse être effectué de façon similaire.

## CONCLUSION

Les modalités thérapeutiques des spondylarthrites sont en constante progression à travers une meilleure connaissance des mécanismes physio pathogéniques des différentes entités. Les avancées thérapeutiques récentes notamment dans le domaine des bio médicaments ont pu offrir des alternatives thérapeutiques efficaces.

## RÉFÉRENCES

1. Schemoul J, Poulain C, Claudpierre P. Treatment strategies for psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017 Nov 16 pii: S1297-319X (17)30190-2.
2. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978- 991.
3. Wendling D, Lukas C, Prati C et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018 Mar 8. pii: S1297-319X(18)30008-3.
4. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 ;75(3):499-510.
5. Bahiri R, Ichchou L, Bezza A, et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) pour la prise en charge thérapeutique des malades atteints de spondylarthrite ankylosante (SpA) grave *Rev Mar Rhum* 2017;39: 3-18
6. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriatic-arthritis/contributors>
7. European Medicines Agency. Cosentyx. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/smops/Positive/human\\_smop\\_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/smops/Positive/human_smop_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d127) (Accessed on January 21, 2016).
8. Cosentyx (secukinumab). Highlights of prescribing information. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/cosentyx.pdf> (Accessed on January 21, 2016).
9. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. MEASURE

- 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 24;373(26):2534-48.
10. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al; Measure 2 Study Group. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: results from a phase III study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):1020-1029.
  11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017 ;76(6):1070-1077.
  12. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017 ;76(3):571-592.
  13. Braun J, Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X . Emerging drugs for the treatment of axial and peripheral spondyloarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2015 Mar;20(1):1-14.
  14. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, et al. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):817
  15. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, et al . Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep;72(9):1475-80.
  16. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al . Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1290.
  17. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):1108-10
  18. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):95.
  19. Sieper J, Braun J, Kay J, Badalamenti S, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1051.
  20. Carron P, Varkas G, Cypers H, et al. Anti-TNF-induced remission in very early peripheral spondyloarthritis: the CRESPA study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(8):1389-1395
  21. Mease P, Sieper J, Van den Bosch F, et al. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):914-23
  22. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. PSUMMIT-1 and 2 Study Groups. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1000-6.
  23. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al.

- Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-9.
24. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. PSUMMIT 1 Study Group. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(12):1739-49.
  25. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1329-39.
  26. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137-46.
  27. van der Heijde D, Landewé RB, Mease PJ, et al. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Aug;68 (8):1914-21.
  28. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1713-7.
  29. Strand V1, Mease P Gossec L Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):203-207.
  30. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2317.
  31. McInnes IB1, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):780-9.
  32. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020-6.
  33. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol* 2016;43:1724-34.
  34. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1065-73.
  35. Edwards C, Wells A, Adebajo A, et al. SATO389 Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, is associated with long-term (52-Week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: results from the palace 4

- phase 3, randomized, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:
36. Edwards C, Wells A, Adebajo A, et al. SAT0389 Apremilast, an Oral Phosphodiesterase-4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: results from the palace 4 phase 3, randomized, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1-735.
  37. FDA NEWS RELEASE. FDA approves Otezla to treat psoriatic arthritis. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm390091.htm> (Accessed on March 31, 2014).
  38. FDA NEWS RELEASE. FDA approves Otezla to treat psoriatic arthritis. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm390091.htm> (Accessed on March 31, 2014).
  39. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537
  40. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525.
  41. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1550.

## Chapitre XIV

# PLACE DE LA RÉÉDUCATION DANS LES SPONDYLOARTHrites

### **Samia Karkouri**

Service de Médecine Physique et de Réadaptation fonctionnelle, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.

## INTRODUCTION

La Spondyloarthrite est une maladie chronique potentiellement sévère et invalidante, avec des manifestations diverses. La prise en charge optimale fait appel à une combinaison de modalités pharmacologiques et non pharmacologiques. La classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) de l'OMS permet de rendre compte de la dimension anatomo-clinique de la maladie, mais aussi du fonctionnement des patients.

L'objectif de la prise en charge vise alors à contrôler les symptômes et l'inflammation, à prévenir les dommages structuraux et à améliorer la qualité de vie en préservant ou restaurant les capacités fonctionnelles, l'autonomie et la participation sociale des patients.(1)

La rééducation et la réadaptation occupent une place essentielle dans cette prise en charge. (2) Elles ne doivent pas se limiter à une prescription de kinésithérapie mais être pensées comme un traitement actif à action lente visant à réduire les déficiences, les limitations d'activité et les restrictions de participation des patients, quelque soit le stade, la sévérité ou l'activité de la maladie. (3)

## BILAN CLINIQUE ET PRISE EN CHARGE LÉSIONNELLE

Le bilan clinique est une étape indispensable à la prise en charge rééducative, il permet d'évaluer les déficiences lésionnelles, les limitations d'activités et les restrictions de participation tout en impliquant les facteurs personnels et environnementaux. (Figure 14.1,Tableau 14.1).

Il permet aussi de définir les objectifs et de les adapter de façon personnalisée à chaque patient et d'assurer le suivi.

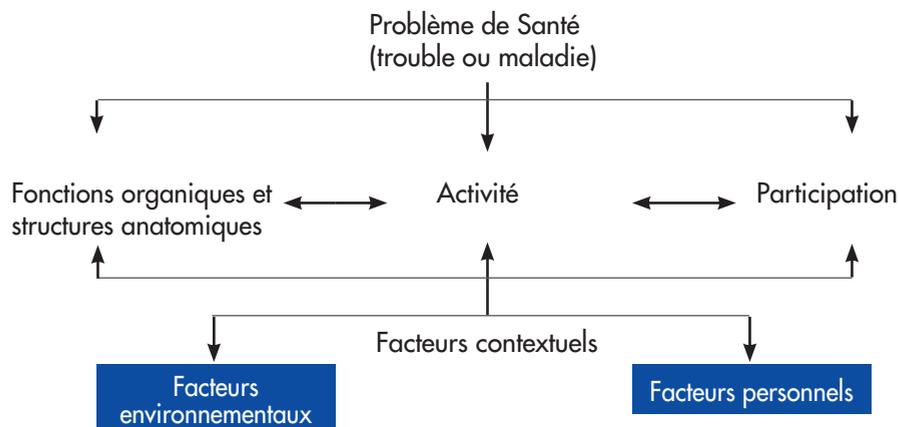


Figure 14.1 : modèle de la CIF (OMS 2001)

Tableau 14.1 : définitions tirés du volum CIF, OMS, 2001

#### DEFINITIONS

**Dans le contexte de la santé :**

les **fonctions organiques** désignent les fonctions physiologiques des systèmes organiques (y compris les fonctions psychologiques).

les **structures anatomiques** désignent les parties anatomiques du corps, telles que les organes, les membres et leurs composantes.

les **déficiences** désignent des problèmes dans la fonction organique ou la structure anatomique, tel qu'un écart ou une perte importante.

une **activité** désigne l'exécution d'une tâche ou d'une action par une personne.

**participation** désigne l'implication d'une personne dans une situation de vie réelle.

les **limitations d'activité** désignent les difficultés que rencontre une personne dans l'exécution d'activités.

les **restrictions de participation** désignent les problèmes qu'une personne peut rencontrer dans son implication dans une situation de vie réelle.

les **facteurs environnementaux** désignent l'environnement physique, social et attitudinal dans lequel les gens vivent et mènent leur vie.

## a. L'évaluation des déficiences

L'évaluation doit distinguer :

- Les déficiences spécifiques à la spondyloarthrite
- Les déficiences non spécifiques en rapport avec la chronicité de la maladie.

### - Les déficiences spécifiques :

Les déficiences de la Spondyloarthrite sont la douleur, les défauts de mobilité axiaux et périphériques, les troubles de la statique rachidienne dans le plan sagittal et la diminution de la capacité à l'effort. (4)

La fréquence et la sévérité de ces déficiences varient en fonction de la maladie, de son stade évolutif et de son activité clinique. (2)

Les critères d'évaluation en pratique sont :

- Echelles d'évaluation de la douleur
- Goniométrie :
  - o La hauteur des flèches pour la statique rachidienne
  - o Les distances menton-sternum et menton- acromion pour la mobilité cervicale
  - o L'ampliation thoracique pour la mobilité thoracique
    - o La distance doigt-sol et les indices Schöber et Schöber Mac Rae pour la mobilité lombosacrée.
  - o Les amplitudes articulaires pour les articulations périphériques
- Mesure de la force motrice
- Evaluation des gestes fonctionnels composites :
  - o Main- bouche, main-tête, main-nuque
  - o Pincés et les prises polici-digitales
  - o La station debout bi et unipodal et la marche

### - Les déficiences non spécifiques :

Du fait de la chronicité de la maladie et de la diminution du niveau global d'activité physique ainsi que les complications iatrogènes des différents traitements, les patients se

plaignent fréquemment de déficiences non spécifiques réalisant au maximum un syndrome de déconditionnement à l'effort. (4)

Les critères d'évaluation en pratique sont :

- Une évaluation de base du malade douloureux chronique : (5)
  - o Une mesure de l'intensité de la douleur par une échelle visuelle analogique (EVA) ou une échelle numérique (EN) ou une échelle verbale simple (EVS) ;
  - o Une évaluation de l'anxiété et de la dépression (Hospital Anxiety and Depression scale : HAD) ; (Tableau 14.2)
  - o Une évaluation du retentissement de la douleur sur le comportement.
- Une évaluation de la souplesse du complexe sus et sous pelvien
- Une évaluation des capacités aérobie et de la tolérance à l'effort : (2)
  - o Fréquence cardiaque
  - o Test de marche de 6 minutes
- Une évaluation de la fatigue : (6)
  - o Une échelle visuelle analogique
    - o Le premier item de l'indice d'activité de la Spondyloarthrite (BASDAI) : « comment décrivez-vous le degré de fatigue » avec une cotation de 0 à 100 mm (Figure 8.2)
  - o D'autres indices pourraient être applicables test : le Multidimensionnal Assessment of Fatigue (MAF) ou le domaine vitalité de la SF36

## b. L'évaluation de la limitation d'activité

Les limitations d'activité désignent les difficultés que rencontre un patient dans l'exécution d'une activité donnée. Leur évaluation nécessite l'utilisation d'échelles génériques ou spécifiques.

### - Les échelles génériques

Elles mesurent le retentissement fonctionnel global dans la vie des patients, quelque soit la pathologie étudiée. Leur utilisation aide à la personnalisation des objectifs de la rééducation, selon le domaine limité. En pratique clinique, le Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) est largement utilisé pour mesurer les limitations d'activités globales dans les Rhumatismes inflammatoires chroniques. (7) (tableau 14.3).

Tableau 14.2: Hospital Anxiety and Depression scale: HAD

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

<b>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</b>		<b>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</b>	
- La plupart du temps	3	- Jamais	0
- Souvent	2	- Parfois	1
- De temps en temps	1	- Assez souvent	2
- Jamais	0	- Très souvent	3
<b>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</b>		<b>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</b>	
- Oui, tout autant	0	- Plus du tout	3
- Pas autant	1	- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais	2
- Un peu seulement	2	- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention	1
- Presque plus	3	- J'y prête autant d'attention que par le passé	0
<b>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</b>		<b>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</b>	
- Oui, très nettement	3	- Oui, c'est tout à fait le cas	3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave	2	- Un peu	2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1	- Pas tellement	1
- Pas du tout	0	- Pas du tout	0
<b>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</b>		<b>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</b>	
- Autant que par le passé	0	- Autant qu'avant	0
- Plus autant qu'avant	1	- Un peu moins qu'avant	1
- Vraiment moins qu'avant	2	- Bien moins qu'avant	2
- Plus du tout	3	- Presque jamais	3
<b>5. Je me fais du souci</b>		<b>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</b>	
- Très souvent	3	- Vraiment très souvent	3
- Assez souvent	2	- Assez souvent	2
- Occasionnellement	1	- Pas très souvent	1
- Très occasionnellement	0	- Jamais	0
<b>6. Je suis de bonne humeur</b>		<b>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</b>	
- Jamais	3	- Souvent	0
- Rarement	2	- Parfois	1
- Assez souvent	1	- Rarement	2
- La plupart du temps	0	- Très rarement	3
<b>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</b>			
- Oui, quoi qu'il arrive	0		
- Oui, en général	1		
- Rarement	2		
- Jamais	3		
<b>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</b>			
- Presque toujours	3		
- Très souvent	2		
- Parfois	1		
- Jamais	0		

Tableau 14.3 : Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.				
	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<p><b>Habillement, soins corporels</b> Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?</li> <li>- Vous laver les cheveux ?</li> </ul> <p><b>Se lever</b> Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vous lever d'une chaise</li> <li>- vous mettre au lit et vous lever du lit</li> </ul> <p><b>Les repas</b> Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- couper votre viande</li> <li>- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?</li> <li>- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?</li> </ul> <p><b>La marche</b> Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- marcher en terrain plat à l'extérieur ?</li> <li>- monter 5 marches ?</li> </ul> <p><b>Hygiène</b> Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vous laver et vous sécher entièrement ?</li> <li>- prendre un bain ?</li> <li>- vous asseoir et vous relever des toilettes ?</li> </ul> <p><b>Attraper</b> Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?</li> <li>- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?</li> </ul> <p><b>Préhension</b> Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ouvrir une porte de voiture ?</li> <li>- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?</li> <li>- ouvrir et fermer un robinet ?</li> </ul> <p><b>Autres activités</b> Etes-vous capable de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faire vos courses ?</li> <li>- monter et descendre de voiture ?</li> <li>- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.</li> </ul>				

### - Les échelles spécifiques

La limitation d'activité spécifique à la Spondyloarthrite est évaluée principalement par le Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). (Tableau 14.4)

### c. L'évaluation de la restriction de participation

Les restrictions de participation désignent les problèmes que peut rencontrer un patient dans son implication dans une situation réelle. L'objectif est de dépister les signes de désinsertion sociale, familiale ou professionnelle et de déterminer s'il existe des facteurs environnementaux et personnels qui peuvent modifier les résultats des traitements. (2)

Tableau 14.4 : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex. : petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes) ?

*Sans aucune difficulté* \_\_\_\_\_ *Impossible*

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

*Sans aucune difficulté* \_\_\_\_\_ *Impossible*

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

*Sans aucune difficulté* \_\_\_\_\_ *Impossible*

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accoudoir sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

*Sans aucune difficulté* \_\_\_\_\_ *Impossible*

## LA RÉÉDUCATION

### a. Les objectifs

La rééducation fonctionnelle au cours des Spondyloarthrites a un intérêt incontestable [8-13], son objectif est de conserver, voir d'améliorer, la mobilité, la force, la forme physique générale et de prévenir, voir de réduire les déformations rachidiennes.

### b. Les moyens

Elle comprend la kinésithérapie et l'appareillage.

#### - La kinésithérapie

La kinésithérapie, combinée aux traitements médicamenteux, a fait la preuve de son efficacité sur la limitation fonctionnelle. (4)

Le traitement kinésithérapique associe :

- Les techniques antalgiques directes tels les massages et la physiothérapie qui sont considérés comme des moyens adjuvants, facilitant l'application de la kinésithérapie sans en résumer sa pratique. (14)
- Les techniques visant les déficiences associées :
  - o La mobilisation thoracique, rachidienne et articulaire périphérique avec des postures.
  - o Un travail musculaire d'étirement et de renforcement
  - o Des exercices visant à améliorer la capacité à l'effort.

#### - L'appareillage :

L'objectif est de lutter contre les déformations rachidiennes dans le plan sagittal avant le stade d'ankylose.

Différentes orthèses peuvent être proposées dont les plus connus sont :

- Le corset lombaire lordosant de Cochin
- Le corset thoraco-lombaire de Swaim pour les cyphoses thoraciques évolutives, parfois prolongé par un appui mentonnier afin de limiter une anté projection cervicale.

Ces dispositifs sont conçus selon le principe 3 points d'appui ; 2 appuis antérieurs et un contre appui postérieur. Ils ont été très peu évalués et n'ont pas fait preuve de leur efficacité. (4)

### c. Les principes

La kinésithérapie doit être commencée le plus précocément possible dans l'histoire de la maladie et, la pratique régulière des exercices sur le long terme est particulièrement importante. (15)

Les protocoles classiques incluant les étirements, le renforcement musculaire et le travail respiratoire sont tous recommandés.

#### - Les exercices de mobilisation :

Associent durant la même séance des mobilisations passives, actives et des postures. Ils sont dirigés vers les zones susceptibles de s'enraidir ou en cours d'enraidissement. Ils portent sur le rachis cervical, dorsal et lombaire, les articulations costovertébrales et certaines articulations périphériques. (16)

Parmi ces exercices, on choisit ceux qui feront partie de l'autoprogramme qui sera proposé au patient à domicile.

#### - Les exercices de renforcement musculaire:

Ils associent :

- Des exercices visant le renforcement des spinaux cervicaux, dorsaux et lombaires.
- Des exercices ciblant les extenseurs des hanches et genoux.

#### - Les exercices générales :

Comportent un travail général des membres dont l'objectif est d'entretenir la forme physique et les capacités aérobies.

### d. Les indications

#### - En phase de poussée

La rééducation est réalisée principalement à visée antalgique (13), elle associe :

- Des moyens de physiothérapie à base de froid
- Un entretien articulaire avec prévention des attitudes vicieuses avec recours si besoins aux orthèses nocturnes.
- Un renforcement musculaire isométrique ségmentaire.

#### - En phase de rémission

Les objectifs de la rééducation seront : (16)

- La lutte contre la douleur résiduelle
- Un travail centré sur les amplitudes articulaires dont l'objectif de récupération et/ ou

d'entretien selon le stade de la maladie

- Un renforcement musculaire segmentaire
- Une correction posturale
- Un réentraînement à l'effort.

#### - Programme de rééducation

Même si plusieurs caractéristiques d'exercices figurent dans les recommandations de prise en charge des Spondyloarthrites (17), en pratique courante, il existe peu de protocoles pré établis pour guider les séances de rééducation, particulièrement, le dosage, la durée et l'intensité des exercices ainsi que l'adhésion des patients.

- Exemple d'un programme de rééducation proposé en hospitalier ( tableau 14.5, figures 14.3, 14.4, 14.5, 14.6)

## EDUCATION THÉRAPEUTIQUE

L'éducation pour la santé, en tant que discipline générale s'est successivement déclinée en prévention primaire, secondaire et tertiaire. L'éducation du patient s'inscrit dans l'émergence successive de ces trois secteurs de prévention et se caractérise par le fait qu'elle soit étroitement liée au soin. (18)

Tableau 14.5 : Programme de rééducation : 15 séances quotidiennes

•	Physiothérapie antalgique :
	o Cryothérapie, ionisation, ondes courtes et massages décontractant
•	Lutte contre la raideur :
	o Assouplissement du rachis dorsolombaire
	o Etirement des ischiojambiers et du quadriceps
	o Etirement des adducteurs
•	Renforcement musculaire :
	o Renforcement des spinaux, abdominaux et fessiers
•	Postures :
	o Postures d'autoagrandissement
	o Postures contre les attitudes vicieuses ( flexum genou, hanche...)
•	Travail respiratoire

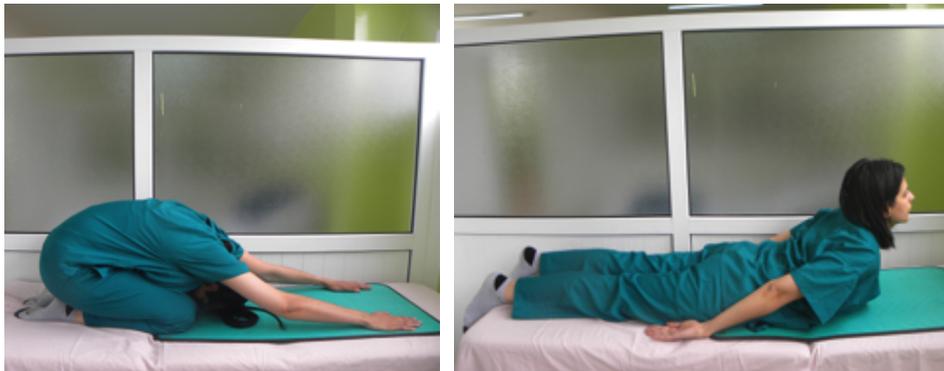


Figure 14.3, 14.4: Postures d'étirement des spinaux



Figure 14.5, 14.6: : Renforcement des abdominaux et fessiers

L'éducation thérapeutique est définie comme l'aide apportée aux patients, à leurs familles et/ou leur entourage pour « comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge leur état de santé et conserver et /ou améliorer la qualité de vie » (19)

L'apport de l'éducation thérapeutique associée à la rééducation dans la Spondyloarthrite améliore significativement les connaissances des patients ainsi que leur mobilité. (20)

Le programme comporte :

- Des ateliers sur la maladie et les traitements administrés
- Rééducation individuelle ou en groupe
- Un apprentissage des auto-exercices

#### a. Les auto-exercices

Une pratique pluriquotidienne est indispensable. (21)

- Les postures sont à réaliser autant que possible, ou au minimum 15 minutes deux fois par jour

- Les exercices respiratoires, les exercices rachidiens et ceux concernant les articulations périphériques sont aussi préconisés pendant une durée de 20 à 40 minutes par jour.

La durée de l'auto-rééducation sera adaptée et personnalisée en fonction des disponibilités et de la pénibilité.

Exemple d'auto exercices recommandés aux patients : [http://www.rhumatismes.net/index.php?id\\_ann=42](http://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=42)

### b. Conseils d'hygiène de vie

- Il est nécessaire de surveiller le poids et d'éviter l'humidité.
- Lors du sommeil :
  - o Éviter les gros oreillers, et les positions en décubitus latéral
  - o Alternier les positions couchées à plat ventre et à plat-dos.

### c. L'activité professionnelle

La survenue de la Spondyloarthrite chez des sujets jeunes et actifs conditionne souvent leur avenir professionnel.

L'incapacité des patients de poursuivre leur travail retentit de façon considérable sur leur vie sociale et affective, et ses retombées économiques touchent aussi bien le malade que la société. (22)

Il faut éviter :

- La surcharge de travail, le port de charge et les sièges très bas ainsi que les stations prolongées.
- En cas de poussée inflammatoire, un arrêt de travail est nécessaire.

Il faut préconiser :

- Une économie articulaire
- Un poste de travail adapté.

### L'activité sportive

Tous les sports augmentent globalement la capacité fonctionnelle respiratoire et la mobilité de la cage thoracique. (21)

Il faut favoriser les sports qui favorisent l'étirement du rachis et le jeu articulaire au niveau des membres ( natation, gymnastique, volley-ball...)

## CONCLUSION

La rééducation occupe une place importante dans la prise en charge des spondylarthropathies. Bien menée, elle permet de prévenir ou de limiter la survenue des déformations et préserver le pronostic fonctionnel.

Elle associe de la kinésithérapie, de l'appareillage et un programme d'éducation thérapeutique incluant une auto-rééducation personnalisée, constituant ainsi un traitement actif à action lente accompagnant le patient au cours des différentes phases de sa maladie.

## RÉFÉRENCES

1. Wendling D, Stratégie de la prise en charge de la spondylarthrite ; Revue de rhumatisme monographies 82(2015) 60-62.
2. Nguyen C, Poiraudau S. Place de la rééducation dans la prise en charge des connectivites et des rhumatismes inflammatoires chroniques ; Revue de rhumatisme monographies 84(2017) 61-73.
3. Poiraudau S. Is PMR the medical speciality best adapted to today's issues in public health ? Ann Phys Med 2013 ; 56 (2) : 83-4
4. Beaudreuil J, Gallou JJ. Spondylarthrites. La rééducation : pour qui, quand, comment ? Revue de rhumatisme monographies 82(2015) 55-59
5. ANAES/ service des Recommandations et Références professionnelles( Février 1999)
6. Missaoui B, Revel M. Fatigue et Spondylarthrite ankylosante ; Annales de réadaptation et de médecine physique 49(2006) 305-308
7. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr et al. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire ; Arthritis Rheum 1983 ; 26 (11) : 1346-53
8. Revel M, Poiraudau S, Lefevre-Colau MM, Rabourdin JP, Ghanem N, Mayoux-Benhamou MA, Fougeroux M, Moreau S et Rozo JJ. Rééducation dans la pélvispondylite rhumatismale. Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-291-A-10, 2002, 12p.
9. Smidt et al: Effectiveness of exercise therapy: A best-evidence summary of systematic reviews. Australian Journal of Physiotherapy 2005 Vol.51(71-85)
10. Bigorda-Sague A, et al. Evidencia científica de la rehabilitación en la espondilitis anquilosante. Rehabilitación (Madr). 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2014.04.002>
11. Millner R et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism 45 (2016) 411-427

12. Zarco P et al. *Reumatol Clin.* 2016;12(1):15-21
13. Karkouri S, Tahiri L et al. Rééducation physique dans les spondylarthrites. *Revue de Médecine Pratique*, N°7, Octobre 2017 (24-28)
14. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z. Expert opinion and key recommendations for physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis ; *Int J Rheum Dis* 2012 ; 15 : 229-38
15. Escalas C et al. Evaluation de l'effet de la kinésithérapie dans une cohorte de patients atteints de spondylarthrite axiale débutante. *Revue de Rhumatisme* Volume 83, Issue 5, October 2016 ; 352-357
16. Revel M, Poiraudou S, Lefevre-Colau MM, Rabourdin JP, Ghanem N, Mayoux-Benhamou MA, Fougeroux M, Moreau S et Rozo JJ. Rééducation dans la pélvispondylite rhumatismale. *Encycl Med Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-291-A-10, 2002, 12p.
17. Millner JR et al. Exercise for ankylosing spondylitis : An evidence-based consensus statement. *Seminars in arthritis and Rheumatism* 45 (2016) 411-427
18. Lacroix A. « Quels fondements théoriques pour l'éducation thérapeutique ? », *Santé publique* 2007/4 (vol.9), p.271-282
19. Foucaud J et al. Education thérapeutique du patient. Modèles, pratiques et évaluation. INPES. France 4 Jun 2016.
20. Beauvais C. Les démarches éducatives sont-elles efficaces pour améliorer le bénéfice des auto-exercices et leur adhésion ? *Revue du rhumatisme monographies* 84 (2017) 99-104.
21. Michel F et al. Rééducation de la spondylarthrite ankylosantes, aspects pratiques. *Rhumato Rééducation Synovial* 2000 (19-26)
22. Kchir MM et al. L'impact de la spondylarthrite ankylosante sur l'activité professionnelle. *Revue du rhumatisme* 76(2009) 668-672.

## Chapitre XV

# LES SPONDYLOARTHROPATHIES JUVENILES

**Imane El Binoune, Fatima Zahra Taik, Samira Rostom, Rachid Bahiri, Bouchra Amine**

Service de Rhumatologie, CHU Rabat-Salé, Hôpital El Ayachi, Salé, Maroc.

## INTRODUCTION

Les spondyloarthropathies juvéniles SPAJ comportent les spondyloarthrites de l'enfant et de l'adolescent. Elles représentent 15 à 20 % des arthrites juvéniles idiopathiques. Dans la classification ILAR [1], elles sont connues sous la dénomination d'arthrite avec enthésite (ERA), et sont définies par la présence d'arthrite et d'enthésite ou d'arthrite et au moins deux des critères suivants :

- Douleurs sacro-iliaques et/ou rachialgies inflammatoires,
- Uvéite antérieure aiguë,
- Présence de l'antigène HLA-B27,
- Antécédents familiaux d'uvéite, de spondylarthropathie ou de sacro-iliite avec entéropathie inflammatoire chez un parent du premier degré ;
- Les critères d'exclusion étant : psoriasis ou antécédent de psoriasis chez un parent du premier degré, présence de facteur rhumatoïde, arthrite systémique.

## EPIDÉMIOLOGIE

Une bonne connaissance de l'épidémiologie des maladies rhumatismales chez l'enfant pourrait améliorer leur compréhension et leur prise en charge. Or les données de la prévalence et de l'incidence des arthrites juvéniles idiopathiques, et particulièrement des spondylo-arthropathies juvéniles sont très variables selon les études épidémiologiques, les régions et la classification adoptée dans l'étude (ACR, EULAR ou ILAR). Une revue de

la littérature a révélé une incidence poolée de l'AJI chez les caucasiens de 7.8/100000 et une prévalence de 20.5/100000, avec une incidence de SPAJ de 2/100000 et une prévalence de 4.9/100000 [2]. Cette variabilité épidémiologique ne reflète que la difficulté diagnostique des AJI, notamment des SPAJ.

## GÉNÉTIQUE

Comme chez l'adulte, la pathogénie des SPAJ fait appel à une interaction entre l'environnement et un ensemble de gènes : la liaison avec l'antigène HLAB27 est présente chez environ 70% des cas [3]. Selon une étude réalisée au nord d'Inde [4], les sous-types HLAB27 :05 et HLAB27 :04 sont les plus associés à l'ERA. Une autre association génétique est celle de la SPAJ au gène ERAP1 [5]. Aussi, le polymorphisme du TLR4 pourrait être responsable d'une réponse immune inadéquate aux infections et delà une surproduction des cytokines et une inflammation à long terme dans les SPAJ [6].

## CLINIQUE

La SPAJ touche l'enfant après l'âge de 6 ans. L'âge moyen de début de la maladie est de 10 ans avec une prédominance masculine ; le sex ratio est de 4 [7]. Des antécédants familiaux de spondyloarthrite, psoriasis ou maladie inflammatoire de l'intestin est retrouvée chez 30% des patients.

Il s'agit le plus souvent d'une oligoarthrite asymétrique des membres inférieurs [8]; l'atteinte est monoarticulaire dans 40 à 45% des cas, oligoarticulaire dans 45 à 50% des cas et polyarticulaire dans 5 à 10% des cas. Les articulations siège d'arthrite sont gonflées, plus ou moins douloureuses et limitées. Il s'agit des genoux dans 50% des cas, des pieds dans 30 à 35% des cas et des hanches dans 10 à 15% des cas. Cependant, l'atteinte des membres supérieurs est possible. L'atteinte articulaire d'un doigt ou orteil dans son ensemble donne l'aspect caractéristique de dactylite « en saucisse » très évocatrice correspondant le plus souvent à une enthésite distale associée à une arthrite tripolaire. Les enthésites sont présentes dans un tiers des cas au début. Elles intéressent volontiers le pied au niveau de l'insertion du tendon d'Achille et de l'aponévrose plantaire (à différencier de l'épiphysite de croissance de Sever), et le genou au niveau de l'insertion du tendon rotulien sur la tubérosité tibiale antérieure (à différencier de la maladie d'Osgood Schlatter) [9].

L'atteinte axiale (rachis et sacro-iliaques) est rare au début et au cours des cinq premières années. Il s'agit de dorso-lombalgie ou de fessalgie dont le caractère inflammatoire n'est pas constant et qui sont souvent associée à une atteinte périphérique [10].

Les signes extra-articulaires sont dominés par l'uvéite aigue à œil rouge qui est à différencier de l'uvéite à œil blanc compliquant la forme oligoarticulaire de l'AJI. Elle peut survenir soit au début, soit au cours de l'évolution et engage le pronostic visuel. Un examen systématique de l'œil n'est pas nécessaire car elle n'est jamais asymptomatique [11].

## BIOLOGIE

Aucun bilan n'est spécifique. Les analyses biologiques sont faites soit pour éliminer les diagnostics différentiels et pouvoir affirmer le diagnostic positif de SPAJ, soit dans le cadre d'un bilan préthérapeutique. Un hémogramme, une vitesse de sédimentation et une C réactive protéine sont réalisés pour rechercher un syndrome inflammatoire qui n'est pas toujours retrouvé. La recherche de l'antigène HLAB27 est positive dans 70% des. Pourtant, sa présence ne constitue qu'un argument diagnostique. L'analyse du liquide articulaire n'est réalisée qu'en cas de monoarthrite pour éliminer une arthrite septique. La recherche d'anticorps anti-nucléaires est faite, notamment chez les filles, devant un tableau d'oligoarthrite asymétrique des membres inférieurs pour éliminer une forme oligoarticulaire de l'AJI.

## IMAGERIE

Réaliser des radiographies bilatérales et comparatives des articulations symptomatiques et une radiographie de bassin est souvent nécessaire bien qu'elles sont normales au stade précoce (les lésions ne se constituent que tardivement), et qu'elles sont difficiles à interpréter à cause du cartilage de conjugaison. Cependant, elles peuvent constituer des documents importants pour suivre l'évolution structurale [12].

Les lésions radiologiques au niveau des articulations des membres inférieurs qui sont souvent touchées, sont particulièrement unilatérales ; Il s'agit de déminéralisation et de géodes, rarement d'érosions. La destruction n'est jamais extensive.

L'atteinte enthésique prend l'aspect d'ossification des structures abarticulaires avec érosion en regard. Alors que les lésions de la sacroiliite prédominent sur le versant iliaque avec un grade I, II ou III (selon les critères de New York), le grade IV est rare (les enfants développent rarement d'ankylose complète des sacroiliaques).

Au niveau du rachis, la mise au carré des corps vertébraux et les syndesmophytes sont rares et peuvent se développer plusieurs années après le début de la maladie. Aussi, l'image de spondylodiscite reste rare. Contrairement à l'adulte, l'enfant ne développe pas d'ankylose des différents étages du rachis. Pourtant, l'atteinte du rachis cervical sous forme

de destruction des corps vertébraux avec régénération osseuse peut également apparaître et être le seul changement lésionnel dans la colonne vertébrale.

Quant à l'échographie [13], elle montre les mêmes anomalies que chez l'adulte : synovite, ténosynovite, épanchement, bursite, érosions. Elle est d'un grand intérêt pour la hanche qui est une articulation profonde pour affirmer ou infirmer la présence d'un épanchement et/ou d'un épaissement inflammatoire. Le tissu adipeux est un autre site pour les infiltrats inflammatoires (en plus de la synoviale et du tissu osseux sous chondral).

Avec l'échodoppler, l'étude des enthésites acquiert un grand intérêt car toute image anormale de l'enthèse en particulier l'hypervascularisation peut être interprétée comme enthésite vue que la probabilité des blessures et de dégénérescence de l'enthèse chez l'enfant est rare, et surtout après l'établissement d'un atlas précisant les aspects normaux et pathologiques chez l'enfant, compte tenu de l'hypervascularisation physiologique présente au niveau de certaines zones.

En plus de ce que l'échographie peut montrer, l'IRM permet l'évaluation de l'œdème médullaire qui est un signe d'inflammation et considéré comme un stade pré-érosion, du cartilage articulaire, les changements du signal au niveau du rachis et en intra-rachidien, ainsi que l'activité inflammatoire synoviale et subchondrale [13].

Elle est plus sensible aux anomalies inflammatoires que la clinique, les radiographies ou l'échographie. Pourtant, peu de papiers concernant le rôle de l'IRM dans la SPAJ émergent dans la littérature [13]. Dans l'étude de Bollow et al, l'IRM des sacroiliaques a détecté les anomalies inflammatoires actives et les changements lésionnels chroniques dans 42.9% des SPAJ alors que les radiographies étaient normales. Ces enfants avaient une CRP élevée et une durée d'évolution de maladie prolongée[14].

Une autre publication a montré une sensibilité élevée de l'IRM par rapport aux radiographies dans le diagnostic de la sacroiliite et des enthésites du pelvis [15]. Les lésions retrouvées à l'IRM peuvent être l'œdème médullaire, l'hypersignal de la cavité articulaire ou une capsulite sacroiliaque. L'incidence STIR/TIRM (comme chez l'adulte) est suffisante pour le diagnostic positif et l'injection de produit de contraste n'a aucun intérêt [16]. Lin et al ont montré que contrairement aux adultes, la capsulite sans œdème médullaire peut être un facteur indépendant d'inflammation chez l'enfant [17].

Si chez l'adulte les critères sont standardisés pour l'usage de l'IRM dans le diagnostic de la SpA (ASAS 2009), les critères chez l'enfant ne sont pas encore validés.

## EVOLUTION

L'évolution de SPAJ se fait par poussée-rémission [8] ; la poussée peut durer de quelques semaines à plusieurs mois et la rémission peut s'étaler sur plusieurs années en absence de tout traitement. L'évolution progressive est possible.

Les arthrites périphériques prédominant aux membres inférieurs (genoux, chevilles, métatarso-phalangiennes et hanches) sont quasi-constante au cours de l'évolution. L'atteinte des hanches constitue l'atteinte pronostique sur le plan fonctionnel ; elle peut être inaugurale. Elle est souvent bilatérale avec évolution possible vers une coxite destructrice après 3 ans. La radiographie n'objective de lésion que chez 20% des enfants ayant une atteinte clinique des hanches.

L'atteinte enthésique intéresse volontiers le pied ; les insertions tendineuses sur le trochanter et l'ischion sont plus rarement concernées.

L'atteinte axiale qui est retardée intéresse par ordre décroissant : le rachis lombaire (50 à 60% des cas), les sacro-iliaques (40 à 50% des cas), le rachis dorsal (15 à 20% des cas) et le rachis cervical (15 à 20% des cas), bien que l'atteinte de ce dernier peut constituer le seul changement lésionnel au niveau du rachis.

En comparaison avec les autres formes d'AJI, les patients ayant une SPAJ ont un niveau plus faible de score fonctionnel et de qualité de vie et sont plus algiques.

les manifestations extra-articulaires peuvent compliquer l'évolution. L'atteinte oculaire est notée chez 5 à 20% des cas soit au début de la maladie soit au cours de l'évolution. la survenue d'insuffisance aortique ou de syndrome restrictif pulmonaire restent rares ainsi que le retard staturo-pondéral.

## EVALUATION

Elle est clinique (NAD, NAG, Score d'enthésites, mesures anthropométriques au niveau du rachis), biologique et radiologique [8,18].

Des indices composites permettent d'apprécier l'évolutivité de la SPAJ. Le BASDAI et le BASFI ont été validés chez l'enfant. Ils sont corrélés aux scores d'arthrite et d'enthésites et à la qualité de vie. Les scores ACR pédiatriques peuvent être utilisés.

Le JADI (Juvenil Arthritis Damage Index) et particulièrement sa version JADI-AM qui inclut les atteintes du tarse et du rachis lombaire est plus performant pour évaluer les lésions articulaires. Le CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire), quant à lui, permet d'évaluer la qualité de vie.

## TRAITEMENT

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens est le traitement de première ligne des SPA juvéniles. Plusieurs familles d'AINS ont l'AMM chez l'enfant notamment le diclofénac à la dose de 2 à 3 mg/kg/j, ibuprofène à la dose de 30 mg/kg/j et le naproxène à la dose de 10 mg/kg/j. L'indométacine est plus rarement utilisé hors AMM. Les corticoïdes sont rarement utilisés vue leurs effets indésirables et leur efficacité qui n'apparaît pas être supérieure aux AINS. En revanche, les infiltrations aux corticoïdes peuvent être utilisées en cas d'arthrite périphérique, notamment à base d'hexacétonide de tiamcinolone [19].

En cas de forme sévère réfractaire aux AINS (2 ou 3 familles) et aux infiltrations, ou en cas de rechutes itératives ou de syndrome inflammatoire biologique persistant, un traitement de fond à base de salazopyrine peut être instauré bien que son efficacité n'a pas été démontré. Le méthotrexate n'a pas fait objet d'étude dans SPAJ [8].

En cas de résistance à ces traitements, la biothérapie trouve sa place. Les traitements biologiques anti-TNF ont fait la preuve de leur efficacité dans les spondyloarthrites juvéniles.

Dans l'étude observationnelle de Huggle et al. [20], une amélioration significative, dès la sixième semaine, du nombre d'arthrites et d'enthésites, des marqueurs biologiques d'inflammation et du score de qualité de vie, est notée chez des SPAJ traitées par infliximab ou étanercept. Une rémission est obtenue dès 6 mois et maintenue pendant 3 ans et demi.

Dans les études prospectives de Sulpice [21] et Otten [22], l'efficacité clinique et biologique est nette à trois mois et persiste à 12 et 15 mois avec la réduction, voir l'arrêt, du traitement symptomatique et une épargne cortisonique.

L'étude CLIPPER [23] est une étude multicentrique en phase III qui a étudié en ouvert l'efficacité et la tolérance de l'étanercept pendant 12 semaines chez des enfants avec une forme évolutive d'oligoarthrite, arthrite avec enthésite ou arthrite psoriasique. Chez le groupe ERA, une amélioration de 30 % (ACR Ped30) a été notée chez 83,3% sans effet secondaire inattendu. Le même résultat a été rapporté dans l'étude randomisée en double aveugle de Horneff et al [24] ; une réduction de l'activité de la maladie évaluée par l'ACR Ped30 et le JADAS10 et une amélioration de la qualité de vie évaluée par le CHAQ qui ont été maintenues jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine.

Quant à l'adalimumab, il était l'objet d'une étude randomisée versus placebo chez 46 enfants ERA réfractaires [25]. La réduction du nombre d'arthrites actives était significative à 12 semaines. L'efficacité s'est maintenue à un an sans effet secondaire inattendu.

En pratique, les biothérapies antiTNF sont indiquées aux formes sévères réfractaires aux AINS et au traitement de fond classique. Leur efficacité doit être évaluée à 3 mois. Une réduction de dose voire un arrêt est à envisager, en cas de rémission, avec un risque de rechute.

Selon une définition de la rémission sous biothérapie de Wallace et al [26], une AJI est en rémission complète si ne sont présents sur une durée d'au moins six mois aucune articulation inflammatoire, aucun signe clinique d'activité extra-articulaire de la maladie, aucune élévation significative de la VS ni de la CRP et si l'évaluation de l'activité de la maladie par le médecin est sur toute la période considérée inférieure à 10/100.

Avec tout type de traitement sus cité, les mesures de rééducation et de physiothérapie sont indispensables pour maintenir la trophicité musculaire, l'amplitude articulaire et assurer une hygiène de vie visant à éviter l'apparition d'attitudes vicieuses, notamment le fessum des hanches ou les troubles statiques du rachis. Les uvéites relèvent d'un traitement local par collyre corticoïde, exceptionnellement d'une corticothérapie par voie générale. Rarement, une arthroplastie de hanche pourrait être indiquée en cas de coxopathie invalidante et après fin de croissance [8].

## RÉFÉRENCES

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
2. Sigrid Thierry, Bruno Fautrel, Irène Lemelle, Francis Guillemin. Prévalence et incidence de l'arthrite juvénile idiopathique : revue de la littérature. *Revue Rhumatisme* 2014; 81 : 123-130
3. Silva-Ramirez B, Vargas-Alarcon G, Granados J, et al. HLA antigens and juvenile onset spondylarthritides: negative association with non-B27 alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:721-3.
4. Srivastava R, Agnihotry S, Aggarwal R, Bajpai P, Aggarwal A. HLA-B27 subtypes in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis in northern India. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):931-5.
5. Hinks A, Martin P, Flynn E, Eyre S, Packham J, Childhood Arthritis Prospective Study-CAPS; BSPAR Study Group, Barton A, Worthington J, Thomson W. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R12.
6. Perica M, Vidovi M, Lamot L, Bukovac LT, Kapitanovi S, PeriM, Barbi J, Harja

- ek M. Single nucleotide polymorphism of toll-like receptor 4 (TLR4) is associated with juvenilespondyloarthritis in Croatian population. *Clin Rheumatol.* 2015 ;34(12) : 2079-86.
7. Centre de Référence des Rhumatismes Inflammatoires et Maladies Autoimmunes Systémiques Rares de l'Enfant (RAISE) / 2017
  8. Chantal Job-Deslandre. Spondylarthrite de l'enfant et l'adolescent. *Revue Rhum monographies* 2015.03:005
  9. I. Lemelle. Spondylarthropathies de l'enfant : présentations cliniques et diagnostics différentiels. *Archives de Pédiatrie* 2013;20:216-217
  10. Olivieri I, Cutro MS, D'Angelo S, et al. Low frequency of axial involvement in southern italian caucasian children with HLA B27 positive onset undifferentiated spondylarthropathies. *Clin Exp Rheum* 2012;30:290-6.
  11. Isabelle Marvillet , Céline Terrada, Pierre Quartier, Emmanuel Bui Quoc, Bahram Bodaghi, Anne-Marie Prieur. La menace oculaire au cours des arthrites juvéniles idiopathiques. *Revue du Rhumatisme* 2009; 76 : 673-679
  12. Sudot-Szopiska I, Gietka P, Znajdek M, Matuszewska G, Bogucevska M, Damjanovska-Krstikj L, Ivanoski S. Imaging of juvenile spondyloarthritis. Part I: Classifications and radiographs. *J Ultrason.* 2017;17(70):167-175.
  13. Sudot-Szopiska I, Znajdek M, Gietka P, Vasilevska-Nikodinovska V, Patrovic L, Salapura V. Imaging of juvenile spondyloarthritis. Part II: Ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Ultrason.* 2017;17(70):176-181.
  14. Bollow M, Biedermann T, Kannenberg J, Paris S, Schauer-Petrowski C, Minden K et al.: Use of dynamic magnetic resonance imaging to detect sacroiliitis in HLA-B27 positive and negative children with juvenile ar-thrides. *J Rheumatol* 1998; 25: 556-564.
  15. Tse SML, Laxer RM: New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 269-279.
  16. Herregods N, Jaremko JL, Baraliakos X, Dehoorne J, Leus A, Verstraete K et al.: Limited role of gadolinium to detect active sacro-iliitis on MRI in juvenile spondyloarthritis. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 1637-1646.
  17. Lin C, MacKenzie JD, Courtier JL, Gu JT, Milojevic D: Magnetic reso-nance imaging findings in juvenile spondylarthropathy and effects of treatment observed on subsequent imaging. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12: 25.
  18. Pierre Quartier. Critères et indices de réponse au traitement et de rémission des arthrites juvéniles idiopathiques. *Revue du rhumatisme monographies* 77 (2010) 96-98
  19. Zullian F, Martini A, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: adouble blind trial. *Rheumatol* 2004;43:1288-91.
  20. Huggle B, Burgos-Vargas R, Inman RD et al. Long-term outcome of anti-tumor necrosis

- factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May-Jun;32(3):424-31.
21. Sulpice M, Deslandre CJ, Quartier P. Efficacy and safety of TNF-alpha anagonist therapy in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2009;76:24-7.
22. Otten MH, Prince FHM, Twilt M, et al. Tumor necrosis factor-blocking agents for children with enthesitis-related arthritis – data from the dutch arthritis and biologicals in children register 1999–2010. *J Rheumatol* 2011;38:10.
23. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended juvenile oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:735–40.
24. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, Ganser G, Huppertz HI. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):2240-9.
25. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. Efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:S4.
26. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2290–4.



## Chapitre XVI

# SPONDYLOARTHROPATHIE ET GROSSESSE

### **Hasna Hassikou**

Chef du Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc.

## FERTILITÉ ET SPONDYLARTHRITE

### a. Sexualité

Le rhumatisme inflammatoire entraîne une diminution de la qualité des relations sexuelles, secondaire aux symptômes physiques mais aussi psychologiques [1,2]. Dans une étude incluant 612 patientes atteintes de spondylarthrite, 38% rapportaient que la maladie avait influencé de manière négative leurs relations sexuelles; notamment chez les patientes avec une maladie plus handicapante ayant un niveau élevé de dépression et une activité élevée de la maladie [3].

### B. Infertilité

L'infertilité est définie chez les femmes par l'incapacité de concevoir après 12mois de rapports sexuels non protégés [4]. Une fertilité diminuée chez les patientes atteintes de rhumatisme inflammatoire chronique a été rapportée dans plusieurs études [5]; mais il est difficile de savoir si cette fertilité diminuée est due à la maladie elle même, aux traitements, à la décision médicale ou au choix de vie personnel des patientes. En effet, l'activité élevée de la maladie se traduit par une diminution de la fonction physique, une augmentation de la fatigue, une réduction de la libido, et entraîne une diminution de la fréquence des rapports. Cependant, cette activité de la maladie se traduit aussi par la présence d'une inflammation systémique chronique, et dans ce sens plusieurs équipes se sont intéressées à l'effet de cette inflammation sur la fonction ovarienne. Un taux d'hormone anti mullerienne (HAM, marqueur de réserve ovarienne) diminué a été retrouvé chez les patientes atteintes

de polyarthrite rhumatoïde (PR) et spondylarthrite comparés à des sujets sains dans une étude incluant 60 patientes [6]. D'autres travaux, ont trouvé des résultats contradictoires [7].

## EFFET DE LA GROSSESSE SUR LA SPONDYLARTHRITE

Classiquement la grossesse a été considérée comme une période de « lune de miel » pour les patientes atteintes de PR avec des taux de rémission rapportés jusqu'à 75% [3]. Néanmoins, des données prospectives récentes ont rapporté des pourcentages plus faibles. Il n'existe pas beaucoup de données sur le devenir de la spondylarthrite pendant la grossesse et cela revient en partie à la sous-estimation de la fréquence des formes féminines.

### a. Grossesse et atteinte axiale :

Les premiers travaux n'ont mis en évidence aucune modification de l'activité de la maladie [8].

Pendant la grossesse, l'augmentation des œstrogènes va conduire entre autre à la diminution de la production de cytokines pro inflammatoires en particulier le TNF et l'interleukine 17 au dépens de la production de cytokine de type TH2 en particulier IL10 ; Ce mécanisme pourrait comme dans la polyarthrite rhumatoïde limiter les poussées inflammatoires de spondylarthrite pendant la grossesse.

Les données ont évolué par l'avènement d'autres travaux et cette fois ci avec des résultats un peu moins rassurants. Ainsi dans l'étude prospective réalisée chez 09 femmes souffrant de SA (9 grossesses) et 10 femmes PR [9]. L'activité de la maladie était élevée pour la SA au cours du 1er et 2ème trimestre, et l'activité de la PR avait tendance à diminuer pendant cette période. Dans les deux maladies, la douleur s'est améliorée au cours du 3ème trimestre.

Toute fois, l'exacerbation des douleurs rachidiennes pendant la grossesse chez les malades souffrant de spondylarthrite n'est pas simple d'interprétation; car indépendamment de la responsabilité directe de la grossesse sur l'activité de la maladie ; elle peut être liée aux contraintes mécaniques exercées sur le rachis par la grossesse et l'arrêt des AINS au cours du premier trimestre .Des poussées de la maladie dans le post partum ont été observées [10] dans les 06 semaines à 06mois après l'accouchement. La fréquence des poussées est corrélée à l'activité de la maladie à la date de la conception et serait indépendante de l'allaitement et du retour des couches [8].

### b. Grossesse et manifestations extra rachidiennes

Globalement, pour les arthrites périphériques fréquentes dans les formes féminines, on observe un tiers d'amélioration, un tiers d'aggravation et un tiers de stabilisation [8] mais

peuvent réapparaître dans le post partum. L'articulation coxo-fémorale est particulièrement exposée [8]. Concernant les manifestations extra-articulaires, la fréquence des uvéites diminue au cours de la grossesse, pour augmenter dans les 6 mois qui suivent l'accouchement [11]. Chez les femmes souffrant d'une inflammation du tube digestif, l'influence de la grossesse n'est pas identique selon la pathologie sous-jacente. Dans la rectocolite hémorragique, le risque d'avoir une poussée inflammatoire du tube digestif est multiplié par deux pendant la grossesse et par six durant le post partum. Par contre, dans la maladie de Crohn les poussées semblent être indépendantes de la grossesse [8]. Quand au psoriasis cutané, l'évolution semble favorable au cours de la grossesse. L'analyse de 91 grossesses survenues chez des femmes souffrant de psoriasis cutané montre une amélioration chez 56% des femmes, une aggravation chez 26,4% et un état stable chez 17,6% des malades [12].

### c. Effet de la spondylarthrite sur le devenir de la grossesse.

La spondylarthrite semble avoir un impact négatif sur le devenir de la grossesse, comparé à la population générale. Une étude récente du registre de naissances suédois comparant les 388 naissances de patientes spondylarthritiques comparées à 1082 contrôles appariées par âge et lieu de résidence montrait un recours plus fréquent à la césarienne, des enfants plus souvent prématurés avec retard de croissance pour leur âge gestationnel [3]. L'ankylose rachidienne peut poser le problème de la réalisation des péridurales, qui deviennent difficile, un risque important d'échec ou de complications à type d'hématome [13].

## CONCLUSION

Il semble démontré que la spondylarthrite en particulier lorsqu'elle est active a un impact sur la grossesse et inversement, bien que cette influence ne soit pas majeure.

Afin de limiter cet impact, il est essentiel d'évoquer le désir de parentalité de manière systématique très rapidement dès le diagnostic.

Ceci permettra d'envisager d'emblée chez ces patientes une stratégie thérapeutique compatible avec la conception et la grossesse.

## RÉFÉRENCES

1. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases, *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 219-32.
- 2- Ostensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13: 485-93.
- 3- Molto A. Rhumatismes inflammatoires chroniques et leurs traitements au cours de la grossesse. *Revue du Rhumatisme* 2017; A15 – A20.
- 4- Who infertility definitions and terminology. Who n.d. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/> (accessed September 1, 2017).
- 5- Wallenius M, skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritis. *Rheumatol Oxf Engl* 2011; 50: 1162-7.
- 6- Henes M, Froeschlinn J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases : impact of rheumatoid arthritis, Behcet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels. *Rheumatol Oxf Engl* 2015; 54: 1709-12.
- 7- Brower J, Laven JSF, hazes JMW, Schipper I, Dolhain RJEM . Loxel of serum anti-Mullerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis care Res* 2013; 65: 1534-8.
- 8- Perdriger A, Faccin M. Spondylarthrite et grossesse. *Revue du Rhumatisme* 82(2015) : 38 – 41.
- 9- ostensen M, Fuhrer L, Mathieu R, et al. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instrument. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1212-7.
- 10- salaffi F, De Angelis R, Carotti M, et al. Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis : epiedemiological profile and effect on measures of disease activity. *Rheumatol Int* 2014 ;34 : 1103-10.
- 11- Chiam NP, Lim ll. Uveitis and gender: the course of uveitis in pregnancy. *J Ophthalmol* 2014: 401915, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/401915>.
- 12- Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, et al. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol* 2012; 132:85-91.
- 13- Vaghadia H, Germain G, Tang R. Epidural analgesia in parturients with ankylosing spondylitis: a role for ultrasound surveillance and ultrasound – guided placement. *Can J Anaesth* 2013; 60: 206.

# INDEX

ACR 80, 82, 91, 96, 103, 142, 143, 164, 168, 169

Adalimumab 84, 111, 126, 127, 128, 130, 132, 134, 136, 143, 146, 169, 173

AINS 12, 14, 31, 53, 84, 95, 102, 104, 106, 107, 116, 117, 118, 119, 120, 127, 129, 138, 169, 170, 175

Ankylose 11, 49, 65, 66, 67, 71, 73, 74, 92, 104, 155, 166, 176

Antalgiques 117, 155

Anxiété 94, 107, 151, 152

Apremilast 108, 113, 140, 142, 143, 146, 147

Arthrite 11, 12, 13, 14, 15, 31, 32, 42, 43, 45, 50, 51, 52, 53, 59, 60, 76, 81, 87, 114, 132, 141, 146, 165, 166, 168, 169, 171, 172, 175

Arthrite juvénile idiopathique 11, 132, 164

Articulations interapophysaires postérieures 71

ASDAS 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 101, 126, 127, 138,

ASQOL 93, 94

ASSPIMRI 74, 99, 100

Bactéries 24, 31, 32

BAS 93, 95

BASDAI 31, 44, 47, 83, 84, 85, 86, 88, 90, 91, 96, 126, 127, 128, 129, 136, 138, 140, 151, 168

BASFI 44

BASMI 31, 47, 92, 93

BASRI 72, 97, 98

Biothérapies 7, 56, 80, 90, 114, 119, 170

BMP 37, 40

Briakinumab 103, 109

Cachexie 108

Calcaneum 16

Colonne bambou 71

Complexe majeur d'histocompatibilité 18

Corticostéroïdes 102

Coxopathies 174

Critères ASAS 10, 14, 15, 45, 81, 95 , 127

Critères de l'ESSG 13

Critères de New York 10, 11, 12, 67, 166

Critères de Rome 10

Critères des spondylarthropathies d'Amor 10

Dactylite 11, 14, 15, 45, 59, 60, 63, 81, 87, 142 , 165

Dépression 94, 107, 108, 113, 143, 151, 152 , 174

Déterminisme 18, 19 , 30

Diabète 102, 106, 109, 111 , 112

Discite 72, 74 , 166

DKK 36, 37

Dmards 82, 112, 118, 119, 120, 130, 139, 142 , 143

Dysbiose 31, 35

Education 108, 115, 119, 120, 122, 158, 160 , 162

Entérocolopathies 11, 12, 52 , 114

Enthèse 33, 36, 42, 57, 58, 59, 92, 167

Enthésite 11, 14, 15, 31, 32, 33, 36, 37, 45, 51, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 69, 72, 75, 76, 81, 87, 100, 132, 146, 168, 169, 171, 172,173

Erap1 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 169, 175

Etanercept 103, 104, 111, 115, 116, 117, 134, 138, 140, 177

Eular 74, 78, 79, 80, 89, 91, 96, 105, 107, 114, 116, 127, 128, 131, 142, 149, 168

Euroqol 93

Fertilité 178

Fracture vertébrale 76

Gène 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25

Génétique 10, 11, 18, 19, 20, 21, 22, 25

**Golimumab** 81, 82, 131

**Grossesse** 178, 179, 180, 181

**GWAS** 19, 21, 23, 24

**Hépatite B** 111

**Hépatite C** 111

**Hépatopathies**

**Héritabilité** 18, 20, 21, 25

**HLA B27** 11, 13, 15, 35, 42, 70, 175

**Hyperlipidémie** 106

**Hypertension** 106

**IL-17** 19, 23, 24, 25, 33, 34, 36, 39, 40, 143

**IL-22** 25, 33, 34, 36, 39

**IL-23** 24, 145, 146

**IL-23R** 21, 29, 35, 175

**Iléocolonoscopie**

**Immunopathogénie** 30

**Incidence** 68, 71, 42, 43, 45, 46, 106, 110, 114, 115, 138, 141, 165, 169, 171, 175

**Infections** 24, 34, 109, 115, 135, 144, 169,

**Infliximab** 80, 103, 104, 105, 115, 130, 131, 132, 134, 169, 173

**IRM** 14, 15, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 97, 99, 100, 130, 137, 171, 174

**Léflunomide** 111, 122

**Lymphome** 108, 109

**Maladie inflammatoire des intestins et du colon** 11

**MASEI** 61, 101

**MASES** 61, 101

**Méthotrexate** 107, 110, 111, 122, 173

**Microbiote** 25, 31, 32, 33, 35

**Mimétisme moléculaire** 22

**Néphropathies** 111

**Obésité** 106, 109, 110, 112

Ostéite 14, 68, 69, 76

Ostéoporose 76, 106, 108

Peptide arthritogène 21, 22, 25

Physiopathogénie

Polarthrite rhumatoïde 60, 80, 88, 91, 107, 110, 112, 117, 117, 121, 134, 145, 147, 179

Polymorphismes 18, 19, 22, 23, 24, 25, 30, 33

Post partum 179, 180

Prévalence 21, 27, 31, 42, 43, 44, 45, 52, 77, 106, 108, 110, 111, 168, 169, 175

Pseudarthrose 72

Psoriasis 11, 12, 13, 14, 15, 24, 31, 45, 52, 53, 54, 102, 103, 106, 107, 108, 109, 101, 112, 118, 128, 137, 142, 143, 164, 165, 176, 177

Radiographie 14

RASSS 72, 74, 98, 99

Rééducation fonctionnelle 155

Rhumatisme psoriasique 32, 52, 56, 60, 87, 91, 96, 103, 114, 118, 129, 130, 141, 143

Rhumatismes inflammatoires chroniques 11, 18, 151

Rituximab 140, 146

Romanus 14, 72, 74,

Sacroiliite 12, 13, 14, 15, 56, 65, 66, 69, 70, 75,

Sarcopénie 108

SASSS 44, 47, 72, 73, 74, 97, 98, 99, 139

Scintigraphie 75

Score SPARCC 70, 99

Secukinumab 120, 139, 140, 141, 145, 146, 147

SEI 7, 10, 20, 58, 61, 68, 69, 101, 112, 115, 159,

Sex-ratio 42,

Sexualité 174

SF-12 93, 36, 26, 27, 39, 101, 111, 124, 135, 136, 147

SPARCC 70, 99,

SPECT/CT 75

Spondylarthrite ankylosante 11, 12, 15, 18, 27, 29, 31, 32, 34, 48, 67, 77, 85, 103, 114, 120, 129, 130, 139, 145, 161, 162,

Spondylarthropathies 10, 11, 16, 18, 27, 42, 43, 46, 50, 62, 78, 109, 114, 132, 160, 171

Spondylite 12, 72, 73, 74, 161

Spondyloarthrite axiale non radiographique 14, 15, 31, 118

Spondyloarthrites 10, 30, 31, 42, 48, 56, 64, 66, 70, 73, 78, 106, 120, 123, 142, 145, 168, 173

Spondylodiscite 72, 77, 170

Squaring 71, 72

Sulfasalazine 13, 52, 83, 111, 122

Syndesmophyte 59, 70, 71, 72, 76, 78, 79, 98, 100, 170

Syndrome métabolique 106, 107

TDM 64, 69, 76

Tendon d'achille 15, 36, 10, 169

TEP-scan 77

TGF 37

Tight disease control 80

TNF $\alpha$  107, 108, 109, 110, 111, 112, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 142, 143

Tocilizumab 145, 150

Traitements de fond 13, 110, 122, 123

Transcriptomique 19

Treat to target 80, 83, 88, 138

Tuberculose 105, 131, 140

UPR 22, 33

Ustekinumab 103, 109, 110, 129, 139, 140, 141, 142, 145, 146, 147

Uvéite antérieure 11, 164

Wnt/DKK 36



