



**FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MARSEILLE**



UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE
AIX-MARSEILLE II

Maitre de Stage : Dr Gaétan Gentile

Récit de Situation Complexe en Ambulatoire :

« A propos d'une patiente de
19 ans, prise en charge pour une
maladie de Crohn et
spondylarthropathie en rémission
après traitement par anti-TNF
alpha »

CASSIR Nadim

IMG - DES Médecine Générale

3^{ème} semestre

Mail : nadimcassir@hotmail.it

Avril 2009

PLAN

1^{ère} Partie: Cas clinique

2^{ème} Partie: Questions

- 1 / Concept de spondylarthropathie?
- 2 / Relations entre SPA et maladie de Crohn ?
- 3 / Prescription des anti-TNF alpha?

3^{ème} Partie: Discussion-Conclusion

4^{ème} Partie :Bibliographie

1^{ère} Partie: Cas clinique

1.1 RECIT

Le 01/04/09 Mlle M âgée de 19 ans consulte pour un bilan de contrôle après 6 ans de prise en charge pour Spondylarthrite et Maladie de Crohn, traitée jusqu'à récemment par Anti-TNF alpha, et considérée en rémission.

Celle-ci avait notamment présenté des infections urinaires et O.R.L. communautaires à répétition, secondairement au traitement immunosuppresseur, fortement invalidantes.

A l'examen clinique, aucune douleur articulaire ni abdominale n'étaient retrouvés. Reste de l'examen sans particularités.

1.2 PROBLEMATIQUES

Peut-on suivre, en coordination avec un spécialiste, une patiente présentant une spondylarthropathie avec maladie de Crohn en cabinet de ville ?

Cela ne nécessite-t-il pas une connaissance plus approfondie de ces pathologies, ainsi que de leurs traitements ?

Quelle est la place du Médecin Généraliste dans le suivi, et la prise de décision quant à la prise en charge de ces pathologies ?

Peut-on se contenter d'adresser et de suivre les instructions du confrère spécialiste ?

Les indications de ceux-ci sont-elle suffisantes pour une prise en charge optimale ?

1.3 HISTOIRE DE LA MALADIE

Le 19/09/03 :

Mlle M, 13 ans consulte pour douleurs abdominales et anales.

Pas d'antécédents personnels : RAS

Au niveau des antécédents familiaux : père SpA (HLA B27 positif).

Le 18/11/03 :

La coloscopie retrouve des lésions caractéristiques de Maladie de Crohn au niveau du colon sigmoïde, avec fistules anales.

Pas de syndrome inflammatoire biologique.

Une demande d'A.L.D. est donc réalisée.

Le 16/03/04 :

Après avis du Gastro-Entérologue, la patiente est mise sous Pentasa°.

Le 15/07/04 :

La patiente consulte pour arthralgies diffuses, dorso-lombalgies, douleur medio-sternale très intenses et invalidantes.

Le 22/09/04 :

Les Radiographies dorso-lombaire, sacro-illiaque, et thoracique sont sans particularités.

Après avis rhumatologique la patiente est mise sous Corticothérapie.

Le 29/08/05 :

Une U.I.V. est réalisée pour infections urinaires à répétition, ne retrouvant qu'une hypotonie des cavités urinaires.

Le 12/09/07 :

La recherche de HLA B27 est négative.

Les bilans sanguins successifs ne retrouvent pas de syndrome inflammatoire biologique.

Le 10/10/07 :

Le rhumatologue pose le diagnostic de Spondylarthropathie.

Une deuxième demande d'A.L.D. est alors demandée.

Le 12/10/07 :

Un bilan biologique préthérapeutique en vue d'un traitement par Salazopyrine est réalisé (prescription par le Médecin Généraliste) : négatif.

Le 16/10/07 :

Un traitement par Salazopyrine° + Lamaline° + Nabucox° est débuté par le Rhumatologue.

Le 27/10/07 :

Le bilan de suivi est négatif.

Le 17/12/07:

La patiente présente de nouvelles crises douloureuses rebelles au traitement.

Après avis Rhumatologique un bilan préthérapeutique anti-TNF alpha est réalisé : négatif.

Un traitement par Humira° est donc débuté.

Le 03/05/08 :

L'Humira° (en concertation avec le Rhumatologue) est arrêté à cause des infections urinaires basses à répétition (ECBU positives ; Echographie rénale négative.)

Le 27/05/08 :

Le Rhumatologue débute un traitement par Enbrel° devant la récurrence de crise douloureuse colique, selles glairo-sanglantes, et douleurs articulaires périphériques.

Le 15/09/08 :

Le bilan de suivi est négatif.

La patiente débute alors une rééducation fonctionnelle, qui lui permet une reprise de son activité physique.

Le 29/11/08 :

L'Enbrel° est arrêté (en concertation avec le Rhumatologue), devant une rémission des symptômes, et la persistance d'infections urinaires à répétition (ECBU pos.).

2^{ème} Partie: Questions

2.1 CONCEPT DE SPONDYLARTHROPATHIE



Le concept de spondylarthropathie (SpA) regroupe des rhumatismes inflammatoires chroniques qui partagent certaines de leurs manifestations cliniques ainsi qu'un terrain génétique commun. En font partie la spondylarthrite ankylosante (SA), le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires.

La prévalence globale de l'ensemble des SpA est de 0,35 % en France, le *sex ratio* étant de 1,2 (H/F).

Les manifestations cliniques des SpA combinent de façon variable :

- un syndrome pelvi-rachidien ou axial (atteinte rachidienne et sacroiliite)
- un syndrome enthésopathique
- un syndrome articulaire périphérique ;
- un syndrome extra-articulaire (iritis, psoriasis, balanite, urétrite, diarrhée, entérocolopathie inflammatoire).

2.2 MANIFESTATIONS CLINIQUES COMMUNES DES SPONDYLARTHROPATHIES

2.2.1 Syndrome pelvirachidien

- Dorsolombalgies inflammatoires :

Il s'agit de dorsolombalgies présentes depuis au moins trois mois, d'horaire inflammatoire (réveil nocturne, dérouillage matinal de plus de 30 minutes), aggravées par le repos mais cédant à l'activité physique.

L'examen clinique montre une raideur axiale (évaluée par la mesure de l'indice de Schöber) puis l'ankylose rachidienne dont l'un des premiers signes est la disparition de la lordose lombaire physiologique (évaluée par la distance L3-mur).

- Fessalgies :

La sacroiliite se traduit par l'apparition de douleurs de la fesse d'horaire le plus souvent inflammatoire. La douleur fessière est soit unilatérale, soit bilatérale, soit à bascule (« sciatalgie tronquée »).

2.2.2 Syndrome articulaire périphérique

- *Oligoarthritis*:

Il s'agit d'une oligoarthritis des membres inférieurs touchant volontiers les grosses articulations (par ordre de fréquence le genou puis la cheville).

- *Enthésite* :

Toutes les enthèses peuvent être atteintes, mais les enthésites (d'horaire inflammatoire) siègent de façon préférentielle aux membres inférieurs. L'atteinte la plus fréquente et la plus caractéristique est la talalgie.

- *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.

2.2.3 Syndrome extra-articulaire

- *Uvéite aiguë antérieure* :

Il s'agit d'une uvéite aiguë antérieure, non granulomateuse dans la plupart des cas, souvent pauci-symptomatique mais parfois sévère. Cette uvéite est uni- ou bilatérale, voire à bascule. Elle s'associe rarement à une atteinte postérieure mais sa répétition peut conduire à des synéchies. Le dépistage et la surveillance de cette atteinte sont absolument nécessaires.

- *Entérocolopathie inflammatoire* :

2.2.3.a *Les arthropathies des MICI*

- Atteinte articulaire périphérique : elle est observée dans 3 - 23 % des cas, sans prépondérance sexuelle, avec une prévalence plus élevée dans la MdC. En l'absence d'atteinte axiale, il n'y a pas de liaison particulière avec HLA-B27. Dans plus de 90 % des cas, l'atteinte articulaire débute avec ou après le début de la maladie digestive, et évolue ensuite parallèlement aux poussées évolutives intestinales. Il s'agit habituellement d'une oligo-arthrite asymétrique, touchant préférentiellement les membres inférieurs, avec parfois dactylite (doigt en saucisse) et talalgies. Les accès régressent le plus souvent sans séquelles après quelques semaines voire quelques mois, mais dans 10 % des cas environ l'évolution est chronique, voire érosive. Dans la RCH la liaison temporelle entre arthrites et inflammation intestinale est plus nette que dans la MC, et la résection de la partie lésée du colon entraîne habituellement une rémission de l'atteinte articulaire.

- Atteinte axiale diffuse : elle touche surtout les hommes, prenant l'aspect d'une pelvispondylite rhumatismale ; elle est présente dans 2 - 11% des cas, soit 10 - 30 fois plus que dans la population générale. Il peut s'y ajouter des arthrites périphériques, des enthésiopathies, et parfois une uvéite. L'antigène HLA-B27 est présent dans 50 - 75 % des cas, contre 95 % dans la SA idiopathique. Dans plus de la moitié des cas, l'atteinte axiale précède l'atteinte digestive ; elle évolue ensuite de manière autonome, et n'est pas influencée par la chirurgie colique.

- Sacro-iliite radiologique isolée : une sacro-iliite radiologique isolée non liée à HLA-B27, habituellement symétrique et asymptomatique, est observée dans 4 et 18 % des MICI. Lorsque la sacro-iliite est symptomatique, il n'y a aucune corrélation avec l'activité de la pathologie digestive.

- Génétique : le gène CARD15/NOD2 est exprimé de façon prédominante dans les monocytes où il se lie au muramyl-dipeptide bactérien et joue un rôle antibactérien et anti-inflammatoire.

Trois principales mutations situées dans le domaine LRR ont été associées à la MdC : R702W, G908R et 1007fs (frameshift), la dernière induisant un arrêt de transcription du gène et étant la plus parlante. Le séquençage complet de ce gène chez 100 patients atteints de SpA n'a pas montré de variant associé à la maladie. Il n'a pas non plus été observé d'association intrafamiliale entre SpA et aucun des trois principaux variants associés à la MdC. Plusieurs études d'association entre les variants associés à la MdC et la SA, avec ou sans MICI sont restées négatives. L'ensemble de ces résultats permet de

conclure que le gène CARD15/NOD2 ne contribue pas de façon significative à la prédisposition génétique aux SpA.

2.2.3.b *Atteintes intestinales au cours des spondylarthropathies*

- Arthrite réactionnelle entérogène : les arthrites réactionnelles entérogènes (ARe) se traduisent par une atteinte pauci-articulaire asymétrique intéressant préférentiellement les membres inférieurs. Les poussées régressent le plus souvent en 4 à 5 mois, mais une évolution chronique survient dans 10 % des cas environ. L'antigène HLA-B27 est présent dans 50 à 80 % des cas. Les études endoscopiques ont montré une corrélation entre l'inflammation intestinale et les arthrites, dont l'évolution est prolongée lorsque les lésions intestinales ont un aspect chronique simulant la MC.

- Pelvispondylite rhumatismale : chez les patients atteints de pelvispondylite rhumatismale, une MICI apparaît au cours de l'évolution dans 2 à 18 % des cas, avec un délai qui peut atteindre 20 ans. De plus, des études endoscopiques, ont montré que les lésions intestinales asymptomatiques étaient présentes dans 30 à 50 % des cas de SA, avec une prévalence plus élevée en cas d'arthrite périphérique et lorsque HLA-B27 est absent. La prévalence de l'allèle HLA-BW62 est augmentée en cas de lésions inflammatoires chroniques (23 %), surtout lorsqu'elles évoquent la maladie de Crohn (50 %), et normale en cas de lésion inflammatoire aiguë. BW62 pourrait ainsi prédisposer au développement de lésions inflammatoires chroniques de l'intestin.

- SpA indifférenciée : l'iléocolonoscopie systématique révèle que 35 à 70 % des patients atteints de SpA indifférenciée ont des lésions intestinales. Les facteurs prédictifs d'une telle évolution sont l'augmentation des marqueurs de l'inflammation (VS et CRP), la présence de signes histologiques d'inflammation intestinale chronique et l'absence de HLA-B27 lorsqu'il existe une sacro-iliite.

2.2.3.c *Physiopathologie*

La physiopathologie des manifestations rhumatologiques des MICI reste mal connue. Elle pourrait faire intervenir la flore microbienne intestinale, le système immunitaire,

le terrain génétique, et peut-être l'augmentation de la perméabilité intestinale, susceptible de favoriser le passage systémique de certains composés toxiques ou bactériens.

- Le mécanisme infectieux : le rôle de *Klebsiella pneumoniae* a été suggéré au cours de la SA, mais l'intervention de la flore bactérienne intraluminaire est surtout nette dans les ARe, au cours desquelles des composants inertes de *Yersinia*, *Salmonella* ou *Shigella*, ont pu être mis en évidence dans les articulations atteintes.

- La réponse immunitaire : le rôle joué par les lymphocytes T (CD4+ ; CD8+) dans les MICI et les SpA paraît plus solidement étayé. En effet, l'infiltrat inflammatoire retrouvé dans la paroi iléale, la membrane synoviale, et même sacro-iliaque, sont faits essentiellement de cellules T. Il a été démontré que les cellules T de la sous-muqueuse intestinale seraient physiologiquement tolérantes vis-à-vis de la flore intestinale autologue, alors que celle-ci provoque une réponse proliférative et cytolytique des cellules T isolées dans les MICI. Il semble donc exister dans les MICI une rupture de cette tolérance physiologique, induisant une réaction inflammatoire locale, susceptible de favoriser la mise en circulation d'antigènes bactériens vers les structures synoviales et cartilagineuses.

2.2.3.d Traitement

Au cours des SpA, le traitement des manifestations intestinales est habituellement dissocié de celui des manifestations rhumatologiques. Néanmoins, une amélioration des symptômes articulaires, notamment périphériques, peut accompagner la rémission intestinale. A l'inverse, le traitement des symptômes articulaires par les AINS doit être prudent pour éviter l'aggravation des lésions intestinales. Au cours des MICI, les corticoïdes utilisés par voie générale peuvent contrôler à la fois les symptômes digestifs et les symptômes articulaires périphériques qui les accompagnent. A l'inverse, leur effet est limité ou nul dans le traitement de l'atteinte du tronc au cours des SpA. Les agents à base d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont largement utilisés dans le traitement des MICI, mais aussi dans les SpA. Il s'agit de la sulfasalazine (SSZ). La plupart des études contrôlées concluent à une efficacité de la SSZ sur l'atteinte axiale des SpA, à la dose de 2-3 g/j, et avec un délai qui peut atteindre 6 à 12 semaines. Enfin, les anticorps anti-TNF sont efficaces au cours de la MC résistant aux corticoïdes, ainsi que comme traitement de la SA, avec une activité persistant 6 à 7 semaines après chaque administration.

Les critères diagnostiques

Critères d'Amor. Diagnostic = score supérieur à 6 points (Sn= 85% ;
Spé= 90%)

Catégorie	Critère	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
	Oligoarthrite 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'entérocolopathie 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'entérocolopathies 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

Critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). Un critère majeur + un critère mineur permettent le diagnostic. (Sn= 87% ; Spé= 87%)

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'uvéite ou d'entérocologie
	Psoriasis
	Maladie inflammatoire intestinale (entérocologie)
	Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë dans le mois précédent l'arthrite
	Diarrhée aiguë
	Douleurs fessières à bascule
	Enthésopathie
	Sacroiliite radiologique (bilatérale si grade ≥ 2 , unilatérale si grade > 3)

Critères de New York modifiés de spondylarthrite ankylosante :

1. Critère radiologique

- a. Sacroiliite de grade ≥ 2 si sacroiliite bilatérale ou
- b. Sacro-iliite de grade ≥ 3 si sacroiliite unilatérale.

2. Critères cliniques (au moins 1)

- a. Lombalgies et raideur lombaire de plus de trois mois améliorées par l'activité physique et non soulagées par le repos.
- b. Limitation de la mobilité du rachis lombaire dans le plan sagittal et frontal.
- c. Limitation de l'expansion thoracique par rapport aux valeurs de sujets de même âge et même sexe.

2.3 DIFFÉRENTS TYPES DE SPA

2.3.1 Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante (SA) est la forme la plus typique et la plus sévère caractérisée par une enthésite du squelette axial (rachis et sacro-iliaques) conduisant à une ankylose. Sur le plan clinique, elle se manifeste par un syndrome pelvi-rachidien prédominant. L'atteinte sacro-iliaque radiologique, la sacroiliite stade II bilatérale ou stade III, est indispensable pour porter le diagnostic de SA.

Dans certaines formes sévères, l'évolution peut se faire vers une ankylose rachidienne complète, par ossification des enthèses.

L'atteinte rhumatismale périphérique est présente dans 50 % des cas. La manifestation extrarhumatisme la plus fréquente est l'uvéite antérieure

aiguë, présente dans 10 à 30 % des cas, parfois révélatrice et évoluant de façon indépendante de l'atteinte rhumatismale.

L'évolution chronique de la SA se fait par poussées, plus ou moins interrompues par des périodes de rémission

2.3.2 Rhumatisme psoriasique

2.3.3 Arthrites réactionnelles

Les arthrites réactionnelles (Are) 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 Fiessinger-Leroy-Reiter est la forme la plus complète d'Are 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 Pseudotuberculosis, Salmonella enteritidis et Typhimurium, Campylobacter jejuni. L'association au HLA-B27 concerne 50 à 95 % des cas. L'évolution de l'atteinte articulaire se fait sur un mode chronique dans 10 à 20 % des cas.

2.3.4 Entérocolopathies inflammatoires chroniques

Dans 10 à 20 % des maladies de Crohn et des rectocolites hémorragiques, surviennent des arthrites périphériques ou une sacroiliite radiologique le plus souvent asymptomatique. Une forme axiale complète remplissant les critères de SA est plus rare : moins de 5 %. Classiquement, l'atteinte périphérique évolue parallèlement à l'atteinte digestive, contrairement à l'atteinte axiale qui évolue pour son propre compte.

2.3.5 Spondylarthropathies indifférenciées

Les spondylarthropathies indifférenciées (SpAi) sont des SpA répondant aux critères de l'ESSG ou de B. Amor. L'enthésite périphérique est la manifestation clinique la plus fréquente, présente chez 92 % des patients. Il s'agit habituellement de formes plus bénignes mais dont l'évolution peut se faire vers une forme différenciée.

2.4 RÔLE DU TERRAIN GÉNÉTIQUE : LE HLA-B27

On observe une agrégation familiale des SpA chez 20 à 30 % des patients.

Le HLA-B27 qui est un allèle normal du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est très fortement associé avec la SA. La prévalence du HLA-B27 dans la population générale caucasienne est de 6 à 8 %. La prévalence du HLA-B27 parmi les malades atteints de SA est supérieure à 90 %, de 63 à 75 % parmi les malades souffrant d'Are ou de syndrome de Reiter, de 50 à 70 % pour le rhumatisme psoriasique et les rhumatismes associés aux entérocopathies inflammatoires.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont évoquées : le HLA-B27 porterait des motifs analogues à certains déterminants antigéniques bactériens (mimétisme moléculaire), ce qui pourrait faciliter, à l'occasion d'une infection bactérienne, une rupture de la tolérance vis à vis du HLA-B27. Le rôle de présentation antigénique de la molécule HLA de classe I, ainsi que l'isolement de bactéries ou de constituants bactériens dans le tissu synovial ou le liquide articulaire au cours des Are plaident en faveur d'une origine microbienne des SpA. Dans cette hypothèse, le HLA-B27 empêcherait l'élimination des bactéries.

2.5 EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES AU COURS DES SPA

2.5.1 Radiographie conventionnelle

Les clichés du rachis cervical, dorsal et lombaire de face et de profil, et du bassin de face sont nécessaires pour mettre en évidence des lésions caractéristiques des

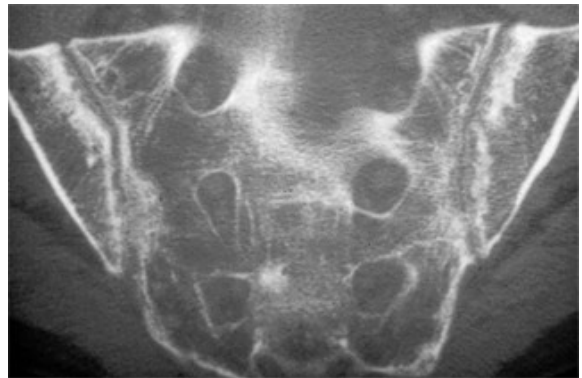
spondylarthropathies. En fonction des manifestations cliniques, d'autres clichés peuvent être demandés.

Il faudra rechercher sur la radiographie conventionnelle les différents stades évolutifs de l'enthésopathie :

- Stade 0, infraradiologique, correspondant à l'inflammation de la zone d'enthèse sans traduction radioclinique ;
- Stade I : érosion ou irrégularité du cortex et ostéopénie sous-chondrale à l'insertion osseuse de l'enthèse ;
- Stade II : apparition d'une érosion avec ébauche d'apposition périostée
- Stade III : apparition d'un enthésophyte, il s'agit d'une ossification cicatricielle le long de l'enthèse .

Particularités de la charnière dorso-lombaire :

L'existence de syndesmophytes ascendants ou descendants puis, dans les formes ankylosantes, la constitution d'ossifications des ligaments intervertébraux, étagées le long du rachis dorsolombaire « colonne bambou »)



2.5.2 IRM

De nombreux travaux suggèrent que l'IRM du rachis dorsal et lombaire et l'IRM des sacro-iliaques apportent des arguments importants pour le diagnostic précoce des SpA.

2.5.3 Scintigraphie osseuse au TmC 99

Meilleure sensibilité pour le diagnostic positif d'enthésite et de permettre l'étude simultanée de l'ensemble du squelette, mais sa spécificité est en revanche faible.

2.5.4 CRP et/ou VS

On estime que 60 % des patients souffrant de SpA et non traités ont une CRP et/ou un VS anormale, mais le syndrome inflammatoire est habituellement plus modeste que dans les autres rhumatismes inflammatoires.

3.1 PRINCIPES GÉNÉRAUX PHARMACOLOGIQUES ET NON PHARMACOLOGIQUES DU TRAITEMENT D'UNE SPONDYLARTHRITE

3.1.1 Traitement médicamenteux

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les AINS sont efficaces dans plus de 70 % des cas sur la lombalgie inflammatoire au début de la maladie.

Les AINS sont habituellement rapidement efficaces et si l'AINS est arrêté, une rechute douloureuse est observée en moins de 48 heures. L'AINS doit être utilisé à dose optimale avec, si possible, la prise le soir d'une forme à libération prolongée permettant de couvrir toute la phase inflammatoire nocturne et matinale.

En cas d'échec, après quelques jours de traitement, il convient de faire l'essai d'un autre AINS. Au moins 3 à 5 anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être essayés successivement avant de conclure à l'échec des AINS.

- Traitements locaux :

Un geste local peut être réalisé en cas d'arthrite (infiltration corticoïde, synoviorthèse isotopique) ou d'enthésopathie (infiltration cortisonique) rebelle aux AINS.

- Sulfasalazine (Salazopyrine) :

Elle est surtout efficace sur les arthrites périphériques, son action sur les formes axiales semble plus modeste.

- Anti-TNF- α :

a/ Généralités :

Ces traitements ont une efficacité remarquable sur les spondylarthropathies (AMM), et sur la Maladie de Crohn (AMM pour les Ac monoclonaux).

Les trois molécules actuellement commercialisées sont :

Infliximab (Remicade*) : AC monoclonal anti TNFa chimérique (domaines variable murin, constant humain).

Etanercept (Enbrel *) : protéine de fusion associant 2 récepteurs RII du TNFa à un récepteur Fc humain IgG1.

Adalimumab (Humira *) : AC monoclonal humain anti TNFa. .

Premier auteur	Produit	Dose	Nombre de patients	Durée de suivi (semaines)	Critère Principal	Résultats (a)
Braun	infiximab	5 mg/kg	70	12	BASDAI 50	53 vs 9
Gorman	etanercept	25 mg \times 2/semaine	12	16	composite	80 vs 30
Brandt	etanercept	25 mg \times 2/semaine	40	6	BASDAI 50	57 vs 6
Davis	etanercept	25 mg \times 2/semaine	277	24	ASAS 20	59 vs 28
Calin	etanercept	25 mg \times 2/semaine	84	12	ASAS 20	60 vs 23

		e				
--	--	---	--	--	--	--

Spondylarthrite ankylosante et médicaments anti-TNFa : études contrôlées

BASDAI 50 : *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index* :

amélioration supérieure ou égale à 50 % ;

ASAS 20 : critère de réponse du groupe « ASsessments

in Ankylosing Spondylitis » : amélioration supérieure ou égale à 20 %.

a : Pourcentage de patients répondeurs dans le groupe traité vs placebo.

b/ Indications :

Chez les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante, répondant aux critères diagnostiques de New York modifiés, le groupe ASAS propose les recommandations suivantes pour débuter un médicament anti-TNFa :

- **une activité de la maladie depuis au moins quatre semaines**, définie par un score BASDAI égal ou supérieur à quatre (sur 10) et l'opinion d'un rhumatologue ou autre médecin expert dans les spondylarthropathies et les traitements biologiques, fondée sur les données cliniques, biologiques (VS et CRP) et d'imagerie (radiographies, imagerie par résonance magnétique) ;
- **une résistance de la maladie au traitement conventionnel**, définie par l'échec d'au moins deux AINS successifs, à dose maximale tolérée, pendant trois mois au minimum (incluant ou non la butazolidine), l'échec d'injections (au minimum 2) de corticoïdes intra-articulaires ou des enthèses si nécessaire, et échec de la sulfasalazine chez les patients avec arthrites périphériques ;
- **l'absence de contre-indication** (infections, cancer, etc.).

c/ posologies :

Les posologies actuellement préconisées sont pour l'etanercept de 25 mg deux fois par semaine par injection sous-cutanée et pour l'infliximab de 5 mg/kg, administré par perfusion intraveineuse aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les six à huit semaines.

d/ Contre-indications absolues :

Infections actives, aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires (en particulier tuberculose, VIH et infection chronique

par le VHB).

Néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, à potentiel évolutif.

Insuffisance cardiaque classe III et IV (NYHA).

Maladie démyélinisante.

Grossesse ou allaitement.

e/ Contre-indication relative :

- Ulcère cutané
- Infection chronique
- Tuberculose latente non traitée
- Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois
- Cathétérisme urinaire à demeure
- Diabète non contrôlé, BPCO
- Cancers de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris
- Lésions précancéreuses, telles que: polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, myélodysplasie.

f/ Bilan préthérapeutique :

- Hémogramme
- Électrophorèse des protéines sériques
- Transaminases
- Sérologies hépatites B et C et, avec accord du patient, sérologie VIH
- Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs
- Radiographie de thorax
- Intradermoréaction à la tuberculine à 5UI (Tubertest®)
- En fonction de la clinique : panoramique dentaire, Blondeau, ECBU, avis cardiologique.

g/ Tolérance :

Les anti-TNF α sont associés à une plus grande fréquence des infections (Les infections bronchopulmonaires et ORL bénignes sont plus fréquentes mais la préoccupation initiale à court terme reste constituée par les infections opportunistes et en particulier la Tuberculose) et ont également probablement un rôle révélateur de certaines affections malignes comme les lymphomes malins et sont clairement responsables de l'apparition de cancers cutanés non mélaniques.

h/ Surveillance

Le suivi des patients atteints de SA ou de RP traités par anti-TNF α sera assuré

par un médecin spécialiste en rhumatologie **en association avec le médecin traitant.**

Ce suivi a pour but d'évaluer l'efficacité des traitements et de surveiller l'apparition

d'éventuels effets indésirables. Il doit comprendre :

- Pour la clinique :

- recueil des mesures d'activité et de sévérité définis par l'ASAS

(*Assessments in*

Ankylosing Spondylitis) couvrant quatre domaines [19] : évaluation globale du patient, douleur, fonction (évaluée par le score BASFI), inflammation (raideur matinale) ; la réponse ASAS 20 est définie par une amélioration supérieure ou égale à 20% par rapport à l'état initial.

- évaluation globale de la maladie par le patient

- douleur

- mesures de mobilité rachidienne

- BASDAI (autoquestionnaire composé de six échelles visuelles analogiques de 10 cm

portant sur la fatigue, la douleur du rachis, des arthrites périphériques, des enthèses et la raideur matinale [18].)

- nombre d'articulations gonflées et/ou douloureuses.

- recherche systématique d'effets indésirables des traitements.

- Pour la biologie :

- vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, hémogramme, transaminases

- paramètres de suivi des traitements associés

- Pour l'imagerie :

La prescription d'anti-TNF α en l'état actuel des connaissances ne modifie pas les

pratiques usuelles de surveillance par imagerie des SA et RP.

- Le rythme de suivi sera différent en fonction des molécules et de leur voie

d'administration.

- Pour les patients traités par infliximab, le suivi clinique et biologique se fera

au moment des perfusions

- Pour les patients traités par anti-TNF α par voie sous-cutanée, le suivi clinique et biologique se fera tous les 2 à 3 mois.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 12 semaines de traitement, le traitement anti-TNF sera considéré comme insuffisamment efficace et arrêté.

i/ Cas de figure :

- bonne réponse :
amélioration du score BASDAI (évalué par médecin expert) supérieure ou égale à 50 %.
- non réponse :
 - Il n'y a pas d'argument pour recommander l'introduction d'un traitement de fond.
 - Une modification de la fréquence des perfusions ou de la posologie est possible pour l'infliximab, sans arguments pour soutenir un rythme inférieur à toutes les 6 semaines ou une posologie supérieure à 5 mg/kg.
 - Le remplacement d'un anti-TNF par un autre anti-TNF est possible.
- intolérance :
La reprise ou le changement d'anti-TNF doit être discuté en fonction de la nature de l'effet indésirable
- rémission :
En cas de rémission prolongée, il est possible d'envisager une réduction de l'anti-TNF alpha.

j/ Pronostic :

Des études suggèrent l'existence de marqueurs prédictifs de meilleure réponse, comme :

- une durée de la maladie courte ;
- un score fonctionnel (BASFI) initial bas ;
- un score BASDAI initial élevé
- et une élévation de la CRP.

Les médicaments anti-TNFa ont un début d'action rapide et un taux de maintien thérapeutique élevé. Cependant, ils n'ont qu'un effet suspensif sur la maladie objectivé par une récurrence des symptômes à l'arrêt du traitement, avec un délai variable selon la demi-vie de la molécule utilisée : en moyenne moins de 14 semaines pour l'infliximab et six semaines pour l'etanercept.

3.1.2 Traitements non pharmacologiques

- **Travail kinésithérapique** (surtout dans la spondylarthrite ankylosante) : en extension rachidienne, avec travail de l'amplitude respiratoire est indispensable.
- **Aide psycho-sociale, Physiothérapie, Ergothérapie...**

3^{ème} Partie: Discussion-Conclusion

- Les Spondylarthropathies sont à la croisée de plusieurs spécialités (Rhumatologue, Gastro-entérologue, Ophtalmologue, Dermatologue, Infectiologue...).
- Il semble important de reconnaître la place centrale du Médecin Généraliste dans la démarche diagnostique, la coordination des soins, le suivi du traitement par anti-TNF alpha.
- Il existe une relation rapprochée entre MdC et SpA. Certains auteurs se questionnent sur l'intérêt de la Fibro-coloscopie de dépistage chez les patients présentant une spondylarthropathie avec une symptomatologie digestive à bas bruit?
- Il a été démontré une réduction du risque infectieux sous anti-TNF alpha lorsque la prescription et le suivi sont bien cadrés (connaissance de la pathologie et des recommandations).
- De nombreux articles portant sur des études prospectives, randomisées, ont montré une efficacité du traitement anti-TNF alpha sur la MdC, et sur la SpA.
- On peut se questionner des répercussions sur la flore intestinale et résistances antibiotiques lors de traitements antibiotiques à répétition ?

4^{ème} Partie : Bibliographie

- *Abrégé de Rhumatologie. Masson*
- *Lugering, Gastroenterology 2001*
- *M. Breban et al. / Revue du Rhumatisme 73 (2006) 665–672*
- *Ferreiros-Vidal I, Amarelo J, Barros F, Carracedo A, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Lack of association of ankylosing spondylitis with the most common NOD2 susceptibility alleles to Crohn's disease. J Rheumatol 2003;30:102–4.*
- *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2008;66(3):203-9*
Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65:423-32.
- *Barkham N, Keen H, Coates L, et al. A randomised controlled trial of infliximab shows clinical and MRI efficacy in patients with HLA B27 positive very early ankylosing spondylitis. Presented at the American College of Rheumatology Meeting, Boston, November 7-11, 2007.*
- *R Vinceneux, Entéropathies et spondylarthropathies Rev Méd Interne 2002 ; 23 Suppl 1 : 23-26.*
- *Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab : a randomised controlled*

multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187–93.

■ Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Rudwaleit M, Alten R, Burmester A, et al. Clinical response to long-term therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis – results after 3 years. *American College of Rheumatology: 68th Annual Scientific Meeting. Arthritis Rheum* 2004;50(Suppl 9):S217 Presentation n°453.

■ Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002;29:959–65.

■ Gorman JD, Sack KE, Davis Jr. JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . *N Engl J Med* 2002;346: 1349–56.

■ Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebocontrolled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667–75.

■ Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo- Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1594–600.

■ Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2728-36.

■ Mié1ants H, Veys EM, Joos R, Noens L, Cuvelier C, De Vos M. HLA antigens in seronegative spondylarthropathies. *Reactive arthritis and arthritis in ankylosing spondylitis : relation to gut inflammation.* *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 466-71.

■ Dougados M, Chaussade S. Traitement des arthropathies en relation avec des affections inflammatoires de l'intestin. *Rhumatologie en Europe* 1997 ; 26 : 27-30.

■ Brandt J, Haibel H, Sieper J, Reddig 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(4):361-8.

■ P. Gaudin / Faut il avoir peur des anti TNF α . *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 971–974

■ Ferreiros-Vidal I, Amarelo J, Barros F, Carracedo A, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. Lack of association of ankylosing spondylitis with the most common NOD2 susceptibility alleles to Crohn's disease. *J Rheumatol* 2003;30:102–4.

■ L'AFSSAPS. *Recommandations nationales : prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α - Mise à jour du 15 juin 2006.*

■ *Bilan préthérapeutique 2008 Société Française de Rhumatologie.*
Publié par Elsevier Masson SAS

■ *Absence d'augmentation du risque de lymphome sous anti-TNF α :
résultats de l'observatoire prospectif RATIO sur 16 cas de lymphomes
sous anti TNF α en deux ans en France X. Mariette* *Revue du
Rhumatisme 73 (2006) 1025–1030*

■ *S. Pavy et al. Spondylarthropathies et médicaments anti-TNF α / La
revue de médecine interne 26 (2005) 717–724*

■ *T. Pham et al. Recommandations de la Société française de
rhumatologie*

*pour l'utilisation des agents anti-TNF α dans la spondylarthrite
ankylosante et le rhumatisme psoriasique / Revue du Rhumatisme
73 (2006) 936–943.*