

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1990

THESE N° 189

**TRAITEMENT DE FOND  
DES SPONDYLARTHROPATHIES  
PAR LA SALAZOPYRINE.  
Etude prospective ouverte portant  
sur 33 patients**

**T H E S E**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 30 Novembre 1990*

par

**André MARTCHENKO**

né le 9 Mars 1960 à Dreux (Eure-et-Loir)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur DESPROGES-GOTTERON ..... PRESIDENT  
Monsieur le Professeur DUMAS ..... JUGE  
Monsieur le Professeur LABROUSSE ..... JUGE  
Monsieur le Professeur TREVES ..... JUGE

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

\*\*\*\*\*

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Je dédie cette thèse à mes Parents.

Je remercie de tout mon coeur,  
Tous ceux qui m'ont aidé.

**A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur R. DESPROGES-GOTTERON,**

Professeur des Universités de Clinique Thérapeutique et  
Rhumatologique - Médecin des Hôpitaux.

"L'expérience de chacun est le trésor de tous"

G. DE NERVAL.

**A NOS JUGES**

**Monsieur M. DUMAS,**

Professeur des Universités de Neurologie -

Médecin des Hôpitaux -

Chef de Service.

" La vérité ce n'est pas ce qui se démontre,  
c'est ce qui simplifie".

A. DE SAINT EXUPERY.

**Monsieur Cl. LABROUSSE,**

Professeur des Universités de Rééducation

Fonctionnelle - Médecin des Hôpitaux -

Chef de Service.

" Un métier indéfiniment approfondi mène à tout  
l'esprit qu'on peut espérer d'avoir".

P. VALERY.

**Monsieur R. TREVES,**

Professeur des Universités de Thérapeutique -

Médecin des Hôpitaux -

· Chef de Service.

" Le monarque prudent et sage de ses  
moindres sujets sait tirer quelque  
usage et connaît les divers talents :  
il n'est rien d'inutile aux personnes  
de sens".

J. DE LA FONTAINE.



## P L A N

---

### INTRODUCTION.

- POURQUOI UN TRAITEMENT DE FOND DANS LES SPONDYLARTHROPATHIES ?
- PHARMACOLOGIE DE LA SULPHASALAZINE.
  - I - Métabolisme et pharmacocinétique.
  - II - Interactions médicamenteuses.
  - III - Principe actif de la sulphasalazine.
  - IV - Mode d'action de la sulphasalazine.
- SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, NOTION DE SPONDYLARTHROPATHIE.
- MATERIEL ET METHODE.
- BILAN INITIAL ET SURVEILLANCE DES 33 PATIENTS.
- LES RESULTATS DE L'ETUDE.
  - I - Caractéristiques des malades au départ.
  - II - Les résultats globaux.
  - III - Analyse statistique des résultats.
  - IV - Au total.
- LES ESSAIS THERAPEUTIQUES DE LA SULFASALAZINE AU COURS DES SPONDYLARTHROPATHIES (REVUE DE LA LITTERATURE).
- LES AUTRES INDICATIONS DE LA SULPHASALAZINE.

**- LES EFFETS SECONDAIRES DE LA SULPHASALAZINE.**

- I - Troubles digestifs.**
- II - Troubles cutanés.**
- III - Troubles hématologiques.**
- IV - Complications pulmonaires.**
- V - Complications hépatiques.**
- VI - Complications pancréatiques.**
- VII - Action sur la fertilité masculine.**
- VIII - Tératogénicité de la sulphasalazine.**
- IX - Lupus induit.**
- X - Autres effets secondaires.**
- XI - Origine des effets secondaires.**
- XII - La désensibilisation.**

**- LES RECOMMANDATIONS PRATIQUES.**

**- CONCLUSION.**

**- BIBLIOGRAPHIE.**

## ABREVIATIONS

---

5 A S A	Acide 5 amino salicylique.
S A S P	Sulphasalazine.
S P	Sulfapyridine.
A R A	American Rheumatism Association.
A I N S	Anti-inflammatoire non stéroïdien.
H L A	Human Leucocyte Antigen.
Ig	Immunoglobulines.
D D S	Distance doigt-sol.

**UNITES EMPLOYEES.**

---

Raideur matinale exprimée en mn.

Distance doigt-sol : en cm.

Distance nuque-mur : en cm.

Distance menton-sternum : en cm.

V.S. : en mm à la première heure.

Globules rouges :  $10^{12}/l$ .

Globules blancs :  $10^9/l$ .

Hémoglobine : g/100 ml.

Plaquettes :  $10^9/l$ .

Phosphatases alcalines : UI/l.

T.G.O. : UI/l.

T.G.P. : UI/l.

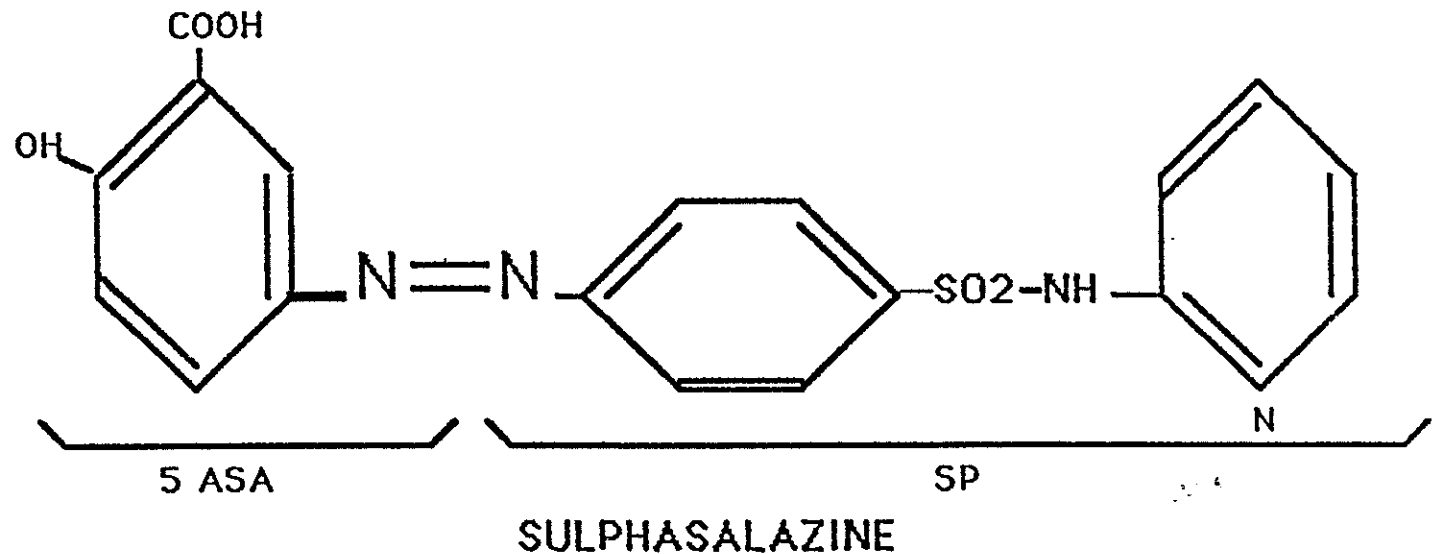
Immunoglobulines : g/l.

## **INTRODUCTION**

---

La salazosulfapyridine (Salazopyrine) a été synthétisée en 1941 par le Dr SVARTZ avec l'aide des chimistes du laboratoire PHARMACIA . Elle est alors utilisée dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la polyarthrite rhumatoïde, suspectée d'être d'origine infectieuse [217].

En effet, cette molécule conjugue l'action anti-infectieuse des sulfamides, seuls agents anti-bactériens disponibles à l'époque et l'action anti-inflammatoire d'un dérivé salicylé. Elle est composée de l'acide 5 aminosalicylique et de la sulfapyridine unis par un pont azoïque.



Les premières publications du Dr SVARTZ en 1942 sur 475 polyarthrites rhumatoïdes et spondylarthropathies diverses, montrent 60 % de bons résultats cliniques avec toutefois une mauvaise tolérance, peut-être en rapport avec la posologie élevée de 4 g/jour. En 1948, SINCLAIR et DUTHIE n'obtiennent pas dans leur étude de bons résultats et concluent à l'inefficacité de la SASP dans la polyarthrite rhumatoïde [in 174].

L'étude du Dr SVARTZ a révélé l'efficacité de la SASP sur les troubles digestifs associés aux polyarthrites. Quelques années plus tard, les études menées par les américains et les anglais montrent de bons résultats sur les colites ulcéreuses et ce sera la seule indication de la SASP pendant 30 ans [138].

En Rhumatologie, c'est Mc CONKEY [138] qui en 1978 redécouvre la SASP pour le traitement de fond des polyarthrites rhumatoïdes en raison de sa parenté avec les sulfones. Il remarque alors une bonne réponse clinique et sur le syndrome inflammatoire biologique. Ces résultats sont confirmés depuis 1980 par de nombreuses études [139].

Dans les spondylarthropathies, les premiers essais ont été publiés en 1984 avec des résultats encourageants [3].

Dans ce travail, après un rappel sur la pharmacologie de la sulphasalazine, je rapporterai les résultats de notre étude ouverte à propos de 33 spondylarthropathies. Cette étude concerne l'évolution clinique et biologique des formes axiales et périphériques de spondylarthropathie. Ensuite, je confronterai mes résultats aux données de la littérature, avant d'aborder les autres indications du médicament, ses effets secondaires, les recommandations pratiques d'utilisation. Je terminerai par les conclusions.

## **POURQUOI UN TRAITEMENT DE FOND DANS LES SPONDYLARTHROPATHIES ?**

Un traitement de fond est une médication dite à "action lente" ou à "action retardée", selon les dénominations employées dans la polyarthrite rhumatoïde [111,145]. Le traitement de fond permet la réduction de consommation des AINS et donc une limitation de leur toxicité [224]. Mais aucune action n'est démontrée sur l'évolution de la maladie.

Par analogie à la polyarthrite rhumatoïde, de nombreux traitements de fond sont essayés dans les spondylarthropathies [58,145]. La notion de lésion muqueuse digestive, microscopique ou macroscopique a conduit à utiliser la Salazopyrine. Il nous a paru intéressant de mener un essai thérapeutique, visant à préciser l'intérêt de la salazopyrine en tant que traitement de fond des spondylarthropathies.



**PHARMACOLOGIE DE LA  
SULPHASALAZINE**

---

## I - METABOLISME ET PHARMACOCINETIQUE.

### A - SULPHASALAZINE.

#### 1) ABSORPTION.

Différentes études [174,185,201] ont démontré l'absorption de la SASP dans la partie proximale de l'intestin. L'absorption gastrique est négligeable du fait de la faible solubilité du médicament en milieu acide [201]. Cette absorption varie d'un individu à l'autre, mais elle correspond en moyenne à 20 à 30 % de la dose ingérée. La SASP est détectée dans le sang 1 à 2 heures après l'ingestion. Le pic sérique est atteint en 4 à 8 heures. La demie vie est évaluée à une dizaine d'heures. La concentration sérique se stabilise en 5 jours (au taux de 12 ng/ml après la prise quotidienne de 4 g de SASP ; à la même dose le pic sérique est de 21 ng/ml). La concentration sérique n'est pas corrélée au poids du patient, mais dépend de la vitesse d'acétylation. L'absorption n'est pas perturbée par les maladies inflammatoires digestives, ni chez les iléostomisés, par rapport à des volontaires sains [40].

#### 2) DISTRIBUTION ET LIAISON PROTEIQUE.

La liaison protéique est forte puisqu'elle semble supérieure à 95 % [12], ce qui diminue le volume de distribution. Mais les études récentes montrent une bonne diffusion dans certains tissus conjonctifs, notamment dans l'intestin, la capsule articulaire, la peau, la paroi des vaisseaux, le foie [218].

Il n'y a pas de passage à travers la barrière méningée ou le placenta. Par contre, il y a passage dans le lait maternel à des taux de 30 % de la concentration sérique [174].

3) ELIMINATION.

a) La SASP absorbée.

Après absorption, la plus grande partie de la SASP retourne intacte dans l'intestin par les voies biliaires [116,210].

AZAD KAHN et coll. [12], chez des patients porteurs d'un drain biliaire après cholécystectomie ont administré une dose unique de 4 g de SASP entre le 5ème et le 7ème jour post-opératoire (alimentation orale et transit repris). Ils ont ainsi montré qu'il existe une excrétion biliaire avec un pic dans la concentration biliaire entre la 8ème et 36ème heure après la prise. Il y a une corrélation entre le pic sérique et la quantité de SASP retrouvée dans la bile.

L'excrétion urinaire est faible. La clairance rénale est faible, du fait de la forte liaison protéique. Il y a aussi une corrélation entre la dose ingérée et l'élimination urinaire.

L'excrétion faecale est négligeable avec des variations selon la vitesse du transit et l'activité bactérienne colique.

b) La SASP non absorbée.

Il s'agit de la majeure partie de la SASP ingérée qui atteint, intacte, le caecum. L'étape essentielle du métabolisme de cette molécule se déroule dans le caecum et le colon. Sous l'action de la flore intestinale, il y a clivage du pont diazoïque (- N = N -). Cette cassure est liée à une azoreductase contenue dans beaucoup de bactéries de la flore intestinale [43,175]. La réaction se fait en présence de co-facteurs (NADPH et FAD) et en anaérobie.

Elle permet la libération d'acide 5 aminosalicylique et de la sulfapyridine.

Plusieurs expérimentations confirment ces

hypothèses :

- chez le rat [175], il a été comparé un groupe de rats "conventionnels" et un groupe de rats sans flore intestinale (ils sont obtenus soit par élevage stérile ou par un traitement par Néomycine). Chez les rats conventionnels, il a été retrouvé tous les métabolites de la SASP avec très peu de la drogue mère. Chez les rats stériles, la majeure partie de la SASP ingérée se retrouve intacte dans les excréta.
- chez les sujets porteurs d'une iléostomie [44,202,203], la majeure partie de la SASP ingérée se trouve intacte à l'orifice d'iléostomie. Les taux de SASP sériques et urinaires sont inchangés ; par contre, il y a une chute du taux sérique de sulfapyridine.

**B - LA SULFAPYRIDINE.**

**1) ABSORPTION.**

La sulfapyridine formée après clivage de la ~~double~~ liaison azote est presque intégralement absorbée [176]. Elle est détectée dans le sang 3 à 5 heures après l'ingestion de SASP [177], ce qui correspond au temps nécessaire pour la molécule mère d'arriver sur son lieu de réduction. L'absorption est donc rapide [174]. Le pic sérique est obtenu en 20 à 30 heures. Il est en moyenne de 33 ng/ml après la prise de 4 g de SASP. La demie vie est de 5 heures chez les acétyleurs rapides, 15 chez ~~les~~ acétyleurs lents [12].

Lors d'une prise orale directe de SP, le pic sérique est obtenu en 3 à 5 heures [175]. Dans ce cas, la SP est absorbée dans la partie proximale de l'intestin. La demie vie sérique est de 10,4 heures en moyenne.

**2) DISTRIBUTION ET LIAISON PROTEIQUE.**

La liaison protéique est de 45 %, la diffusion tissulaire est bonne. La concentration intra-synoviale en SP est analogue à celle du plasma.

La SP passe la barrière méningée, la barrière placentaire et dans le lait maternel [218].

**3) ELIMINATION.**

Après absorption, une grande partie de la SP est métabolisée par le foie, par acétylation, hydroxylation et glucuroconjugaison. L'hydroxylation et l'acétylation sont génétiquement déterminées.

En Europe de l'Ouest, il existe 60 % d'acétyleurs lents et 40 % d'acétyleurs rapides. Le pouvoir acétyleur varie peu avec l'âge [22]. Pour l'hydroxylation, le polymorphisme est moins important avec peu d'hydroxyateurs lents.

La sulfapyridine et ses dérivés sont presque exclusivement éliminés dans les urines. Le pourcentage en différents composants varie en fonction du pouvoir acétyleur.

La clairance des métabolites conjugués de la SP est plus élevée que celle de la SP libre. Nous aurons donc une élimination du produit plus facile lorsque la sulfapyridine est transformée en un de ces métabolites. C'est-à-dire que l'élimination du produit sera plus rapide chez les acétyleurs rapides et hydroxylateurs rapides [201].

Il n'y a qu'une faible proportion éliminée par les selles. L'excrétion biliaire est négligeable [12].

#### C - L'ACIDE 5 AMINO SALICYLIQUE (5 ASA).

Elle est formée dans le colon par clivage du pont diazoïque de la sulphasalazine. La 5 ASA est très peu absorbée (l'élimination est alors rénale). La 5 ASA non absorbée est éliminée dans les selles ou dégradée dans le colon.

En cas d'administration per os d'une dose unique de 5 ASA, 80 % est retrouvée dans les urines au bout de 48 heures [174,203]. Dans ce cas, la 5 ASA est absorbée à la partie proximale du tube digestif.

**D - L'ACÉTYLATION.**

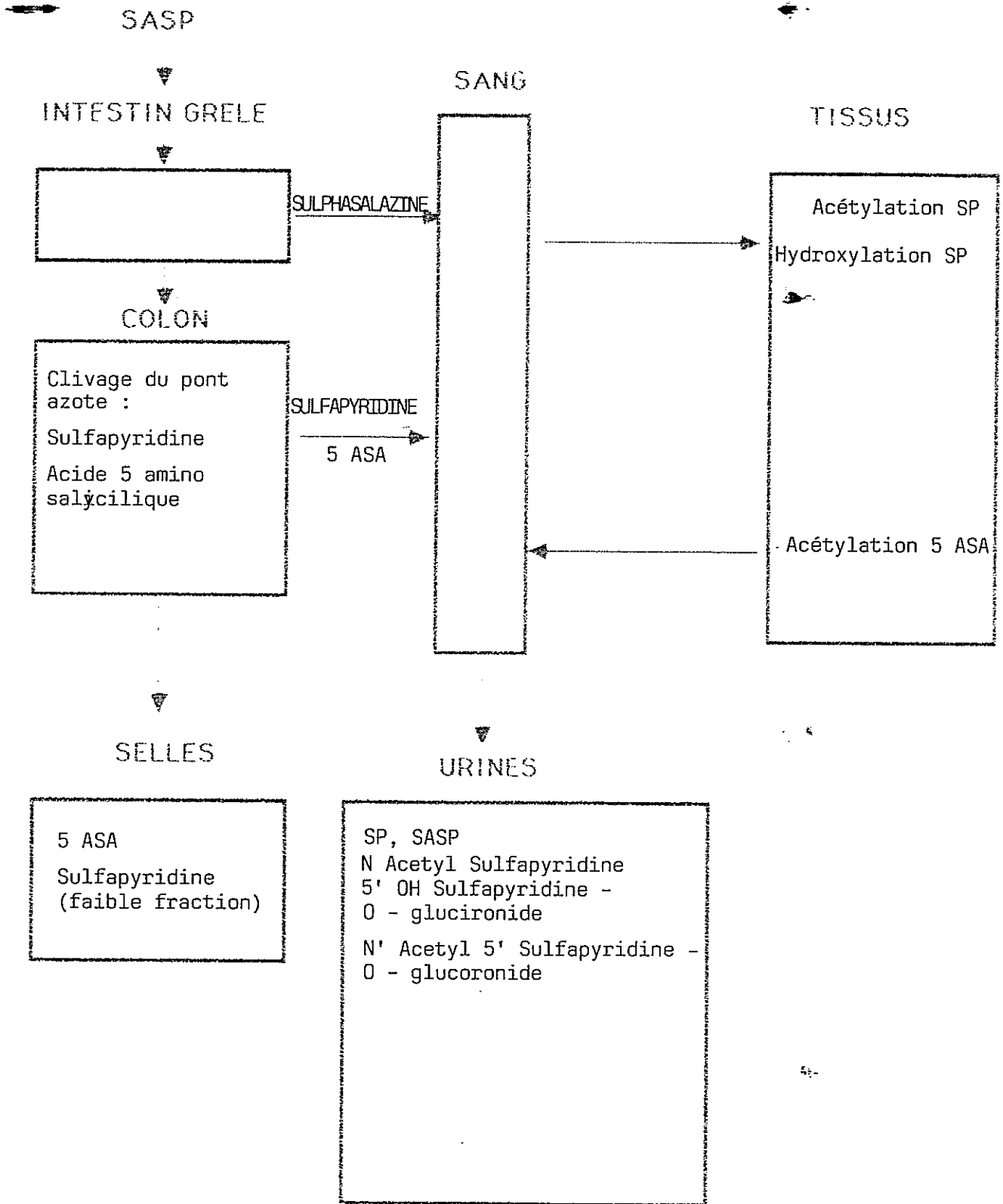
La vitesse d'acétylation est déterminée génétiquement. On définit deux populations [129] :

- les acétyleurs lents (60 % de la population),
- les acétyleurs rapides (40 % de la population).

L'efficacité clinique n'est pas corrélée à un type d'acétylation [189]. Par contre, les troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) sont plus fréquents chez les acétyleurs lents [202]. Les autres effets secondaires ne sont pas significativement plus fréquents chez les acétyleurs lents.

Bien qu'il existe des méthodes simples de détermination de l'acétylation [108,200], elles ne semblent pas utiles pour la mise en place d'un traitement par sulphasalazine.

PHARMACOCINETIQUE DE LA SASP CHEZ L'HOMME





## II - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.

[44,174,177,185].

### A - DANS LA LUMIERE INTESTINALE.

Les antibiotiques, surtout à large spectre, modifient la flore. Celle-ci devenant plus pauvre, il y a diminution du clivage de la sulfasalazine. L'activité du médicament est donc altérée.

Avec le fer : les salicylates sont connus pour être de bons chelateurs du Fe<sup>++</sup>. L'administration simultanée d'oxyde de fer et de sulphasalazine diminue la concentration sanguine de sulphasalazine et de fer.

Avec la cholestyramine : il s'agit d'une résine basique ayant une forte affinité pour les sels biliaires, mais également pour la sulphasalazine. Après cette liaison, la molécule formée n'est plus sensible à la flore intestinale.

Avec l'acide folique : l'absorption de l'acide folique est diminuée par la sulphasalazine, mais pas par les autres métabolites [130]. En effet, la sulphasalazine est un inhibiteur compétitif de l'enzyme permettant la transformation de l'acide folique en monoglutamate, qui est la seule forme pouvant être absorbée.

Avec la digoxine : la sulphasalazine conduit à une baisse de la concentration sérique de digoxine d'environ 25 %. Le mécanisme n'est pas connu, mais serait une diminution de l'absorption.

**B - APRES ABSORPTION.**

Le phénobarbital diminue l'excrétion urinaire de sulphasalazine et des dérivés acétylés de la sulfapyridine, alors ~~que~~ l'excrétion des formes glucuroconjuguées est accrue.

La sulfapyridine potentialiserait l'action des drogues fortement liées aux protéines (couraminiques, hypoglycémiantes oraux), mais cela reste à démontrer.

### **III - PRINCIPE ACTIF DE LA SULPHASALAZINE.**

#### **A - DANS LES MALADIES DIGESTIVES INFLAMMATOIRES.**

[126,174,185,211].

De nombreux auteurs pensent que le principe actif de la sulphasalazine est l'acide 5 amino salicylique qui reste en grande partie dans le colon. Les lavements ou les suppositoires de 5 ASA donnent des résultats comparables sur le plan clinique et histologique, à ceux de la sulphasalazine prise per os ou par voie rectale dans la rectocolite hémorragique. Ce n'est pas le cas de la sulfapyridine [51].

La sulphasalazine joue donc un rôle de transporteur de la 5 ASA jusqu'au site de l'inflammation.

#### **B - DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES.**

[164,190].

Les études ont surtout concerné la polyarthrite rhumatoïde.

La sulfapyridine semble être le principe actif. Cependant, une action parallèle de la drogue mère et de la 5 ASA n'est pas exclue.

Plusieurs études vont dans ce sens. En 1985, PULLAR et coll. [190] rapportent une étude en double aveugle sur l'efficacité et la toxicité de la sulfapyridine, de l'acide 5 amino salicylique dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. L'étude porte sur 60 polyarthrites rhumatoïdes en poussée évolutive (critères de l'ARA). L'âge moyen des patients est de 59 ans et la maladie a débuté il y a 9 ans et demi en moyenne.

Ils reçoivent indifféremment de la sulfapyridine ou de l'acide 5 amino salicylique à une posologie qui correspond à celle contenue dans 3 g de sulphasalazine. Les deux groupes sont comparables au départ pour ce qui concerne l'âge, l'ancienneté et l'évolutivité de la polyarthrite rhumatoïde. Aucun malade n'est sous corticoïde et tout traitement a été interrompu depuis 3 mois. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est permise.

Au bout de 6 mois, 21 patients sous 5 ASA (70 %) et 17 patients sous SP (57 %), prennent toujours leurs médicaments.

Dans le groupe SP, il existe une amélioration significative au 6ème mois, des paramètres cliniques (Ritchie, durée du dérouillage matinal, force de préhension, score douloureux) et biologiques (diminution de la V.S., du chiffre des plaquettes, du titre du facteur rhumatoïde).

#### **IV - MODE D'ACTION DE LA SULPHASALAZINE.**

~~Il~~ Il n'est pas élucidé. C'est au cours des maladies inflammatoires digestives qu'il a été le plus étudié. Il en ressort plusieurs hypothèses.

##### **A - ACTION SUR LA FLORE INTESTINALE.**

Cette action est liée à la présence d'un sulfamide (la sulfapyridine dans la molécule de SASP.

Au cours des maladies inflammatoires digestives, on remarque une diminution du partage de certains clostridis anaerobies non sporulés et enterobacteries sporulés lors du traitement par salazopyrine. Cependant, il n'y a pas de parallélisme entre la destruction bactérienne et l'intensité de la maladie [174].

Dans la polyarthrite rhumatoïde, comme dans les spondylarthropathies, le partage de germes dans les feces est augmenté. Au cours des polyarthrites rhumatoïdes actives, on a remarqué un portage de clostridium Perfringens et d'E. Coli, qui est significativement plus important que chez les sujets sains ou les polyarthrites rhumatoïdes en rémission. Sous Salazopyrine, on note une diminution précoce du comptage d'E. Coli et tardive de celui de clostridium [163]. Malgré ces constatations, cet effet semble fortuit et ne permet pas d'expliquer l'action de la SASP dans les maladies rhumatismales [163,174].

**B - ACTION SUR L'IMMUNITE.**

IN VITRO, en présence de sulphasalazine, on remarque une diminution du chimiotactisme des polynucléaires et une production d'ions superoxydes. Il existe aussi une diminution de la lymphotoxicité aux mitogènes et du test de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine [1,37,198].

L'action anti-folique explique peut-être une inhibition des lymphocytes T Natural Killer [113]. COMER [37] a mis en évidence une inhibition de l'activité B et T, avec notamment une inhibition de synthèse des immunoglobulines. Mais l'action sur les lymphocytes T supresseurs reste controversée [113].

Pour BARRET et coll. [15], la sulphasalazine inhibe la libération d'histamine des mastocytes. Par contre, elle augmente la libération d'histamine des polynucléaires neutrophiles. Cette action pourrait être à l'origine de nombreux effets secondaires.

IN VIVO, on a rapporté une inhibition de l'arthrite expérimentale au FMLP chez le lapin. Chez l'homme, les résultats sont contradictoires : sans effet pour certains auteurs, limités à la seule réponse B pour d'autres. Il est décrit à ce sujet, des déficits acquis et régressifs en immunoglobulines globaux ou sélectifs en IgA [49]. Ces déficits sont préférentiellement en rapport avec les groupes HLA B12 et B40, déjà retrouvés dans les déficits acquis en IgA au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde par aurothiomalate, D-Pénicillamine [198]. Ils sont totalement réversibles à l'arrêt du traitement.

Cette action sur les IgA est d'autant plus intéressante que cette immunoglobuline est impliquée dans la pathogénie des spondylarthropathies.

Parfois, la réponse T est affectée avec une diminution de la réactivité aux tests cutanés et des T lymphocytes NK [113]. Une action sur le complément a été mise en évidence chez le rat [14].

### C - ACTION SUR LES PROSTAGLANDINES.

C'est l'hypothèse qui a été la plus discutée, les prostaglandines ayant un rôle fondamental dans le processus inflammatoire.

Lors d'une poussée évolutive de rectolite hémorragique, la concentration en prostaglandine E2 augmente dans les selles, le sang, les urines, la muqueuse colique [206]. Cette prostaglandine est responsable de diarrhées par action :

- sur les transports d'eau et d'électrolytes dans l'entérocyte,
- sur la musculature lisse.

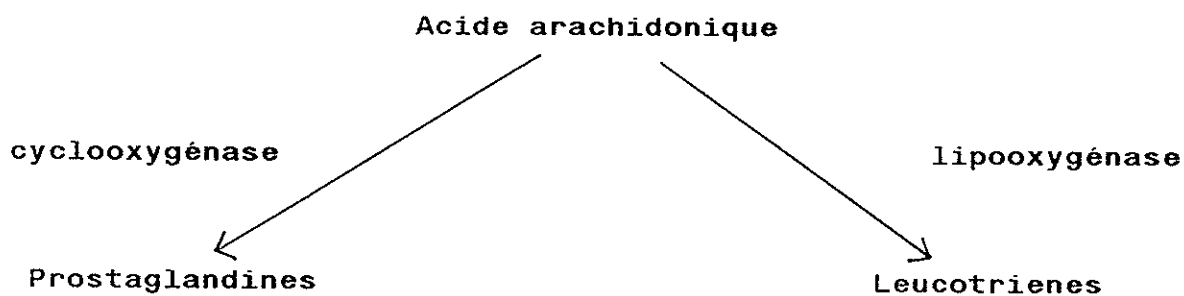
In vitro, la SASP et la 5 ASA inhibent la synthèse des prostaglandines [185,211]. La 5 ASA agit dans le colon par pénétration dans la muqueuse rectale [206]. Il y a alors inhibition des prostaglandines par action sur la cyclooxygénase [116]. Cette hypothèse est mise en doute, car des inhibiteurs plus puissants des prostaglandines, comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens, sont inefficaces dans le traitement de la rectocolite hémorragique [174].

Pour d'autres auteurs [158], au contraire, la sulphasalazine inhibe in vitro l'enzyme catalysant la première étape de la dégradation des prostaglandines, ce qui potentialise leur action. On sait que la carence en certaines prostaglandines peut être responsable d'ulcérations digestives. La SASP aurait alors un rôle cytoprotecteur.

Une alternative a été décrite dans la polyarthrite rhumatoïde avec l'inhibition de la prostaglandine E2 et la stimulation de la synthèse de prostacycline par la 5 ASA à faible concentration [117,175,186].

PEPPERCORN [174] avance l'hypothèse de l'inhibition de la lipooxygénase et donc des leucotrienes, puissants agents chimiotactiques de la réaction inflammatoire.

Il est aussi évoqué la diminution du thromboxane A2 par inhibition de la thromboxane synthetase. Le thromboxane A2 intervient dans la réaction inflammatoire comme puissant agrégant plaquettaire.



Synthèse des prostaglandines et des leucotrienes à partir de l'acide arachidonique.



#### D - CAPACITE DE PENETRATION DANS LES TISSUS CONJOCTIFS

Il existe un tropisme de la SASP et de la 5 ASA pour le tissu conjonctif [177]. Dans la rectocolite hémorragique ~~où~~ la lésion primitive est celle du tissu conjonctif, il est facile d'imaginer la diffusion du médicament à partir de la lumière digestive.

Dans les rhumatismes inflammatoires, l'absorption de la SASP et surtout de la 5 ASA est limitée. Malgré le tropisme de ces produits pour la capsule articulaire, du fait de la faible concentration sanguine, l'action thérapeutique doit être limitée. Mais n'oublions pas qu'il n'y a pas de parallélisme entre les taux sanguins de SASP et l'efficacité clinique [185].

#### E - EQUILIBRE HYDROELECTROLYTIQUE.

Lors de maladie inflammatoire intestinale, la SASP inverse les pertes en eau et en sodium [13,50,108,177].

#### F - ACTION SUR LE GROUPEMENT THIOLS.

Bien que ni la SASP, ni ses métabolites ne renferment de groupements thiols, sous traitement le taux sérique des sulfydrylés a été trouvé parfois diminué, parfois inchangé [22]. PULLAR et coll. signalent une augmentation de l'activité thiol plasmatique sous SASP [192].

G - ACTION SUR LES LEUCOCYTES.

La sulphasalazine et sulfapyridine inhibent la migration des polynucléaires ainsi que la production de superoxyde [477].

Quelle est la part de tous ces mécanismes ? Il est difficile de répondre. On peut penser à une action multifocale de la SASP et de ses métabolites dans les rhumatismes inflammatoires.

**SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE**

---

**NOTION DE SPONDYLARTHROPATHIE**

---

## LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE.

La première description de la spondylarthrite ankylosante a été faite lors du règne de Louis XIV. Le médecin irlandais **Bernard CONNOR**, étudia à MONTPELLIER et plus tard il devint anatomiste à REIMS, où il trouva dans un cimetière un squelette, dont les vertèbres étaient complètement ossifiées. La première publication sur la spondylarthrite ankylosante est une lettre écrite en français en 1691, envoyée par **CONNOR** au médecin de l'Ambassadeur Britannique à PARIS [64].

Par la suite, plusieurs savants ont décrit plusieurs cas cliniques qui ressemblent à la spondylarthrite ankylosante. A la fin du XIXème siècle, **BECHTEREW** évoque une origine neurologique à la spondylarthrite ankylosante. Mais ce sont trois rhumatologues français : **MARIE**, son élève **LERI** et plus tard **FORESTIER**, qui ont démontré qu'il s'agissait d'une maladie rhumatologique sans composante neurologique. Dans les années 60, par la publication des critères de ROME (1961), puis de NEW-YORK (1966), la spondylarthrite ankylosante est individualisée de la polyarthrite rhumatoïde [157].

En 1973, **James de LAUDRES** est le premier à annoncer une association entre l'antigène HLA B27 et la spondylarthrite ankylosante.

**VERNA WRIGHT** [237] a introduit le concept de spondylarthropathie séro-négative en privilégiant l'absence de facteur rhumatoïde, qui n'est pourtant qu'un élément contingent de sa description.

La notion de spondylarthropathie est beaucoup plus large que celle de spondylarthrite ankylosante primitive. En effet, sont intégrés dans ce groupe : le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, les rhumatismes des entérocolopathies chroniques, le Sapho et la spondylarthrite ankylosante primitive.

Cette intégration repose sur trois arguments principaux [121]

\* Arguments cliniques : ces affections peuvent comporter dans certains cas le tableau d'une spondylarthrite ankylosante typique.

\* Arguments radiologiques qui confirment les atteintes des sacro-iliaques et rachidiennes.

\* Arguments immunogénétiques, essentiellement avec l'appartenance au groupe HLA B27.

## LES CRITERES DIAGNOSTIQUES.

En rhumatologie, peut-être plus que dans d'autres spécialités, le praticien utilise des critères diagnostiques. Cela permet un diagnostic plus facile, plus précoce en l'absence de signes ou symptômes pathognomoniques.

Pour la spondylarthrite ankylosante, les critères de ROME rédigés en 1961 ont été modifiés en 1966 et remplacés par les critères de NEW-YORK [229].

### CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SPONDYLARTHRITE

#### ANKYLOSANTE : NEW YORK 1966.

- 1) Limitation de la mobilité du rachis dans les trois plans,
- 2) Lombalgies présentes ou passées ou douleurs doso-lombaires,
- 3) Ampliation thoracique limitée à 2 cm.

LES CRITERES RADIOLOGIQUES : Arthrite sacro-iliaque [87].

STADE I : Suspectée, mais pas d'anomalie spécifique.

STADE II : Déminéralisation des berges, lésions érosives et condensantes discrètes.

STADE III : Arthrite érosive et condensante.

STADE IV : Ankylose osseuse.

Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante sera posé en présence :

- d'une sacro-iliite de stade III ou IV, bilatérale et l'existence d'au moins un critère clinique,
- d'une sacro-iliite de stade III ou IV unilatérale ou un stade II bilatéral associé au premier critère clinique ou aux critères 2 et 3.

Ces critères sont discutables. Les douleurs dorso-lombaires sont très fréquentes, mais non spécifiques. La limitation de l'ampliation thoracique est très spécifique mais peu sensible. Ces critères ont donc à plusieurs reprises été modifiés. En 1979, BAUDOIN et LANDUREAU [17] complètent ces critères par l'adjonction du groupe HLA B27.

En 1985, VAN DER LINDEN propose une modification des critères cliniques [95] :

- Douleurs dorso-lombaires depuis plus de trois mois non soulagées par le repos, calmées par l'exercice,
- La limitation du rachis dans le plan sagittal et frontal,
- La limitation de l'ampliation thoracique en fonction de l'âge et du sexe.

Les critères radiologiques restent identiques.

MOLL [155] en 1988, suggère de rajouter à ces critères la réponse clinique à la Phénylbutazone. Dans de rares cas (1 %) de spondylarthrite débutante, les sacro-iliaques semblent normales. Des critères diagnostiques ont donc été proposés en l'absence d'atteinte des sacro-iliaques par DE SEZE et LEQUESNE [45].

Le concept de spondylarthropathie est né en 1974 [156] et a été récemment redéfini par AMOR, en utilisant des critères usuels [2].

## **CRITERES DE CLASSIFICATION DES SPONDYLARTHROPATHIES.**

<b><u>I - SIGNES CLINIQUES OU HISTOIRE CLINIQUE</u></b>	<b><u>Pts</u></b>
1) Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2) Oligoarthritis asymétrique	2
3) Douleurs fessières sans précision, douleurs fessières à bascule.	1 ou 2
4) Doigt ou orteil en saucisse	2
5) Talalgie ou toute autre entésopathie	2
6) Iritis	2
7) Urétrite non gonococcique ou cervicale moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1
8) Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite	1
9) Présence d'antécédents de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique	2
<b><u>II - SIGNES RADIOLOGIQUES.</u></b>	
10) Sacroiliite (stade >2 bilatérale ou stade >3 unilatérale)	3
<b><u>III - TERRAIN GENETIQUE.</u></b>	
11) Présence d'un antigène B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'uvéite, d'entérocolopathies chroniques.	2
<b><u>IV - SENSIBILITE AU TRAITEMENT.</u></b>	
12) Amélioration en 48 heures par AINS et/ou rechute rapide (48 H) des douleurs à leur arrêt.	2

Le malade est déclaré comme ayant une spondylarthropathie si la somme des points des 12 critères est égale ou supérieure à 6.



## **EPIDEMIOLOGIE.**

Les premières évaluations de la prévalence de la maladie basées sur l'existence de lésions radiographiques des sacro-iliaques oscillaient entre 1 à 2 pour mille. La mise en évidence de la liaison avec l'antigène HLA B27 a conduit à réviser ces résultats. Des formes frustres de SPA sont présentes chez 10 à 25 % des sujets porteurs de l'antigène HLA B27, ce qui donne une fréquence de 1 à 2 %. Cette fréquence est plus élevée lors d'antécédents familiaux. Les formes féminines ne sont pas exceptionnelles et représentent au-moins 30 % des cas [28].

La liaison avec l'antigène HLA B27 peut être plus ou moins forte, ce qui laisse penser à l'intervention d'autres facteurs.

## LA PATHOGENIE.

L'étiopathogénie des spondylarthropathies reste obscure. Des facteurs génétiques liés à l'antigène HLA B27 jouent certainement un rôle important. Mais cet antigène est inconstant au cours des spondylarthropathies et seulement une minorité de ceux qui le portent est atteinte de la maladie.

Le terrain génétique (B 27) et le rôle de différents germes dans le développement des arthrites réactionnelles ont servi de base à de nombreux travaux qui permettent d'envisager l'intervention d'agents infectieux sur un terrain génétique particulier.

Il existe une corrélation entre la positivité des coprocultures (à Klebsiella et enterobacter notamment) et l'activité de la maladie [62,68,118,150,167,179,183,234]. A l'aide de coprocultures séquentielles, on a remarqué que la présence de Klebsiella précède de quelques mois une poussée évolutive.

Au cours des spondylarthropathies, on a démontré une augmentation de fréquence des lésions inflammatoires macroscopiques et histologiques de la région iléale [148]. Ces lésions sont souvent latentes cliniquement [146,148,150,207,234]. Des lésions microscopiques sont retrouvées dans 50 % des formes axiales et 70 % des formes périphériques. Dans cette muqueuse inflammatoire, les plasmocytes sont nombreux avec sécrétion d'immunoglobuline, notamment des IgA [40,56,57,65,89,227].

EBRINGER a montré une élévation des taux sanguins d'IgA lors de poussée évolutive des spondylarthropathies [65]. Mais ces résultats restent controversés.

ZOMA et coll. [238] ont montré que seul le taux d'IgG est corrélé avec une activité persistante de la maladie. DOUGADOS et coll. ont mis en évidence une corrélation entre la variation du ~~taux~~ taux d'IgA et une modification de l'indice fonctionnel [56].

L'absence de corrélation entre les taux bruts d'IgA et l'indice d'évolutivité clinique s'explique par la grande variabilité individuelle des taux d'IgA. En ce qui concerne la présence de complexes immuns, les données restent très contradictoires.

Les mêmes controverses apparaissent avec les données de l'immunologie cellulaire. La proportion de lymphocytes T est peu modifiée pour la majorité des auteurs, juste quelques équipes font état d'une baisse des T helpers [81].

On connaît peu de choses sur les polynucléaires au cours des spondylarthropathies. Cliniquement, le chimiotactisme, la phagocytose ne sont pas modifiés. Mais certaines études [83,170] montrent une mobilité accrue des polynucléaires chez les patients porteurs d'une spondylarthrite ankylosante HLA B27.

FELTELIUS et coll. [82] ont découvert une corrélation entre la phase aiguë de la SPA et le taux de protéines éosinophiles cationiques (E.C.P.). L'E.C.P. est le reflet de l'activité des éosinophiles. Dans le tissu inflammatoire, il y a augmentation des éosinophiles parallèle à celle de l'E.C.P. qui diffuse dans le sang. Par contre, l'éosinophilie sanguine ne varie pas.

La synthèse de tous ces éléments donne trois théories en balance pour expliquer l'association entre HLA B27 et spondylarthropathie.

I - THEORIE DE LA TOLERANCE CROISEE

(ou théorie du gène).

Dans cette théorie, le gène B27 ou le produit de ce germe seraient responsables de la spondylarthrite. Il y aurait similitude moléculaire entre le site B27 et des antigènes présents à la surface de certains agents bactériens. On distingue alors 4 étapes [64].

1) Infection avec des microbes ayant une réactivité croisée comme Klebsiella, Yersinia, Shigella ou Chlamydia.

2) Des anticorps sont produits contre ces antigènes avec également une activité auto-immunitaire du fait de la réaction croisée.

3) La réaction d'activation du complément est alors déclenchée. Une inflammation se produit aux environs des ganglions lymphatiques drainant le colon. Ils sont situés en avant des articulations sacro-iliaques et dans les gouttières para-lombaires.

4) Il s'agit de la phase chronique : plusieurs infections dans le colon vont provoquer des vagues successives de synthèse d'anticorps anti-microbiens. Ces anticorps ayant une activité auto-anticorps. Les auto-anticorps sont à l'origine d'une inflammation qui devient chronique après plusieurs épisodes infectieux coliques.

II - THEORIE DE L'ANTIGENE HLA B27 MODIFIE. [93]

Elle repose sur une modification de la structure de l'antigène HLA B27 par l'intermédiaire d'un plasmide commun aux germes impliqués dans les spondylarthropathies. L'antigène HLA B27 modifié deviendrait alors auto-antigène et déclencherait la maladie.

III - THEORIE DES DEUX GENES.

La découverte du génotype B27 ne serait que le témoignage d'un gène associé, en déséquilibre de liaison, non encore identifié. Cette hypothèse est actuellement abandonnée [61,64,224].

**MATERIEL ET METHODE.**

---

## MATERIEL ET METHODE.

### I - LES PATIENTS.

Cette étude prospective ouverte est menée depuis mars 1987 par la Clinique Thérapeutique et Rhumatologique du Professeur DESPROGES-GOTTERON du C.H.U. de LIMOGES. Elle porte sur 33 patients :

- . 1 patient a une spondylarthropathie associée à une polyarthrite rhumatoïde,
- . 32 patients sont atteints d'une spondylarthropathie isolée.

Parmi ces 33 patients, on distingue :

- . 16 formes axiales,
- . 17 formes périphériques.

Dans ces formes axiales sont souvent intriquées des atteintes périphériques mineures, mais l'atteinte rachidienne domine le tableau clinique. De même, dans les formes périphériques il existe fréquemment une composante axiale.

II - LES CRITERES D'INCLUSION.

Il s'agit de spondylarthropathies nécessitant la prise quotidienne d'AINS depuis au moins un mois.

III - LES CRITERES D'EXCLUSION.

- . Plus de 3 syndesmophytes en pont à la radio.
- . Articulations sacro-iliaques complètement fusionnées.
- . Affection grave ou maligne associée.
- . Allergie aux sulfamides, salicyles, à la salazopyrine.
- . Insuffisance rénale, cardiaque, hépatique.

IV - LES CRITERES DE BONNE REPONSE AU TRAITEMENT.

J'ai retenu :

- . diminution de consommation des AINS,
- . diminution d'au moins 50 % de la VS si elle était > 30,
- . patient satisfait de son traitement.



V - LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DES SPONDYLARTHROPATHIES.

Le concept de spondylarthropathie dépasse largement le cadre de la spondylarthrite ankylosante. A partir des critères de NEW YORK, des modifications sont progressivement apparues pour arriver au cadre de spondylarthropathie. Pour ce travail, j'ai retenu les critères d' AMOR [2], qui semblent allier une bonne sensibilité, spécificité et une simplicité d'utilisation.

CRITERES DE CLASSIFICATION : AMOR.

A) <u>Signes cliniques.</u>	<u>POINTS</u>
. Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale dorsale ou lombaire	1
. Oligoarthrite asymétrique	2
. Douleurs fessières sans précision, douleurs fessières à bascule	1 ou 2
. Doigt ou orteil, en saucisse	2
. Talalgie ou toute autre entésopathie	2
. Iritis	2
. Urétrite non gonococcique ou cervicale moins d'un mois avant le début de l'arthrite	1
. Diarrhée moins d'un mois avant le début d'une arthrite	1
. Présence ou antécédents de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathies chroniques	2
B) <u>Signes radiologiques</u>	
. Sacro-iliite (stade > 2 si bilatérale, stade > 3 si unilatérale)	3
C) <u>Terrain génétique</u>	
. Présence de l'antigène HLA B27, ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'uvéite, d'entérocolopathie chronique	2

D) Sensibilité au traitement.

. Amélioration en 48 heures par AINS et/ou rechute rapide à l'arrêt.

2

Le malade est déclaré comme ayant une spondylarthropathie, si la somme des points des 12 critères est égale ou supérieure à 6.

VI - DANS CES SPONDYLARTHROPATHIES ON INDIVIDUALISE

- 23 spondylarthrites ankylosantes
- 6 arthrites réactionnelles
- 1 arthropathie au cours d'une entéropathie inflammatoire chronique.
- 3 spondylarthropathies inclassées.

VII - PROTOCOLE DU TRAITEMENT.

Les comprimés de sulphasalazine (SALAZOPYRINE\* - Laboratoire PHARMACIA) sont dosés à 0,5 g.

Les patients reçoivent initialement 0,5 g/jour la première semaine, puis la posologie est augmentée de 0,5 g par semaine jusqu'à 2 g/jour, répartie en plusieurs prises.

Pour certains patients, au cours de poussées, et si la tolérance est bonne, la posologie a été temporairement augmentée à 3 g/jour.

VIII - PROTOCOLE DE SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.

[143,195].

Lors de la première visite, l'interrogatoire permet de préciser l'histoire de la spondylarthropathie avec :

- . l'âge de début,
- . l'ancienneté de la maladie,
- . l'ancienneté de la poussée évolutive actuelle,
- . les différents traitements déjà reçus.

Un examen clinique complet est effectué avec un examen rhumatologique appréciant :

- . la durée de la raideur matinale (en mn),
- . le nombre de réveils nocturnes,
- . l'indice de Ritchie,
- . la distance doigt-sol (en cm),
- . la distance nuque-mur (en cm),
- . la distance menton-sternum (en cm).

L'indice de RITCHIE [193] permet de déterminer le nombre d'articulations douloureuses lors de la pression ; les résultats sont chiffrés selon les réactions du malade :

- 0 Pas de douleur
- 1 Douleur
- 2 Douleur et grimace
- 3 Douleur - grimace et retrait.

Les articulations explorées sont : les temporo-maxillaires, le rachis cervical, les sterno-claviculaires, les acromio-claviculaires, les épaules, les coudes, les poignets, les métacarpophalangiennes droites et gauches, les hanches, les genoux, les chevilles, les médiotarsiennes, les métatarsophalangiennes droites et gauches.

Pour les métatarsophalangiennes et les interphalangiennes, c'est l'articulation la plus douloureuse qui est prise en compte. La somme des chiffres obtenue constitue l'indice de Ritchie, qui reflète l'état clinique articulaire du malade le jour où il est effectué.

L'indice fonctionnel de LEE [131] permet

d'apprécier les capacités fonctionnelles du sujet en fonction des réponses au questionnaire suivant :

- 1) Pouvez-vous tourner la tête d'un côté à l'autre ?
- 2) Pouvez-vous vous peigner derrière la tête ?
- 3) Pouvez-vous fermer un tiroir avec les mains ?
- 4) Pouvez-vous ouvrir une porte ?
- 5) Pouvez-vous prendre une bouteille pleine ?
- 6) Pouvez-vous porter un verre à la bouche d'une seule main ?
- 7) Pouvez-vous tourner une clé dans une serrure ?
- 8) Pouvez-vous couper votre viande ?
- 9) Pouvez-vous beurrer une tranche de pain ?
- 10) Pouvez-vous remonter une montre ?
- 11) Pouvez-vous marcher ?
- 12) Pouvez-vous marcher :
  - sans l'aide de quelqu'un ?
  - sans l'aide de béquilles ?
  - sans l'aide d'une canne ?
- 13) Pouvez-vous monter un escalier ?
- 14) Pouvez-vous descendre un escalier ?
- 15) Pouvez-vous vous tenir debout jambes tendues ?
- 16) Pouvez-vous vous tenir sur la pointe des pieds ?
- 17) Pouvez-vous vous baisser pour ramasser un objet par terre ?

On fournit au malade une liste de 17 questions correspondant à des gestes de la vie courante. Si le malade peut faire le geste avec facilité, on attribue la note 0 à la question ; s'il peut le faire avec difficulté, la note 1 ; s'il en est incapable, la note 2. On additionne les notes obtenues.

On attribue une note de 8 à la question 11 si la marche est totalement impossible.

Le bilan biologique initial comporte : la vitesse de sédimentation, la numération formule sanguine, le dosage des transaminases (TGO, TGP), le dosage des phosphatases alcalines, le dosage des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM).

Le même bilan clinique et biologique est renouvelé après 1 mois, 3 mois, 6 mois de traitement, puis tous les 6 mois. En fait, le bilan biologique n'est pas pratiqué intégralement à chaque visite, notamment le dosage des immunoglobulines.

La consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est notée à chaque consultation, ainsi que les effets secondaires éventuels.

Après le recueil de toutes ces informations, j'ai pratiqué une analyse statistique sur l'évolution des paramètres cliniques et biologiques pour l'ensemble du groupe des spondylarthropathies, les formes axiales et périphériques, les spondylarthrites ankylosantes.

J'ai employé des tests non paramétriques adaptés à l'étude de petites populations : le test de WILCOXON pour comparer les séries appariées et le test de MANN-WHITNEY pour les séries non appariées.

**BILAN INITIAL ET  
SURVEILLANCE DES 33 PATIENTS.**

---

PATIENT N.1.

**MONSIEUR COMB... C., 35 ANS.**

---

HISTOIRE .

Lombalgies matinales anciennes avec un enraidissement progressif du rachis dorso-lombaire. Puis, apparition de sciatique à bascule avec découverte d'un groupe HLA B27.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON

AGE DE DEBUT : 30 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 5 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 1 an.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 600 mg/jour

FELDENE : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE institué en mars 1989.

EVOLUTION :

Favorable dès le 3ème mois de traitement.

Arrêt total de la prise d'AINS.

AU TOTAL :

Forme axiale de spondylarthrite ankylosante avec une bonne efficacité et une bonne tolérance de la S A S P, ceci après un recul de 12 mois.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12
RAIDEUR MATINALE	120	30	5	0	0
REVEILS NOCTURNES	5	3	3	2	1
RITCHIE	0	0	0	0	0
LEE	18	10	6	0	2
D.D.S	27	32	30	30	30
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0	0

VS	64	44	41	42	30
G ROUGES	4,6	4,55	4,58	4,46	4,5
HEMOGLOBINE	13,7	13,9	13,8	13,8	14,2
HEMATOCRITE	41,8	42,1	42,2	41,9	44,7
V.G.M	90,7	92,5	92,1	91,9	99,3
T.C.M.H	29,7	30,5	30,1	30,9	31,5
C.C.M.H	32,7	33	32,7	32,9	31,7
G BLANCS	12,2	8,4	7,3	6,7	8,6
NEUTROPHILES	9,3	5,2	4,9	4,4	5,6
EOSINOPHILES	0	0,1	0,1	0,1	0,2
BASOPHILES	0	0	0	0	0
MONOCYTES	0,6	0,3	0,1	0,1	0,2
LYMPHOCYTES	2,1	2,8	2,2	2	2,6
PLAQUETTES	388	321	303	315	398

P.ALCALINES	66	80	94	99	103
T.G.O	25	26	5	5	7
T.G.P	32	30	6	6	5

IG G	15				
IG M	3,6				
IG A	4,65				



PATIENT N.2.

**MONSIEUR PLOS... M., 29 ANS.**

---

HISTOIRE.

Apparition d'une douleur lombosciatique droite tronquée, puis d'une oligoarthritis inflammatoire dans les suites d'une diarrhée fébrile. Un Klebsiella est isolé dans les selles. Les douleurs prédominent au genou, au poignet droit, à la métacarpophalangienne gauche dans un contexte HLA B27.

FORME AXIALE OUI  
FORME PERIPHERIQUE OUI, prédominante.

AGE DE DEBUT : 23 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 ans

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

INDOCID 150 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE débuté en avril 1987, associé à l'INDOCID.

EVOLUTION.

Amélioration rapide de la symptomatologie permettant le sevrage des AINS. Arrêt spontané après 4 mois de traitement en raison du bon état clinique.

AU TOTAL.

Arthrite réactionnelle à manifestations essentiellement périphériques, rapidement améliorée par la SASP. Arrêt de tout médicament après 4 mois de traitement, sans rechute avec un recul de 18 mois.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	120	30	5
REVEILS NOCTURNES	0	0	0
RITCHIE	3	0	0
LEE	3	0	0
D.D.S	12	11	10
D.NUQUE MUR	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0

VS	4	2
G ROUGES	5,4	5,41
HEMOGLOBINE	14,2	14,3
HEMATOCRITE	41,5	45,1
V.G.M	81,4	83,4
T.C.M.H	27,6	26,4
C.C.M.H	34,2	31,7
G BLANCS	6,4	5,6
NEUTROPHILES	3,4	2,7
EOSINOPHILES	0	
BASOPHILES	0	
MONOCYTES	0,2	0,4
LYMPHOCYTES	2,8	2,5
PLAQUETTES	228	341

P.ALCALINES	199	69
T.G.O	13	14
T.G.P	19	16

IG G	18,7	
IG M	0,5	
IG A	4,2	

PATIENT N.3.

**MADAME FERD... SYLVIE, 24 ANS.**

---

HISTOIRE.

Douleur de la hanche droite en 1987 et douleurs fessières accompagnées de conjonctivites à répétition, d'un groupe HLA B27 et d'une sacro-iliite bilatérale à la radio.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 21 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 3 ans

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 3 ans.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : Moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

CEBUTID : 300 mg/jour

BRUFEN : 1 600 mg/jour

Test à la Phénylbutazone positif mais arrêt du CARUDOL pour intolérance cutanée.

FELDENE : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE débuté en mars 1987, associé au FELDENE.

EVOLUTION.

Amélioration dès le premier mois de traitement, surtout sensible au troisième mois. Arrêt en octobre 1989 pour grossesse après 18 mois. L'efficacité est alors bonne ainsi que la tolérance. Il a été obtenu un sevrage en AINS.

AU TOTAL.

Forme axiale de spondylarthrite ankylosante, avec une évolution favorable et une bonne tolérance après 18 mois de traitement.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12	L - M18
RAIDEUR MATINALE	180	120	0	0	0	0
REVEILS NOCTURNES	3	2	0	0	0	0
RITCHIE	0	0	0	0	0	0
LEE	5	5	0	0	0	0
D.D.S	10	10	5	5	10	10
D.NUQUE MUR	6	4	4	4	4	4
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0	0	0

VS	8	6	3		5	3
G ROUGES	4,7	4,6	4,6		4,6	4,66
HEMOGLOBINE	14	14,1	14,6		14,5	14,6
HEMATOCRITE	40,8	42,6	42,5		42,3	42,5
V.G.M	86,8	92,6	92,3		91,9	91,2
T.C.M.H	29,8	30,6	31,7		31,5	31,3
C.C.M.H	34,3	33,1	34,4		34,2	34,4
G BLANCS	9,1	7,4	8		7,5	8
NEUTROPHILES	6,3	4,8	4,6		4,6	4,7
EOSINOPHILES	0,1	0	0,1		0,1	0
BASOPHILES	0	0	0		0	0
MONOCYTES	0,6	0,4	0,7		0,5	0,7
LYMPHOCYTES	2,1	2,2	2,1		2,3	2,6
PLAQUETTES	466		415		400	415

P.ALCALINES	75	80	82		70	45
T.G.O	19	16	18		19	26
T.G.P	14	17	16		16	22

IG G			11,4			11,7
IG M			1,29			1,59
IG A			1,28			1,23

PATIENT N.4.

**MONSIEUR BOUI... J., 62 ANS.**

---

HISTOIRE.

Phénomène de Raynaud depuis 1981, puis apparition rapide d'arthralgies des épaules, des poignets, des chevilles avec un horaire inflammatoire. En 1983, il est découvert une sacro-iliite droite, une syndesmophytose débutante et un groupe HLA B27 à l'occasion de douleurs dorso-lombaires. En fait, il s'agit d'une polyarthrite rhumatoïde séro-positive associée à une spondylarthropathie.

FORME AXIALE OUI  
FORME PERIPHERIQUE OUI, prédominante.

AGE DE DEBUT : 56 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Sels d'Or de 1981 à 1982 ; arrêt pour eczéma.

CARUDOL : efficace sur les douleurs axiales et périphériques.

FELDENE : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE institué en septembre 1987, associé au FELDENE.

EVOLUTION.

L'efficacité clinique permet un sevrage rapide en AINS, mais la SALAZOPYRINE est arrêtée après 2 mois de traitement pour apparition d'une dermatose bulleuse du tronc et des membres supérieurs.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques associée à une polyarthrite rhumatoïde. Arrêt après deux mois de traitement pour une éruption cutanée.



surveillance clinique et biologique

	J1	M1
RAIDEUR MATINALE	30	5
REVEILS NOCTURNES	4	2
RITCHIE	15	1
LEE	8	2
D.D.S	10	3
D.NUQUE MUR	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0

VS	30	34
G ROUGES	4,1	
HEMOGLOBINE	13,8	
HEMATOCRITE	39,3	
V.G.M	95,8	
T.C.M.H	33,6	
C.C.M.H	35,1	
G BLANCS	6,4	
NEUTROPHILES	5	
EOSINOPHILES	0	
BASOPHILES	0	
MONOCYTES	0,1	
LYMPHOCYTES	1,3	
PLAQUETTES	249	

P.ALCALINES	134	160
T.G.O	22	19
T.G.P	18	13

IG G	11,9
IG M	1,2
IG A	3,1

PATIENT N.5.

**MONSIEUR JABE... P., 47 ANS.**

---

HISTOIRE.

Rachialgies diffuses irradiant à la face antérieure des deux membres inférieurs avec un horaire inflammatoire. Découverte d'une sacro-iliite et d'un groupe HLA B27, chez un homme suivi depuis 15 ans pour une rectocolite hémorragique.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON

AGE DE DEBUT : 43 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 4 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

FELDENE : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE institué en septembre 1987 associé au FELDENE.

EVOLUTION.

A partir du deuxième mois, l'amélioration est nette, permettant un sevrage des AINS. Après deux ans, on remarque de rares poussées nécessitant la prise momentanée d'AINS et d'antalgiques.

AU TOTAL.

Arthropathie d'une entérocologopathie inflammatoire chronique à manifestations axiales, bien contrôlée par la SALAZOPYRINE avec un recul de 18 mois.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12	M18
RAIDEUR MATINALE	30		5			0
REVEILS NOCTURNES	2		0			0
RITCHIE	0		0			0
LEE	0		0			0
D.D.S	30		10			0
D.NUQUE MUR	0		0			0
D.MENTON STERNUM	2		0			0

VS	22	24	18		6	7
G ROUGES	4,2		4,2		4,4	4,1
HEMOGLOBINE	13		13,1		12,6	12,5
HEMATOCRITE	34		35,2		36,2	37,1
V.G.M	82		83		82,3	90,1
T.C.M.H	30,5		31,2		32	31,1
C.C.M.H	37,2		37,2		34,8	38,7
G BLANCS	14,4		7,6		8,1	7,8
NEUTROPHILES	9,7		4,4		4,8	4,7
EOSINOPHILES	0,3		0,3		0,5	0,5
BASOPHILES	0		0		0	0
MONOCYTES	0,8		0,5		0	0,5
LYMPHOCYTES	3,6		2,4		2,8	2
PLAQUETTES	524		511		514	420

P.ALCALINES	142		107		112	109
T.G.O	8		13		15	19
T.G.P	9		14		16	14

IG G	16,2					16
IG M	2,5					2,38
IG A	3,9					4,21

PATIENT N.6.

**MONSIEUR MORA... RENE, 55 ANS.**

---

HISTOIRE.

Apparition après un épisode de diarrhée d'une conjonctivite et d'une polyarthrite prédominant à la hanche droite, au genou droit et à la cheville droite. On remarque aussi une ténosynovite des poignets, une sacro-iliite bilatérale, sans antigène HLA B27.

FORME AXIALE                      NON

FORME PERIPHERIQUE            OUI

AGE DE DEBUT : 55 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 40 jours.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 1 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 600 mg/jour, puis 300 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE institué en juin 1987 associé au  
CARUDOL.

EVOLUTION.

Amélioration de la symptomatologie articulaire permettant le sevrage de la Phénylbutazone à trois mois, qui est remplacée par le FELDENE. Arrêt du FELDENE après un an de traitement.

Bonne tolérance et bonne efficacité après 2 ans et demi de traitement.

AU TOTAL.

Arthrite réactionnelle à manifestations périphériques bien contrôlée par la SALAZOPYRINE, permettant le sevrage ~~en~~ AINS. Bon résultat avec un recul de deux ans et demi.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12	M18	M24	M30
RAIDEUR MATINALE	180	100	60	60	0	0	0	0
REVEILS NOCTURNES	4	0	0	2	0	0	0	0
RITCHIE	30	18	18	14	2	0	0	0
LEE	15	15	8	10	2	0	0	0
D.D.S	40	0	0	0	0	0	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	4	0	0	0	0	0	0	0

VS	100	67	24	16	21	17	14	7
G ROUGES	3,47	3,5	3,97	4,07	4,45	4,41	3,61	4,47
HEMOGLOBINE	10	8,8	11,2	11,9	12,8	14	11,6	14,2
HEMATOCRITE	29,8	28,9	34,3	37,6	41,2	42,3	34,8	41,8
V.G.M	87,1	82,5	86,4	93,3	92,6	96	96,4	94
T.C.M.H	28,8	25,1	28,2	29,5	28,7	31,7	32,1	34
C.C.M.H	33,6	30,4	29,1	31,6	33,1	33,1	33,3	32
G BLANCS	7,7	5,6	5,3	5,1	5,03	9,2	8,4	6,4
NEUTROPHILES	5	2,9	2,8	2,9	2,8	5,8	6,3	3,1
EOSINOPHILES	0,1	0,1	0	0	0,1	0	0,1	0
BASOPHILES	0	0,1	0	0	0,1	0	0	0,1
MONOCYTES	0,5	0,3	0,6	0,4	0,5	0,2	0,2	0,6
LYMPHOCYTES	2,1	2,2	1,7	1,8	1,3	3,2	1,7	2,6
PLAQUETTES	667	511	405	426	369	296	300	370

P.ALCAINES	170					53		70
T.G.O	12	10	22	17		21		35
T.G.P	27	11	43	31		29		21

IG G	16,6				13			9,81
IG M	1,2				8			0,5
IG A	10				0,6			6,48

PATIENT N.7.

**MADAME LAMA... P., 64 ANS.**

---

HISTOIRE .

Depuis 6 mois, douleurs diffuses des membres supérieurs, des hanches, du rachis associées à une asthénie. Puis, apparition de douleurs des épaules avec un HLA B27.

FORME AXIALE OUI.

FORME PERIPHERIQUE OUI, prédominante.

AGE DE DEBUT : 64 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 mois.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

FELDENE : 20 mg/jour.

Infiltration des deux épaules au Diprostène.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE institué en mai 1989 associé au FELDENE.

EVOLUTION.

Arrêt à trois mois pour inefficacité.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques dominantes.

Arrêt du traitement à trois mois pour inefficacité.

SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOPHYSIQUE

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	180	15	15
REVEILS NOCTURNES	3	1	1
RITCHIE	6	3	4
LEE	4	2	2
D.D.S	0	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0

VS	30	22	26
G ROUGES	4,1	3,8	4,1
HEMOGLOBINE	12,2	11,2	12,5
HEMATOCRITE	36,7	33,6	34,4
V.G.M	89,5	88,4	83,9
T.C.M.H	29,7	29,3	30,4
C.C.M.H	33,2	33,3	36,3
G BLANCS	6,8	5,7	7,2
NEUTROPHILES	3,9	3,1	3,6
EOSINOPHILES	0	0,1	0
BASOPHILES	0	0,05	0
MONOCYTES	0,4	0,4	0,4
LYMPHOCYTES	2,5	2,05	2,2
PLAQUETTES	322	280	350

P.ALCAINES	111	234	120
T.G.O	13	26	24
T.G.P	22	23	20

IG G	12,6		
IG M	0,92		
IG A	4,11		



PATIENT N.8.

**MONSIEUR GERA... M., 67 ANS.**

---

HISTOIRE.

Douleur des sacro-iliaques en 1983 ; quatre ans plus tard, apparition de lombalgies mécaniques, puis d'oligo-arthrites de la cheville gauche, du poignet droit, associées à des sternalgies. On découvre des érosions de la partie supérieure des deux calcanéums, une sacro-iliite bilatérale avec un groupe HLA B27.

FORME AXIALE

OUI

FORME PERIPHERIQUE

OUI, dominante.

AGE DE DEBUT : 43 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 4 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : sévère.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

CARUDOL : test à la Phénylbutazone positif, mais mauvaise tolérance gastrique.

INDOCID : 150 mg/jour

TILCOTIL : 20 mg/jour

Synoviorthèse isotopique : cheville droite  
genou droit.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en mars 1988.

EVOLUTION.

Amélioration rapide des douleurs périphériques. Les lombalgies ont été plus lentes à disparaître (environ 12 mois). Un sevrage des AINS est obtenu après 18 mois de traitement.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques prédominantes, bien contrôlée par le traitement par SALAZOPYRINE avec un recul de 2 ans. Sevrage des AINS depuis le sixième mois.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12	M18	M24
RAIDEUR MATINALE	180	15	15	15	15	0	0
REVEILS NOCTURNES	4	0	0	0	0	0	0
RITCHIE	14	8	6	6	4	4	4
LEE	20	8	4	4	4	4	4
D.D.S	0	0	0	0		0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0	0	0	0

VS	42		20	5	4	4	1
G ROUGES	4,2		4,6	4,2	4,1	4,2	4,3
HEMOGLOBINE	11,4		12,5	12,8	11,7	12,5	12,7
HEMATOCRITE	34,3		38,1	38	36	38	38
V.G.M	81,6		82,9	90,4	87,8	90,4	89
T.C.M.H	27,1		27,2	30,4	28,5	29,7	29,5
C.C.M.H	33,3		32,8	33,6	32,5	32,8	33,4
G BLANCS	6,6		6	4,6	4,2	4,5	4,3
NEUTROPHILES	4,2		4	2	1,8	2,3	1,8
EOSINOPHILES	0		0	0,1	0,05	0	0,2
BASOPHILES	0		0	0	0	0	0
MONOCYTES	0,3		0,2	0	0	0,1	0
LYMPHOCYTES	2,1		1,8	2,5	2,35	2,1	2,3
PLAQUETTES	403		220	160	300	280	275

P.ALCAINES	76		84	114	100	90	76
T.G.O	16		19	19	12	11	12
T.G.P	26		19	17	13	10	11

IG G	11						10,2
IG M	1,2						0,91
IG A	1,8						1,75

PATIENT N.9.

**MADAME TING... M. ISABELLE, 26 ANS.**

---

HISTOIRE.

Cervicalgies, lombalgies avec des épisodes fluxionnaires du poignet et de la cheville gauche. Découverte d'une groupe HLA B27.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE OUI, dominante.

AGE DE DEBUT : 21 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 5 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 3 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : sévère.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 300 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en août 1987, associé au  
CARUDOL : 600 mg/jour, puis APRANAX 550 : 1 100 mg/jour.

EVOLUTION.

Bonne réponse clinique qui se manifeste dès le premier mois de traitement.

A six mois de traitement, il faut remarquer un épisode de céphalées, qui vont spontanément s'estomper.

Après quinze mois de traitement, on assiste à une poussée de la maladie avec des douleurs des épaules, de la cheville, du poignet gauche. Les synoviorthèses à l'Hexatrione de ces articulations et l'augmentation temporaire de la posologie à 3 g/24 H permettent de juguler cette poussée.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques.

Bon résultat avec un recul de trente mois, sans sevrage des AINS qui restent nécessaires lors de la survenue d'une poussée de la maladie.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12	M18	M24	M30
RAIDEUR MATINALE	180	0	0	0	0	30	0	0
REVEILS NOCTURNES	2	0	0	0	0	1	0	0
RITCHIE	25	12	2	0	2	6	4	4
LEE	18	8	2	2	2	8	2	2
D.D.S	0	0	0	0	0	0	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0	0	0	0	0

VS	4	2		1	2		4	1
G ROUGES	5,2	4,9		4,7	4,8		4,9	4,7
HEMOGLOBINE	14,6	14,5		13	13,7		13,7	13
HEMATOCRITE	44,2	39,8		40	40,8		41,2	40
V.G.M	85	81,2		85	85		84,1	85
T.C.M.H	28	29,6		27,3	28,4		27,9	27,6
C.C.M.H	33	36,4		31,8	33,8		33,2	32,5
G BLANCS	6,7	6,4		4,4	5,2		6,8	4,4
NEUTROPHILES	5	4,9		2,5	3,3		4,8	2,5
EOSINOPHILES	0,1	0,1		0,1	0		0,2	0,1
BASOPHILES	0	0		0	0		0,1	0
MONOCYTES	0,3	0,2		0,3	0,2		0,5	0,2
LYMPHOCYTES	1,3	1,2		1,5	1,7		1,2	1,6
PLAQUETTES	290	275		306	314		304	306

P.ALCAINES	55	77	127	95	56		117	95
T.G.O	16	18	9	9	15		10	9
T.G.P	9	11	12	8	15		11	8

IG G	9,85				10,6			
IG M	0,44				1,13			
IG A	1,44				1,8			

PATIENT N.10.

**MONSIEUR COTT... YVAN, 28 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombalgies anciennes avec apparition récente de sciatiques à bascule et de douleurs des épaules. Il n'y a pas de groupe HLA B27, mais une sacro-iliite bilatérale associée à une syndesmophytose.

FORME AXIALE OUI, prédominante.

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 26 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 ans.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : sévère.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

VOLTARENE : 100 mg/jour.

FELDENE : 40 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE débuté en février 1989, associé au FELDENE.

EVOLUTION.

Aggravation des douleurs, de la raideur rachidienne, malgré l'augmentation de la posologie à 6 comprimés par jour.

Arrêt après un an de traitement.

AU TOTAL.

Inefficacité de la SALAZOPYRINE dans cette forme axiale de spondylarthrite ankylosante.

Arrêt du traitement après un an de traitement.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12
RAIDEUR MATINALE	120	120	120		120
REVEILS NOCTURNES	0	1	0		1
RITCHIE	4	4	4		6
LEE	6	6	8		8
D.D.S	40	40	40		35
D. NUQUE MUR	7	10	10		11
D. MENTON STERNUM	0	0	0		3

VS	28	24	30		18
G ROUGES	4,07	4,2	4,3		4,1
HEMOGLOBINE	13,1	13,5	14		13,2
HEMATOCRITE	39,7	40,1	41,3		39,1
V.G.M	97,6	95,5	96		95,3
T.C.M.H	32,1	32,1	32,5		32,1
C.C.M.H	32,9	33,6	33,8		33,7
G BLANCS	11,2	9,2	9,5		7,4
NEUTROPHILES	8	7	0,1		4,9
EOSINOPHILES	0	0,1	0,1		0,1
BASOPHILES	0	0	0		0
MONOCYTES	0	0	0,2		0,2
LYMPHOCYTES	2,4	2,1	2,1		2,2
PLAQUETTES	331	248	372		225

P. ALCALINES	56	70			54
T.G.O	15	20			13
T.G.P	12	17			15

IG G	15,1				
IG M	3,85				
IG A	1,21				



PATIENT N.11.

**MONSIEUR LORY... RAYMOND, 67 ANS.**

---

HISTOIRE.

Apparition de lombalgies d'horaire inflammatoire et de sciaticques à bascule, associées à une diarrhée chronique. Un campylobacter jejuni a été isolé des selles. Il n'y a pas de groupe HLA B27 ; les sacro-iliaques sont normales, mais il existe une ostéophytose affrontée.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON.

AGE DE DEBUT : 67 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 4 mois.

ANCIENNETE DE LA PUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : sévère.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

FELDENE : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en février 1989 associé au FELDENE.

EVOLUTION.

Pas d'amélioration des douleurs et poussée de la maladie pendant le traitement avec des épisodes de sciatique et de dorso-lombalgies.

AU TOTAL.

Arthrite réactionnelle à manifestations axiales. Arrêt de la SALAZOPYRINE après quatre mois de traitement pour inefficacité.

Surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	120	10	120
REVEILS NOCTURNES	6	0	0
RITCHIE	0	0	0
LEE	0	0	0
D.D.S	0	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0

VS	60	15
G ROUGES	4,44	4,4
HEMOGLOBINE	15,5	14,1
HEMATOCRITE	41,4	42,2
V.G.M	93,8	95,9
T.C.M.H	34,9	32
C.C.M.H	27,4	33,4
G BLANCS	10,5	5,6
NEUTROPHILES		3,1
EOSINOPHILES		0
BASOPHILES		0
MONOCYTES		0,4
LYMPHOCYTES		2,1
PLAQUETTES		311

P.ALCAINES	122	133
T.G.O	35	39
T.G.P	40	40

IG G		
IG M		
IG A		

PATIENT N.12.

**MADAME LAJO... JOSETTE, 50 ANS.**

---

HISTOIRE.

Polyarthrite fébrile avec des douleurs prédominant à la hanche, au genou et à l'épaule gauche.

On découvre un groupe HLA B27.

FORME AXIALE NON

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 50 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 3 mois.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif avec l'obtention rapide de la cédation des douleurs et de l'apyrexie.

CARUDOL : 600 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en février 1989.

EVOLUTION.

Amélioration progressive des douleurs permettant le sevrage des AINS après neuf mois de traitement.

AU TOTAL.

Forme périphérique de spondylarthropathie.

Bon résultat après un an de traitement avec sevrage des AINS.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12
RAIDEUR MATINALE	120	60	60	10	10
REVEILS NOCTURNES	0	0	0	0	0
RITCHIE	7	7	7	2	2
LEE	8	8	6	2	2
D.D.S	0	0	0	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0	0

VS	24	99	98	19	20
G ROUGES	3,15	3,47	3,78	4,1	4,3
HEMOGLOBINE	9,3	10	10,7	12,3	13
HEMATOCRITE	28,5	31,8	33,7	38,4	38,8
V.G.M	90,4	91,6	89,3	93,2	90,3
T.C.M.H	29,5	28,6	28,3	30	30,3
C.C.M.H	32,6	31,4	33,6	32,1	33,6
G BLANCS	5,1	7,4	5,1	4,3	5,6
NEUTROPHILES	3,3	4,4	2,6	2,2	3,15
EOSINOPHIILES	0	0,1	0,2	0,1	0,2
BASOPHIILES	0	0	0	0	0,05
MONOCYTES	0,2	0,6	0,4	0,2	0,3
LYMPHOCYTES	1,6	2,3	1,9	1,8	1,9
PLAQUETTES	669	734	561	320	393

P.ALCAINES	49	62		60	42
T.G.O	37	39		37	16
T.G.P	43	18		20	17

IG G	18,4				15
IG M	1,32				1,43
IG A	3,51				3,42

PATIENT N.13.

**MONSIEUR GIRA... CYRILLE, 66 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombalgies inflammatoires anciennes, plusieurs épisodes d'uvéite. Puis, apparition d'une polyarthrite prédominant au poignet droit et à la hanche gauche dans un contexte HLA B27.

FORME AXIALE OUI.

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 60 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 ans.

ANCIENNETE DE LA PUSSEE ACTUELLE : 1 an.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test au CARUDOL positif, arrêt pour l'apparition d'un oedème du poignet droit.

APRANAX 550 : 1 100 mg/jour.

FELDENE : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE débuté en octobre 1987.

EVOLUTION.

Amélioration à partir du premier mois de traitement des douleurs permettant le sevrage des AINS à deux mois. A noter un épisode de maelena transitoire sous SALAZOPYRINE. La persistance d'un épisode d'uvéite tous les ans.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques.

Bonne réponse après deux ans de traitement.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12	M18	M24
RAIDEUR MATINALE	15	0	0	0	0	0	0
REVEILS NOCTURNES	5	0	0	0	0	0	0
RITCHIE	16	1	1	1	1	1	1
LCE	12	12	12	4	3	3	2
D.D.S	0	0	0	0	0	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0	0	0	0

VS	95	74	46	51	31	26	16
G ROUGES	3,83	3,82	4,36	4,4	4,82	4,77	4,6
HEMOGLOBINE	9,5	9,52	10,9	12,8	13,3	13,1	14
HEMATOCRITE	28,5	29,4	33,5	34,5	43,7	43,3	43,5
V.G.M	74	76,4	76,5	82	90,6	90,7	94,5
T.C.M.H	24,8	24,5	25	26,1	27,6	27,8	30,4
C.C.M.H	33,3	32,3	32,5	32,5	30,4	30,2	32,2
G BLANCS	6,9	9,6	6,2	7,2	10,8	7,7	6,5
NEUTROPHILES	5,2	6,4	4,5	4,7	7,6		4,4
EOSINOPHILES	0	0,2	0	0,2	0,1		0
BASOPHILES	0	0	0	0	0		0
MONOCYTES	0,5	0	0,5	0	0,4		0,3
LYMPHOCYTES	1,3	3	1,2	2,3	2,6		1,8
PLAQUETTES	439	414	427	405			433

P.ALCALINES	113	62	88	60	72	56	80
T.G.O	9	10	8	25	15	27	10
T.G.P	8	10	5	14	13	24	14

IG G			15		11,8		
IG M			7,1		11,6		
IG A			3,3		3,54		

PATIENT.14.

**MADAME LEGR... BEATRICE, 28 ANS.**

---

HISTOIRE.

Au cours d'une grossesse, apparition d'une arthrite fluxionnaire des métacarpophalangiennes. Récidive six mois après l'accouchement, associée à des lombalgies inflammatoires. Il existe un groupe HLA B27 et une sacro-iliite bilatérale.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 28 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 7 mois.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 300 mg/jour, puis un jour sur deux.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en avril 1988.

EVOLUTION.

Amélioration dès le premier mois de traitement, aussi bien des manifestations axiales que périphériques. Arrêt à deux mois de la SALAZOPYRINE, après réapparition d'une raideur rachidienne. Traitement par Phénylbutazone pendant cette période. Reprise de la SALAZOPYRINE en mars 1989 avec apparition d'une éruption à la face palmaire des mains vite régressive.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques. Une poussée a conduit à l'arrêt temporaire de la SALAZOPYRINE. Depuis la reprise du traitement, l'état clinique est stabilisé avec un recul de 18 mois.



surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12	M18
RAIDEUR MATINALE	120	0	0	120	120	15
REVEILS NOCTURNES	4	0	4	4	0	0
RITCHE	4	0	0	0	0	0
LEE	10	0	0	0	0	0
D.D.S	0	0	0	0	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	4	0	0	0	0	0

VS	4		2	2	6	4
G ROUGES	4,89		4,7	4,54	4,06	4,56
HEMOGLOBINE	14,8		13,4	14,4	14,2	14,1
HEMATOCRITE	43,5		40,4	42,4	43	42,5
V.G.M	90		99,5	93	91,5	93,2
T.C.M.H	30,4		33	31,7	30,2	30,9
C.C.M.H	34		33,1	33,9	33	33,2
G BLANCS	7,1		5,9	6,6	6,8	6,5
NEUTROPHILES	4,6		3,3	3,5	3,6	3,6
EOSINOPHILES	0		0,1	0,1	0,1	0,1
BASOPHILES	0		0,05	0,05	0	0
MONOCYTES	0,2		0,1	0,5	0,1	0,1
LYMPHOCYTES	2,9		2,35	2,4	3	2,7
PLAQUETTES	234		175	191	195	252

P.ALCALINES	62		54	48	52	54
T.G.O	18		8	16	18	16
T.G.P	25		7	12	16	15

IG G	10,6				9,1	
IG M	2,02				1,5	
IG A	2,16				1,3	

PATIENT N.15.

**MADAME BROU... DANIELE, 43 ANS.**

---

HISTOIRE.

Douleurs inflammatoires des interphalangiennes proximales et des métacarpophalangiennes de la main droite, puis apparition de douleurs des poignets, des hanches, des chevilles et d'une lombosciatique droite. Il existe des stigmates d'entésopathie aux deux calcanéums et une sacro-iliite bilatérale.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE OUI, dominante.

AGE DE DEBUT : 41 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 2 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : sévère.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

PLAQUENIL

FELDENE : 20 mg/jour.

APRANAX 550 : 1 100 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en mars 1989, associé à l'APRANAX.

EVOLUTION.

Amélioration rapide des douleurs permettant le sevrage des AINS après deux mois de traitement. A noter une poussée inflammatoire bien jugulée par l'augmentation temporaire de la posologie de la SALAZOPYRINE à 6 comprimés par jour et l'adjonction d'APRANAX.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques.  
Bon résultat après un an de traitement.

	J1	M1	M3	M6	M12
RAIDEUR MATINALE	30	30	5	0	0
REVEILS NOCTURNES	0	0	0	0	0
RITCHIE	12	10	2	2	2
LEE	8	8	5	4	4
D.D.S	40	20	10	10	10
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0	0

VS	40	30	12	6	5
G ROUGES	4,12		3,6	3,9	3,8
HEMOGLOBINE	13,2		10,6	13	12
HEMATOCRITE	39,6		34	37,8	37,2
V.G.M	96		94,4	96,9	97,9
T.C.M.H	32		29,4	33,3	31,5
C.C.M.H	33,4		31,1	34,4	32,2
G BLANCS	5,1		6,6	10	6,8
NEUTROPHILES	2,9		3,4	7,2	3,5
EOSINOPHILES			0,3	0	0,2
BASOPHILES			0,05	0	0
MONOCYTES	0,5		0,3	0,3	0,3
LYMPHOCYTES	1,7		2,6	2,5	2,8
PLAQUETTES	310		320	385	360

P.ALCALINES	73	90	94	84	92
T.G.O	27	42	31	39	33
T.G.P	42	66	37	33	42

IG G	13,9		13,7		15
IG M	1,29		0,95		1,34
IG A	1,61		1,42		2,14

PATIENT N.16.

**MADAME GAUT... ODILE, 49 ANS.**

---

HISTOIRE.

Polyarthrite des chevilles, des épaules, du poignet droit.  
Découverte d'une sacro-iliite et d'un groupe HLA B27.

FORME AXIALE OUI.

FORME PERIPHERIQUE OUI, prédominante.

AGE DE DEBUT : 48 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 7 mois.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : sévère.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

LODINE 200 : 600 mg/jour.

INDOCID : 150 mg/jour.

CEBUTID : 200 mg/jour.

APRANAX 550 : 1 100 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en février 1989, associé à  
l'APRANAX 550 : 550 mg/jour.

EVOLUTION.

Arrêt après trois mois de traitement pour inefficacité malgré  
un effet bénéfique en début de traitement.

AU TOTAL.

Forme périphérique de spondylarthrite ankylosante.

Arrêt de la SALAZOPYRINE à trois mois pour inefficacité.

Surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	10	10	10
REVEILS NOCTURNES	2	2	2
RITCHIE	38	32	32
LEE	10	8	8
D.D.S	0	0	0
D.NUQUE MUR	12	10	10
D.MENTON STERNUM	2	2	2

VS	65	48	50
G ROUGES	4,12	4,78	4,6
HEMOGLOBINE	10,7	11,9	12,2
HEMATOCRITE	32,5	37,2	38,3
V.G.M	79	77,8	83,2
T.C.M.H	26	24,9	26,5
C.C.M.H	32,9	32	31,9
G BLANCS	10,4	9,4	9,6
NEUTROPHILES	8,2	7,2	7,6
EOSINOPHILES	0	0	0
BASOPHILES	0	0	0
MONOCYTES	0,4	0,3	0,2
LYMPHOCYTES	1,8	1,9	1,8
PLAQUETTES	494	537	512

P.ALCAINES	99	81	90
T.G.O	17	12	13
T.G.P	18	13	13

IG G	17,6		
IG M	2,18		
IG A	3,34		

PATIENT N.17.

**MONSIEUR BOUL... CHRISTOPHE, 20 ANS.**

---

HISTOIRE.

Polyarthrite prédominant au genou gauche, à la cheville droite et au troisième orteil gauche. Il existe des antécédents d'uvéite, de talalgies avec un groupe HLA B27.

FORME AXIALE NON

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 18 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 2 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

Traitement par CARUDOL : 300 mg/jour.

Synoviorthèse à l'acide osmique du genou gauche.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en octobre 1988.

EVOLUTION.

Très bonne efficacité et bonne tolérance permettant un sevrage des AINS après six mois de traitement.

AU TOTAL.

Spondylarthropathie à manifestations périphériques. Très bonne réponse thérapeutique permettant un sevrage des AINS. Depuis, l'état clinique est stable après un recul de deux ans.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12
RAIDEUR MATINALE	120	30	30	5	5
REVEILS NOCTURNES	2	2	0	0	0
RITCHIE	20	10	2	2	2
LEE	12	12	2	2	2
D.D.S	20	10	5	5	5
D.NUQUE MUR	0	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0	0

VS	75	35	12	20	8
G ROUGES	4,6	4,7	4,4	4,5	4,4
HEMOGLOBINE	13,8	14,6	14,2	14	13,7
HEMATOCRITE	41	39	38,6	36,8	37,2
V.G.M	89,1	82,9	87,7	81,7	84,5
T.C.M.H	30	31	32,2	31	31
C.C.M.H	33,6	37,4	36,8	38	36,8
G BLANCS	5,8	6,6	8	6,2	6,8
NEUTROPHILES	3,1	3	4,6	3,1	3,4
EOSINOPHILES	0,1	0,2	0,2	0	0
BASOPHILES	0	0	0	0	0
MONOCYTES	0,2	0,3	0,2	0,5	0,4
LYMPHOCYTES	2,4	2,8	3	2,6	3
PLAQUETTES	813	720	412	402	430

P.ALCALINES	90	87	82	88	93
T.G.O	15	25	18	20	24
T.G.P	21	25	20	21	23

IG G					
IG M					
IG A					



PATIENT N.18.

**MADemoiselle VIGN... SYLVIE, 17 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombalgies inflammatoires avec un groupe HLA B27.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON.

AGE DE DEBUT : 17 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 mois.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 900 mg/jour, puis 600 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en janvier 1989, associé au CARUDOL.

EVOLUTION.

Amélioration des douleurs en un mois de traitement, mais l'apparition de brûlures épigastriques et de vomissements a conduit à l'arrêt après trois mois.

AU TOTAL.

Forme axiale pure de spondylarthrite ankylosante, avec une bonne réponse au traitement, mais celui-ci a été interrompu après trois mois pour troubles digestifs.

Surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	60	5	5
REVEILS NOCTURNES	0	0	0
RITCHIE	0	0	0
LEE	0	0	0
D.D.S	30	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0

VS	4	14	14
G.ROUGES	4,04	3,82	3,7
HEMOGLOBINE	12,4	11,5	13,3
HEMATOCRITE	37,2	36,2	36,6
V.G.M	92,1	94,7	98,9
T.C.M.H	30,7	30,1	35,9
C.C.M.H	33,3	31,7	36,3
G.BLANCS	6,1	8,9	6,6
NEUTROPHILES	3,1	5,8	3,3
EOSINOPHILES	0		
BASOPHILES	0,1	0,1	0,5
MONOCYTES	0,1	0,4	0,2
LYMPHOCYTES	2,9	2,6	2,6
PLAQUETTES	324	291	272

P.ALCALINES	54	48	48
T.G.O	17	15	21
T.G.P	17	16	19

IG G	13,7	14,4	17,1
IG M	1,13	1,36	1,62
IG A	1,21	0,99	0,97

PATIENT N.19.

**MADAME MORE... PAULETTE, 40 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombalgies inflammatoires. Découverte d'un groupe HLA B27.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON

AGE DE DEBUT : 40 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 mois.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 6 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : sévère.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

FELDENE : 20 mg/jour.

VOLTARENE : 15 mg/jour.

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 600 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en mars 1989 associé au CARUDOL.

EVOLUTION.

Arrêt après trois mois de traitement pour anémie (Hb = 7 g/100 ml) normocytaire. Pas encore d'amélioration des douleurs.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante. Arrêt du traitement à trois mois, après l'apparition d'une anémie.

Pas d'efficacité clinique pendant cette période.

TABLEAU DES RESULTATS DE LA BIOPSY

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	30	60	60
REVEILS NOCTURNES	2	2	2
RITCHIE	0	0	0
LEE	10	10	5
D.D.S	30	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0

YS	8	6
G ROUGES	4,41	2,9
HEMOGLOBINE	14	9,2
HEMATOCRITE	42,3	26
V.G.M	96	89,6
T.C.M.H	31,7	31,7
C.C.M.H	33,1	34,3
G BLANCS	8,3	7,6
NEUTROPHILES	5	
EOSINOPHILES	0,1	
BASOPHILES	0	
MONOCYTES	0,1	
LYMPHOCYTES	3,1	
PLAQUETTES	161	198

P.ALCALINES	96	88
T.G.O	42	38
T.G.P	77	70

IG G	13,9
IG M	3,91
IG A	1,39

PATIENT N.20.

**MADemoiselle DELA... ISABELLE, 25 ANS**

---

HISTOIRE.

Oligoarthritis des membres inférieurs avec une sacro-iliite bilatérale, un groupe HLA B27. Plusieurs poussées d'iridocyclites. Secondairement, apparition de cervicalgies.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE OUI, prédominante.

AGE DE DEBUT : 19 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELE : 6 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Sels d'or depuis 1984.

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 600 mg/jour mais sans bon résultat sur les cervicalgies.

SOLUPRED, lors d'uvéïte.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en août 1988, associé aux sels d'or.

EVOLUTION.

Arrêt de la SALAZOPYRINE après 8 mois de traitement pour inefficacité avec persistance des cervicalgies et mauvaise tolérance, avec notamment nausées, vomissements.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques.

Inefficacité du traitement surtout sur les douleurs axiales.

Arrêt après huit mois de traitement pour intolérance digestive.

Surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6
RAIDEUR MATINALE	120	60	60	60
REVEILS NOCTURNES	2	1	2	2
RITCHIE	12	4	6	6
LEE	10	10	10	10
D.D.S	10	10	10	10
D.NUQUE MUR	5	5	5	5
D.MENTON STERNUM	5	10	10	10

VS	2	19	31	25
G ROUGES	4,6	4,2	3,9	4,1
HEMOGLOBINE	13,9	10,4	11,4	12,2
HEMATOCRITE	37	36	36,5	36,7
V.G.M	80,6	85	93	89,5
T.C.M.H	30,3	24,8	29,2	29,7
C.C.M.H	37,6	29	31,2	33,2
G BLANCS	12,4	10	9,8	9,2
NEUTROPHILES				
EOSINOPHILES				
BASOPHILES				
MONOCYTES				
LYMPHOCYTES				
PLAQUETTES	383	292	315	350

P.ALCALINES	77	87	72	78
T.G.O	40	42	35	30
T.G.P	20	18	16	17

IG G				
IG M				
IG A				

PATIENT N.21.

**MONSIEUR DINT... J. CLAUDE, 35 ANS**

---

HISTOIRE.

Lombalgies mécaniques anciennes. Découverte d'un groupe HLA B27, aspect flou des sacro-iliaques, un signe de l'alignement dorsal, une ostéophytose affrontée.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON.

AGE DE DEBUT : 30 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 5 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 3 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 600 mg/jour, puis 300 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en février 1989, associé à l'APRANAX 550 : 1 100 mg/jour.

EVOLUTION.

Pas d'amélioration clinique et arrêt du traitement à six mois pour épigastralgies.

AU TOTAL.

Forme axiale de spondylarthrite ankylosante, sans amélioration au bout de six mois de traitement.

Arrêt pour intolérance digestive.



BILAN BONDÉ - TROU ET DIBONDÉ

	J1	M1	M3	M6
RAIDEUR MATINALE	15	15	15	30
REVEILS NOCTURNES	1	1	1	1
RITCHIE	0	0	0	0
LEE	0	0	0	0
D.D.S	15	15	15	15
D.NUQUE MUR	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0

VS	2	4	4	3
G ROUGES	5,02	4,69	4,82	4,97
HEMOGLOBINE	15,1	14,2	14,7	15,4
HEMATOCRITE	46,3	43,6	43,5	44,6
V.G.M	92,2	93	90,2	89,7
T.C.M.H	30,1	30,3	30,5	31
C.C.M.H	32,6	32,6	33,8	34,5
G BLANCS	9,9	5,3	5,5	6
NEUTROPHILES	7,9	3,1	2,9	4,1
EOSINOPHILES	0	0	0	0,1
BASOPHILES	0	0	0	0
MONOCYTES	0,2	0,4	0,5	0,2
LYMPHOCYTES	1,8	1,8	2,1	1,6
PLAQUETTES	242	260	274	232

P.ALCAINES	50	53	50	48
T.G.O	27	40	26	24
T.G.P	29	31	19	17

IG G	12,8	11,8	12,2
IG M	2,48	2,37	2,3
IG A	0,62	0,54	0,54

PATIENT N.22.

**MADAME ALLA... M. CLAUDE, 36 ANS.**

---

HISTOIRE.

Uvéites à répétition, douleurs sacro-iliaques et dorso-lombaires, d'horaire inflammatoire. A la radio, on découvre une sacro-iliite droite, un signe de l'alignement dorsal dans un contexte HLA B27. Il existe aussi des épisodes fluxionnaires des poignets.

FORME AXIALE OUI, prédominante.

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 27 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 9 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 3 ans.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 2 comprimés, puis 1 par jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en novembre 1988, associé à l'APRANAX 550 : 1 100 mg/jour.

EVOLUTION.

Amélioration clinique rapide au bout d'un mois de traitement.

L'apparition de nausées, vertiges, somnolence et le bon état clinique, conduisent à l'arrêt de l'APRANAX après 2 mois de traitement.

La persistance de douleurs abdominales fait arrêter la SALAZOPYRINE.

AU TOTAL.

Forme axiale de spondylarthrite ankylosante, avec arrêt pour intolérance digestive au bout de deux mois, malgré une bonne réponse clinique.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1
RAIDEUR MATINALE	90	0
REVEILS NOCTURNES	4	2
RITCHE	6	2
LEE	9	5
D.D.S	0	0
D.NUQUE MUR	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0

VS	6	8
G ROUGES	3,98	4,01
HEMOGLOBINE	14,6	14,4
HEMATOCRITE	37,7	37,9
V.G.M	94,6	94,5
T.C.M.H	32,4	36
C.C.M.H	34,3	38
G BLANCS	9,6	7,1
NEUTROPHILES	6	4,4
EOSINOPHILES	0,3	0,1
BASOPHILES	0	0
MONOCYTES	0,7	0,3
LYMPHOCYTES	2,4	2,3
PLAQUETTES	334	335

P.ALCALINES	47	43
T.G.O	23	19
T.G.P	47	18

IG G	13	14,7
IG M	2,29	2,76
IG A	1,19	1,52

PATIENT N.23.

**MADAME DEVA... JEANINE, 52 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombalgies inflammatoires anciennes avec des irradiations dans le territoire crural et de sciatiques à bascule. Découverte d'une sacro-iliite bilatérale, d'une syndesmophytose dorso-lombaire et d'un groupe HLA B27.

A noter une cholécystectomie avec une élévation des phosphatases alcalines.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON.

AGE DE DEBUT : 41 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 11 ans. :

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 6 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : sévère.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

INDOCID : 150 mg/jour.

FELDENE : 20 mg/jour.

CARUDOL : 300 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en octobre 1988, associé au  
CARUDOL : 300 mg/jour.

**EVOLUTION.**

Amélioration après un mois de traitement sans sevrage des AINS.

**AU TOTAL.**

Forme axiale de spondylarthrite ankylosante.

Amélioration rapide des douleurs sous SALAZOPYRINE, mais sans sevrage des AINS, ceci avec un recul de un an.

Surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12
RAIDEUR MATINALE	30	15	15		15
REVEILS NOCTURNES	2	0	0		0
RITCHE	0	0	0		0
LEE	6	2	2		2
D.D.S	30	0	0		0
D.NUQUE MUR	0	0	0		0
D.MENTON STERNUM	0	0	0		0

VS	30	24	25		10
G ROUGES	4,1	3,8	3,8		4,1
HEMOGLOBINE	12,3	11,8	11,6		12,4
HEMATOCRITE	36,6	36,4	36,1		34,4
V.G.M	87	85	87		84
T.C.M.H	30	31	30,5		31,2
C.C.M.H	33,6	32,4	32,1		36
G BLANCS	6,3	7,4	4,7		6,2
NEUTROPHILES	4,2	5	2,5		4,1
EOSINOPHILES	0		0		0
BASOPHILES	0		0		0
MONOCYTES	0,2	0,2	0,3		0,2
LYMPHOCYTES	1,5	2,1	1,9		1,9
PLAQUETTES	391	378	328		412

P.ALCALINES	162	177	180		160
T.G.O	21	32	30		28
T.G.P	21	35	28		30

IG G					
IG M					
IG A					

PATIENT N.24.

**MONSIEUR MIRO... BERNARD, 33 ANS.**

---

HISTOIRE.

Syndrome de Fiessinger Leroy Reiter avec une urétrite à Chlamydia. Il existe des dorsalgies, une sciatique droite, des douleurs sterno-claviculaires et du genou droit. Découverte d'un groupe HLA B27 et apparition d'une sacro-iliite bilatérale.

FORME AXIALE OUI, prédominante.

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 27 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 6 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 2/jour

VOLTARENE : 150 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en septembre 1987, associé au CARUDOL : 300 mg/jour.



EVOLUTION.

Peu d'amélioration sous SALAZOPYRINE.

Apparition de céphalées, malaises, sueurs et nausées, avec arrêt au bout de trois mois de traitement.

AU TOTAL.

Arthrite réactionnelle à manifestations axiales prédominantes.

Peu d'amélioration sous SALAZOPYRINE.

Arrêt du traitement à trois mois pour intolérance digestive.

sur l'état clinique et biologique

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	60	30	45
REVEILS NOCTURNES	1	1	1
RITCHIE	10	6	8
LEE	8	8	8
D.D.S	30	10	10
D.NUQUE MUR	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0

VS	16	15
G ROUGES	4,77	4,7
HEMOGLOBINE	14,8	14,4
HEMATOCRITE	43,4	42,5
V.G.M	91	90,2
T.C.M.H	31	30,6
C.C.M.H	34	33,9
G BLANCS	8,5	6,4
NEUTROPHILES	5	3,2
EOSINOPHILES	0,1	0,5
BASOPHILES		
MONOCYTES	1	0,5
LYMPHOCYTES	2,4	2,1
PLAQUETTES	249	239

P.ALCALINES	79	78
T.G.O	20	18
T.G.P	14	15

IG G		
IG M		
IG A		

PATIENT N.25.

**MONSIEUR ROBE... RENE, 45 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombalgies irradiant dans les deux membres inférieurs, douleurs fessières suivies de talalgies, de douleurs des chevilles et des genoux. Sacro-iliite bilatérale avec un groupe HLA B27.

FORME AXIALE OUI.

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 45 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 3 mois.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 1 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

PROFENID LP : 1 comprimé par jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en août 1988, associé au FELDENE : 20 mg/jour.

EVOLUTION.

Aucune amélioration malgré l'augmentation de la posologie à 6 comprimés par jour.

Arrêt pour inefficacité en janvier 1989.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques.

Arrêt du traitement à six mois pour inefficacité.

ANALYSE DE L'ÉTAT DE SANTÉ

	J1	M1	M3	M6
RAIDEUR MATINALE	60	60	60	60
REVEILS NOCTURNES	4	2	0	0
RITCHIE	5	3	4	4
LEE	2	6	4	6
D.D.S	30	0	0	0
D.NUQUE MUR	0	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0	0

VS	68	26	52	72
G ROUGES	4,1	4,58	4,52	4,5
HEMOGLOBINE	12,5	13	13,3	14,7
HEMATOCRITE	36,4	39,4	41,5	41
V.G.M	88,9	88,6	91,8	87,5
T.C.M.H	30,5	28,3	29,4	32,6
C.C.M.H	34,3	32,9	32,1	35,8
G BLANCS	6,5	7,5	7,49	10,6
NEUTROPHILES	4	4,8	5,1	8,3
EOSINOPHILES				
BASOPHILES				
MONOCYTES	0,4	0,2	0,1	
LYMPHOCYTES	2,1	2,4	2,2	1,7
PLAQUETTES				

P.ALCALINES	85	100	95	78
T.G.O	11	22	8	16
T.G.P	13	18	7	20

IG G	15,2		15,2	
IG M	3,37		3,24	
IG A	2,45		2,07	

PATIENT N.26.

**MONSIEUR VAND... PIERRE, 55 ANS.**

---

HISTOIRE.

Polyarthrite ancienne prédominant aux mains et aux pieds, associée à des sternalgies, des épisodes de conjonctivite et de tendinopathie d'Achille. Découverte d'une sacro-iliite bilatérale, d'une atteinte des métacarpophalangiennes et des métatarso-phalangiennes, d'une syndesmophytose dorsale.

FORME AXIALE OUI.

FORME PERIPHERIQUE OUI, prédominante.

AGE DE DEBUT : 45 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 10 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Sels d'or

CEBUTID : 200 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en mars 1988, associé au  
TILCOTIL : 20 mg/jour.

EVOLUTION.

Amélioration partielle des douleurs après trois mois de traitement. Bonne tolérance.

A noter au début du traitement une poussée inflammatoire jugulée par Phénylbutazone et infiltrations.

On remarque une diminution de consommation des AINS, sans sevrage.

AU TOTAL.

Forme périphérique de spondylarthrite ankylosante.

Amélioration partielle sous SALAZOPYRINE avec un recul de 18 mois.

Examen clinique - 11/01/2014

	J1	M1	M3	M6	M12	M18
RAIDEUR MATINALE	180		120		30	30
REVEILS NOCTURNES	5		0		0	0
RITCHIE	4		5		5	5
LEF	17		10		8	8
D.D.S	0		0		0	0
D.NUQUE MUR	0		0		0	0
D.MENTON STERNUM	0		0		0	0

VS	68		18			12
O ROUGES	5,11		5,04			4,9
HEMOGLOBINE	14,6		14,1			14,7
HEMATOCRITE	43,6		42,1			43,8
V.G.M	85,3		83,5			89
T.C.M.H	28,6		28			30
C.C.M.H	33,4		33,5			33,5
G BLANCS	9,8		14,8			8
NEUTROPHILES	8,1		12,7			6,2
EOSINOPHILES	0		0			0
BASOPHILES	0		0			0
MONOCYTES	0,2		0,6			0,4
LYMPHOCYTES	1,2		1,6			1,2
PLAQUETTES	237		252			304

P.ALCALINES	174		140			111
T.G.O	12		18			19
T.G.P	15		18			16

IG G	14		11,2			
IG M	2,7		1,48			
IG A	3,1		2,45			

PATIENT N.27.

**MONSIEUR CLUZ... GABRIEL, 56 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombosciatique droite tronquée et douleur des tibiotarsiennes d'horaire inflammatoire avec une groupe HLA B27, des antécédents de conjonctivites - diarrhées.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE OUI.

AGE DE DEBUT : 51 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 5 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 1 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Sels d'or arrêtés après deux injections pour prurit.

VOLTARENE : 100 mg/jour.

ARTHROCINE 200 : 400 g/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE mis en place en juin 1987, associé à l'ARTHROCINE 200

EVOLUTION.

Amélioration clinique rapide au bout d'un mois de traitement, mais arrêt de la SALAZOPYRINE à deux mois pour prurit et érythème.

AU TOTAL.

Arthrite réactionnelle à manifestations périphériques.

Arrêt de la SALAZOPYRINE après deux mois de traitement pour intolérance cutanée malgré une bonne réponse clinique et biologique.



	J1	M1
RAIDEUR MATINALE	180	0
REVEILS NOCTURNES	4	0
RITCHIE	7	4
LEF	11	5
D.D.S	43	32
D.NUQUE MUR	10	2
D.MENTON STERNUM	6	0

VS	66	37
G ROUGES	4,6	4,8
HEMOGLOBINE	14,6	14,4
HEMATOCRITE	42,3	45,6
V.G.M	91,8	95
T.C.M.H	31,7	30
C.C.M.H	34,5	31,6
G BLANCS	10,8	8,3
NEUTROPHILES	7,5	5,1
EOSINOPHILES		
BASOPHILES		
MONOCYTES	0,5	0,1
LYMPHOCYTES	2,6	3,1
PLAQUETTES	346	351

P.ALCALINES	130	126
T.G.O	9	12
T.G.P	13	15

IG G	20,8	21,2
IG M	1,7	1,9
IG A	9,67	8,9

PATIENT N.28.

**MADAME DUPU... AIMEE, 62 ANS.**

---

HISTOIRE.

Cervicalgies, dorsalgies, douleurs sacro-iliaques, talalgies avec un groupe HLA B27 et une sacro-iliite bilatérale.

FORME AXIALE OUI.

FORME PERIPHERIQUE NON.

AGE DE DEBUT : 35 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 29 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 9 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

DEPOMEDROL : 40 mg/semaine

VOLTARENE : 100 mg/jour

Test à la PHENYLBUTAZONE positif.

CARUDOL : 600 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en septembre 1987, associé au CARUDOL : 300 mg/jour.

EVOLUTION.

Arrêt du traitement au bout de dix jours pour nausées, vomissements, malaise général.

AU TOTAL.

Forme axiale de spondylarthrite ankylosante ; arrêt au bout de dix jours pour intolérance digestive.

surveillance clinique et biologique

	J1
RAIDEUR MATINALE	180
REVEILS NOCTURNES	5
RITCHIE	6
LEE	11
D.D.S	43
D.NUQUE MUR	10
D.MENTON STERNUM	7

VS	72
G ROUGES	
HEMOGLOBINE	
HEMATOCRITE	
V.G.M	
T.C.M.H	
C.C.M.H	
G BLANCS	
NEUTROPHILES	
EOSINOPHILES	
BASOPHILES	
MONOCYTES	
LYMPHOCYTES	
PLAQUETTES	

P.ALCALINES	
T.G.O	
T.G.P	

IG G	
IG M	
IG A	

PATIENT N.29.

**MONSIEUR MOUR... FRANCOIS, 72 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombosciatique à bascule récidivante, avec une sacro-iliite bilatérale et un HLA B27.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON

AGE DE DEBUT : 37 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 35 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 6 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

tous les anti-inflammatoires ont été essayés.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en avril 1987 avec  
FELDENE : 20 mg/jour.

EVOLUTION.

Malgré une efficacité clinique dès le premier mois de traitement, arrêt au bout de quatre mois pour des gastralgies.

AU TOTAL.

Forme axiale de spondylarthrite ankylosante.

Arrêt à quatre mois pour intolérance digestive, malgré l'efficacité clinique.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6
RAIDEUR MATINALE	60	60	60	60
REVEILS NOCTURNES	2	2	2	2
RITCHIE	0	0	0	0
LEE	4	4	4	4
D.D.S	42	25	27	24
D.NUQUE MUR	12	13	10	9
D.MENTON STERNUM	2	3	4	0

VS	25	16	16
G ROUGES	4,7	4,7	4,51
HEMOGLOBINE	13,6	13,3	13,4
HEMATOCRITE	39,7	41,1	38,6
V.G.M	84,5	86	89
T.C.M.H	28,9	28,6	29,7
C.C.M.H	34,2	34,8	34,7
G BLANCS	8,2	6,6	7
NEUTROPHILES	5,9	4,1	
EOSINOPHILES			
BASOPHILES			
MONOCYTES	0,4	0,2	
LYMPHOCYTES	1,8	2,1	
PLAQUETTES	258	281	237

P.ALCAINES	73	138	127
T.G.O	9	14	
T.G.P	18	11	

IG G	13,1	11,5	13
IG M	0,8	1,05	0,8
IG A	3,8	3,2	4,32

PATIENT N. 30.

**MADAME LAVE...ANNE-MARIE, 31 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombalgies inflammatoires avec une sacro-iliite droite et un groupe HLA B27, puis apparition de sternalgies et de sciatiques à bascule.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON.

AGE DE DEBUT : 25 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 1 an.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

NIVAQUINE

INDOCID : 100 mg/jour

Test à la Phénylbutazone positif.

CARUDOL : 600 mg/jour

TILCOTIL : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en mars 1988, associé au  
TILCOTIL : 20 mg/jour.

EVOLUTION.

Très bon résultat dès le premier mois de traitement, permettant le sevrage des AINS.

L'efficacité n'est que temporaire, et la réapparition des douleurs conduit à l'arrêt du traitement.

AU TOTAL.

Forme axiale de spondylarthrite ankylosante répondant bien au traitement au début, mais arrêt après cinq mois de traitement pour échappement thérapeutique.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	60	0	0
REVEILS NOCTURNES	3	0	0
RITCHIE	0	0	0
LEE	0	0	0
D.D.S	40	20	30
D.NUQUE MUR	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0

VS	37	15	21
G ROUGES	4,3	4,2	4,2
HEMOGLOBINE	12,4	12,4	12,5
HEMATOCRITE	37,3	36,6	37,2
V.G.M	86,7	87,2	88,6
T.C.M.H	28,4	29,5	29,7
C.C.M.H	33,3	33,9	33,6
G BLANCS	7,4	5,1	8,2
NEUTROPHILES	5,2	3	
EOSINOPHILES	0,1	0,1	
BASOPHILES	0	0	
MONOCYTES	0,3	0,3	
LYMPHOCYTES	1,8	1,6	
PLAQUETTES	255	205	

P.ALCALINES	209	205	252
T.G.O	10	12	12
T.G.P	7	17	17

IG G			
IG M			
IG A			



PATIENT N.31.

**- MADAME FRAY... MARIE-LOUISE, 68 ANS.**

---

HISTOIRE.

Douleurs inflammatoires de hanche, épisodes de diarrhée, kératites à répétition. Mise en évidence d'une sacro-iliite bilatérale avec un groupe HLA B27.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON

AGE DE DEBUT : 66 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 2 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 2 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

FELDENE : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en mars 1987, associé au  
FELDENE : 20 mg/jour.

EVOLUTION.

Amélioration rapide des douleurs axiales, mais apparition de nausées, gastralgies, puis augmentation des phosphatases alcalines, entraînant l'arrêt du traitement après 14 mois.

Retour aux valeurs antérieures des phosphatases alcalines en 15 jours et disparition des troubles digestifs.

AU TOTAL .

Arthrite réactionnelle à manifestations axiales.

Bonne efficacité clinique.

Arrêt du traitement à 14 mois, pour élévation des phosphatases alcalines et intolérance digestive.

surveillance clinique et biologique

	J1	M1	M3	M6	M12
RAIDEUR MATINALE	30	30	10		0
REVEILS NOCTURNES	2	2	0		0
RITCHIE	0	0	0		0
LEE	4	4	3		3
D.D.S	30	8	4		4
D.NUQUE MUR	0	0	0		0
D.MENTON STERNUM	0	0	0		0

VS	10		6		8
G ROUGES	4,55		4,16		4,2
HEMOGLOBINE	14,7		14,3		14,1
HEMATOCRITE	42,1		39		39
V.G.M	92,5		93,7		92,8
T.C.M.H	32,3		34,4		33,6
C.C.M.H	34,9		36,7		36,1
G BLANCS	4,5		4,1		4,7
NEUTROPHILES	2,8		2,5		2,8
EOSINOPHILES	0		0		0
BASOPHILES	0		0		0
MONOCYTES	0,2		0,1		0,2
LYMPHOCYTES	1,5		1,5		1,7
PLAQUETTES	263		205		317

P.ALCAINES	295		212		384
T.G.O	15		10		13
T.G.P	20		12		18

IG G	10,7				
IG M	1,3				
IG A	1,5				

PATIENT N.32.

**MADAME GUIC... MARIE, 62 ANS.**

---

HISTOIRE.

Douleurs inflammatoires de la ceinture scapulaire, suivies de douleurs fessières et de myalgies des membres inférieurs, puis de sternalgies, d'arthrite sterno-claviculaire bilatérale et de rachialgies. Découverte d'un groupe HLA B27 et d'une sacro-iliite droite.

FORME AXIALE OUI  
FORME PERIPHERIQUE OUI, prédominante.

AGE DE DEBUT : 60 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 2 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 3 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

Test à la Phénylbutazone positif.

Mais mauvaise tolérance gastrique du CARUDOL.

INDOCID

SOLUPRED : 20 à 30 mg/jour.

EUMOTOL : 330 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en juin 1987 associé à l'EUMOTOL.

EVOLUTION.

Arrêt dès le troisième jour pour vertiges, lassitude, pertes de mémoire. Ces troubles sont régressifs en quinze jours après arrêt du traitement.

AU TOTAL.

Spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques.  
Arrêt rapide du traitement pour troubles mnésiques et vertiges.

surveillance clinique et biologique

	J1
RAIDEUR MATINALE	30
REVEILS NOCTURNES	4
RITCHIE	6
LEE	4
D.D.S	17
D.NUQUE MUR	2
D.MENTON STERNUM	1

VS	60
G ROUGES	3,9
HEMOGLOBINE	13,1
HEMATOCRITE	34,6
V.G.M	88,7
T.C.M.H	33,3
C.C.M.H	37,9
G BLANCS	10,3
NEUTROPHILES	7,1
EOSINOPHILES	
BASOPHILES	
MONOCYTES	0,5
LYMPHOCYTES	2,5
PLAQUETTES	439

P.ALCAINES	177
T.G.O	12
T.G.P	11

IG G	139
IG M	0,5
IG A	3,05

PATIENT N.33.

**MONSIEUR NICO... PATRICK, 27 ANS.**

---

HISTOIRE.

Lombalgies nocturnes et sciatiques à bascule. Sacro-iliite bilatérale, groupe HLA B27 et diarrhée chronique.

FORME AXIALE OUI

FORME PERIPHERIQUE NON

AGE DE DEBUT : 20 ans.

ANCIENNETE DE LA SPONDYLARTHROPATHIE : 6 ans.

ANCIENNETE DE LA POUSSEE ACTUELLE : 6 mois.

APPRECIATION DE LA GRAVITE : moyenne.

TRAITEMENTS ANTERIEURS :

FELDENE : 20 mg/jour.

TRAITEMENT PAR SALAZOPYRINE instauré en mars 1990, associé au  
FELDENE : 20 mg/jour.

EVOLUTION.

Bonne efficacité dès le premier mois de traitement.

Bonne tolérance. Sevrage des AINS au troisième mois de traitement.

AU TOTAL.

Forme axiale de spondylarthropathie.

Bonne réponse et bonne tolérance avec un recul de trois mois.

ANALYSE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

	J1	M1	M3
RAIDEUR MATINALE	30	15	15
REVEILS NOCTURNES	1	0	0
RITCHIE	4	4	0
LEE	2	2	2
D.D.S	20	15	5
D.NUQUE MUR	0	0	0
D.MENTON STERNUM	0	0	0

VS	10	4	2
G ROUGES	4,72	4,6	5,05
HEMOGLOBINE	14,6	14,3	15,2
HEMATOCRITE	41,4	41,9	44,1
V.G.M	87,7	91,1	87,3
T.C.M.H	30,9	30,8	30,1
C.C.M.H	35,2	34	34,5
G BLANCS	7,7	5,4	5,6
NEUTROPHILES	6,5	3,3	3,1
EOSINOPHILES	0	0,1	0,4
BASOPHILES	0	0	0
MONOCYTES	0,2	0,2	0,4
LYMPHOCYTES	1	1,8	1,7
PLAQUETTES	235	385	318

P.ALCALINES	71	84	92
T.G.O	22	24	27
T.G.P	27	42	32

IG G			
IG M			
IG A			



## LES RESULTATS

---

## LES RESULTATS DE NOTRE ETUDE.

### I - CARACTERISTIQUES DES MALADES AU DEPART.

Nous avons inclu 33 patients :

- . 23 spondylarthrites ankylosantes,
- . 6 arthrites réactionnelles,
- . 1 arthropathie au cours d'une entérolcopathie inflammatoire chronique,
- . 3 spondylarthrites inclassées.

Soit 16 formes axiales, parfois associées à une atteinte périphérique mineure,

17 formes périphériques où s'associe fréquemment une atteinte du squelette axial.

Ce sont 16 femmes,

17 hommes.

L'âge moyen des patients est de 44 ans 1/2 avec des extrêmes allant de 17 à 72 ans (écart type = 16,2).

La maladie a débuté en moyenne il y a 5 ans et demi, avec un écart type très élevé (écart type = 7,4). Les malades sont en poussée depuis 6 mois (écart type 8,9).

Le groupe HLA B27 est présent chez 28 patients sur 33 (85 %). La raideur matinale est d'une heure et demie en moyenne, le Ritchie à 7,7, l'indice de Lee à 7,7, la distance doigt-sol 30 cm.

Tous consomment des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Aucun patient ne prend de corticoïdes lors de l'entrée dans le protocole. Trois patients ont précédemment bénéficié d'une corticothérapie (patients N.20,28,32).

Cinq patients ont déjà essayé un autre traitement de fond.

Un patient a pris du Plaquénil (patient N.15).

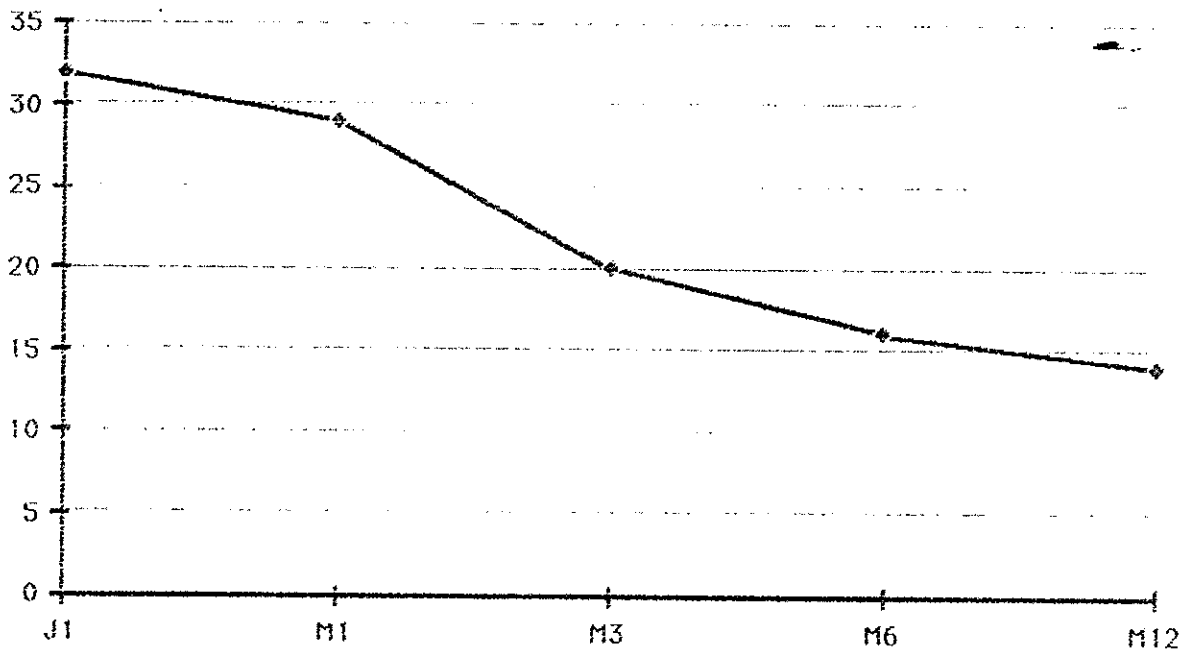
Les patients N.4,27,27 ont été traités par sels d'or, qui ont été arrêtés pour inefficacité ou effet secondaire.

Le patient N.20 a une polyarthrite rhumatoïde séro- positive, associée à la spondylarthropathie et son traitement par sels d'or a été maintenu conjointement à la Salazopyrine.

Le tableau suivant résume ces quelques données.

(	:	Moyenne	:	Ecart type	)
(	AGE	: 44 ans 1/2 (17 à 72 ans)	:	16,7	)
(	DUREE D'EVOLUTION	: 5 ans 1/2 (de 1 mois à 35 ans)	:	7,5	)
(	ANCIENNETE DE LA POUSSEE	: 6 mois (de 1 à 36 mois)	:	8,9	)
(	DUREE DE LA RAIDEUR MATINALE	: 91,2 mn (0 à 180)	:	60	)
(	RITCHIE	: 7,7 (de 0 à 38)	:	9,3	)
(	LEE	: 7,7 (de 0 à 30)	:	5,7	)
(	D D S	: 30 cm (de 0 à 43)	:	19	)
(	HLA B27	: présent chez 28 patients/33	:		)
(		: (85 %)	:		)

GRAPHIQUE N° 1 : EVOLUTION DE L'EFFECTIF EN FONCTION DU TEMPS  
AU COURS DE LA PREMIERE ANNEE.



## II - LES RESULTATS GLOBAUX.

Les patients sous Salazopyrine ont été suivis durant une période de 1 à 30 mois. Ceci est lié à plusieurs facteurs :

- . L'abandon précoce du traitement du fait de l'inefficacité et/ou des effets secondaires,
- . le choix d'une étude prospective avec un recul différent selon la date d'inclusion dans l'étude,
- . des patients sont entrés en rémission avec arrêt de tout traitement.

Le tableau qui suit montre le nombre d'arrêts du traitement en fonction du temps d'inclusion dans l'étude.

( TEMPS	: J1-M1	: M1-M3	: M3-M6	: M6-M12	: M12-M18	: Au-delà	)
( Nombre	: 3	: 9	: 4	: 2	: 2	: 0	)
( d'arrêts:	:	:	:	:	:	:	)
( % par	:	:	:	:	:	:	)
( rapport	: 15 %	: 45 %	: 20 %	: 10 %	: 10 %	: 0 %	)
( à l'en-	:	:	:	:	:	:	)
( semble	:	:	:	:	:	:	)
( des	:	:	:	:	:	:	)
( arrêts	:	:	:	:	:	:	)

Il existe au cours de la première année une décroissance de l'effectif, selon la courbe I. Cette décroissance est la plus importante entre le 1er et le 3ème mois de traitement. Sur cette courbe, le patient N.33 n'a pas été comptabilisé car le recul de trois mois n'est pas suffisant pour l'inclure dans ce calcul.

Les motifs d'arrêt sont :

Pour 12 patients, les effets secondaires (36 %).

Pour 6 patients, l'inefficacité.

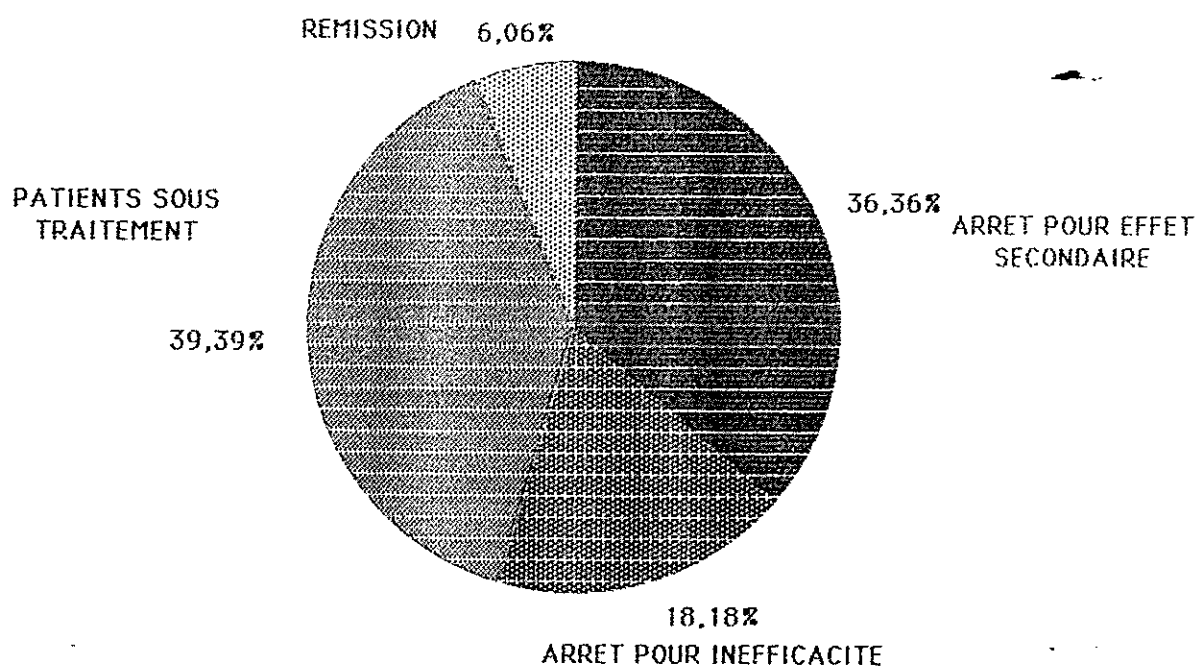
- Pour 2 patients, l'entrée en rémission après respectivement trois mois de traitement (patient N.2) et 18 mois de traitement (patient N. 4 )

Il n'y a pas de perdu de vue.

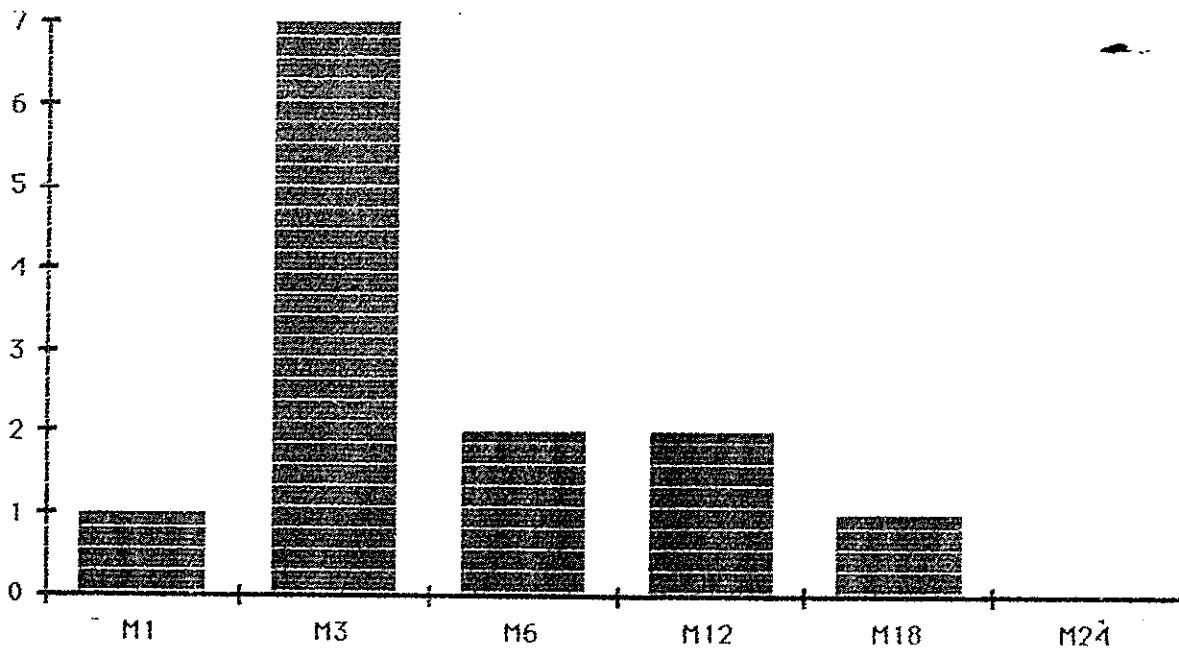
13 patients n'ont donc pas arrêté le traitement.

Toutes ces données sont représentées sur le graphique ~~2~~.

GRAPHIQUE N2 :PROPORTIONS ET CAUSES D'ARRET DU TRAITEMENT



GRAPHIQUE N°3 : NOMBRE DE PATIENTS SEVRES DES AINS EN  
FONCTION DU TEMPS





EFFICACITE.

Quinze patients ont répondu favorablement au traitement. Il s'agit de 5 formes axiales ( $5/16 = 31\%$ ),  
10 formes périphériques ( $10/17 = 59\%$ ).

L'écart entre ces deux groupes est amplifié par le fait que les arrêts pour effets secondaires ont été plus nombreux dans le groupe des formes axiales. En effet, il y a 8 arrêts pour effets secondaires dans le groupe des formes axiales et seulement 3 dans le groupe des formes périphériques. Si l'on calcule la proportion de bons résultats dans les deux groupes, en excluant les arrêts pour effets secondaires, on trouve :

- Pour les formes axiales : 5 bons répondeurs sur 8 (16 patients moins 8 qui ont arrêté pour effets secondaires), c'est-à-dire 62 % de résultats favorables.

- Pour les formes périphériques : 10 bonnes réponses sur 14 patients (17 patients moins 3 qui ont arrêté pour effets secondaires), c'est-à-dire 71 % de bons résultats.

La différence entre les deux groupes est donc moindre qu'elle ne le paraît au premier abord.

CHRONOLOGIE.

Le tableau qui suit montre le nombre de malades satisfaits du traitement aux différents stades de surveillance.

( TEMPS	: M <sub>1</sub>	: M <sub>3</sub>	: M <sub>6</sub>	: M <sub>12</sub>	)
( Nombre de patients	: 20	: 20	: 14	: 15	)
( % de l'effectif total	: 62 %	: 62 %	: 44 %	: 47 %	)

Au terme de l'étude, le traitement s'est révélé efficace chez 15 patients sur 33 (45 %). Cette amélioration se dessine dès le premier mois de traitement et se confirme au 3ème et 6ème mois. Parfois, l'amélioration est plus lente et évolue sur un an (patient N.12).

Par contre, une réponse précoce du traitement n'est pas synonyme d'efficacité à long terme. Plusieurs patients améliorés en début de traitement rechutent secondairement. Par contre, au-delà d'un an, l'amélioration persiste (dans les limites du recul de notre étude).

CONSOMMATION D'A.I.N.S.

Les 33 patients de l'étude sont à J<sub>1</sub> sous AINS. Chez 13 patients, il a été obtenu un sevrage complet des AINS dans un délai de 1 à 18 mois (5 mois en moyenne). La majorité des patients (8/13 = 61 %) arrête les AINS avant le 3ème mois de traitement, ce qui confirme l'action précoce de la sulphasalazine.

Le tableau qui suit indique le nombre de patients pour lesquels il a été obtenu un sevrage en AINS en fonction du temps.

(Patients N.1,2,3,4,6,8,12,13,15,17,22,30,33).

TEMPS	J <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>6</sub>	M <sub>12</sub>	M <sub>18</sub>	Au-delà
Nombre de patients	0	1	7	2	2	1	0
sevrés	:	:	:	:	:	:	:

Nous en déduisons le graphique N.3.

Deux patients sevrés d'AINS ont du arrêter la salazopyrine en raison d'effets secondaires (patients N.4,22). Un autre a stoppé le médicament pour une reprise évolutive de la maladie (patient N.30). Il ne reste donc que 10 patients qui ont maintenu le sevrage. Cinq autres patients ont bien répondu à la salazopyrine, mais avec juste une diminution de consommation des AINS sans sevrage.

Le graphique N.4 montre parmi les bons répondeurs, la proportion de malades sevrés et de ceux qui ont juste diminué leur consommation d'AINS.

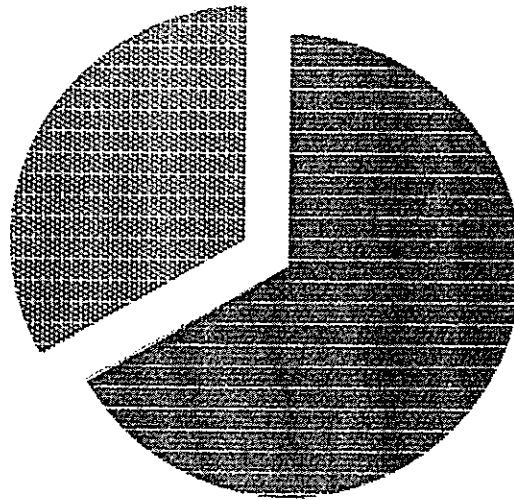
#### RECU.

Deux patients ont arrêté spontanément leur traitement devant la disparition de toute douleur. Ces arrêts sont survenus après 3 et 18 mois de traitement. Depuis, il n'y a pas eu de reprise évolutive de la maladie, ceci avec un recul respectif de 18 et de 6 mois (patients N.2 et N.3).

Le patient N.33, bien que bon répondeur, n'a pas un recul suffisant pour tirer des conclusions définitives.

GRAPHIQUE N 4 : CONSOMMATION DES AINS PARMIS LES BONS  
REPONDEURS

DIMINUTION DES AINS



ARRET DES AINS

Sur les 12 autres patients ayant poursuivi la salazopyrine, le recul varie de 12 à 30 mois, avec une moyenne à 19 mois (écart type = 6,4).

Dans cette étude, aucun arrêt au-delà de douze mois n'est lié à un échappement thérapeutique, les éventuelles poussées étant jugulées par l'augmentation de la salazopyrine à 3 g/jour, associée ou non à un anti-inflammatoire.

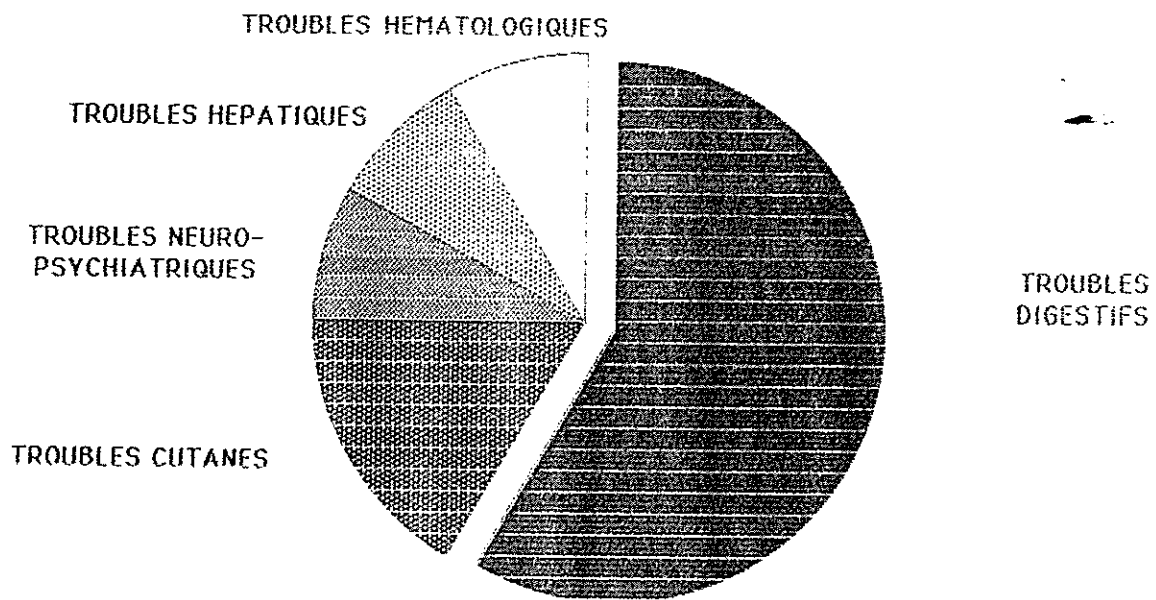
#### EFFETS SECONDAIRES.

Au cours de cette étude, 12 patients (36%) ont stoppé le traitement pour effets secondaires :

- 7 pour troubles digestifs,
- 2 pour éruption cutanée,
- 1 pour troubles hématologiques,
- 1 pour perturbations hépatiques,
- 1 pour troubles neuro-psychiatriques.

Ces données sont représentées sur le graphique N.5.

GRAPHIQUE N 5 : LES ARRETS POUR EFFET SECONDAIRE



Détail des effets secondaires.

( NATURE DE L'EFFET : NOMBRE : % : DATE : NUMERO DE )	( SECONDAIRE : : : D'ARRET : , PATIENTS )
( INTOLERANCE DIGESTIVE: 7/33 : 18 % : J <sub>0</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> , : 18, 20, 21, 22, )	( Diarrhée, épigastral- : : : M <sub>3</sub> , M <sub>4</sub> , : 24, 28, 29 )
( gies, douleurs : : : M <sub>6</sub> , M <sub>8</sub> : : )	( abdominales, nausées, : : : : )
( vomissements. : : : : )	( : : : : )
( RASH CUTANE : 2 : 6 % : M <sub>2</sub> , M <sub>2</sub> : 4, 27 )	( : : : : )
( ANEMIE : 1 : 3 % : M <sub>3</sub> : 19 )	( : : : : )
( TROUBLES HEPATIQUES : 1 : 3 % : M <sub>14</sub> : 21 )	( Augmentation des : : : : )
( p. alcalines : : : : )	( : : : : )
( VERTIGES, : 1 : 3 % : J <sub>3</sub> : 32 )	( TROUBLES MNESIQUES : : : : )
( : : : : )	( : : : : )
( AU TOTAL : 12 : 36 % : : )	( : : : : )

PLUSIEURS REMARQUES S'IMPOSENT .

Les troubles digestifs, notamment les épigastralgies, ne sont pas seulement liés à la prise de salazopyrine ; la prise concomittente d'anti-inflammatoire aggrave la gastrotoxicité.

Les patients N.4, N.27 qui ont arrêté le traitement pour éruption cutanée, auraient pu bénéficier d'une désensibilisation d'autant plus qu'ils ont bien répondu au traitement.

La patiente N.19 a stoppé le traitement après l'apparition d'une anémie à 8,9 g/100 ml. Il est dommage que malgré l'absence de macrocytose, cette anémie n'ait pas été explorée. Peut-être qu'un simple apport en acide folique aurait pu la corriger. Elle a été totalement régressive en trois mois.

La patiente N.31 a arrêté son traitement après l'augmentation des phosphatases alcalines à 384 UI/l. Lors de l'inclusion dans l'étude, ses phosphatases alcalines étaient déjà à 295 UI/l, sans qu'une étiologie n'ait été retrouvée. Après arrêt du traitement, il y a retour des phosphatases alcalines à leur valeur antérieure en 15 jours. Lors de l'inclusion dans l'étude, 7 patients (patients N.2,6,23,26,30,31,32) avaient des phosphatases alcalines > 150 UI/l, sans étiologie connue, un seul (N.31) a augmenté encore cette valeur.

Tous les autres effets secondaires ont été rapidement résolutifs en quelques jours.

67 % (8/12) des effets secondaires apparaissent dans les trois premiers mois de traitement. La courbe N.6 montre le nombre d'arrêts pour effets secondaires en fonction du temps.

Nous n'avons pas observé d'effets secondaires graves, pas de leucopénie ni de syndrome de Lyell.

### III - ANALYSE STATISTIQUE.

J'ai recherché des modifications significatives des différents paramètres cliniques et biologiques de l'ensemble des patients traités. De même, j'ai étudié ces paramètres dans les formes axiales, les formes périphériques et les spondylarthrites ankylosantes.

J'ai comparé à J<sub>0</sub> les 15 patients qui ont poursuivi le traitement aux 18 patients qui l'ont abandonné.



Dans l'ensemble des spondylarthropathies, il existe une amélioration significative (test de WILCOXON).

- . D D S,
- . raideur matinale,
- . réveils nocturnes,
- . Ritchie,
- . Lee,
- . V.S.

ceci dès le premier mois de traitement.

Nous retrouvons les mêmes résultats dans les formes périphériques.

Dans le groupe des formes axiales, des M<sub>1</sub>, il existe une amélioration significative de :

- . D D S,
- . raideur matinale,
- . réveils nocturnes,

La V.S. est améliorée significativement à 18 mois.

Dans le groupe des spondylarthrites ankylosantes :

- . D D S,
- . raideur matinale,
- . réveils nocturnes,
- . Ritchie,
- . Lee,
- . V.S.

sont significativement améliorés dès le premier mois de traitement.

Comparaison à J<sub>0</sub> du groupe qui poursuit le traitement au groupe de patients ayant arrêté le traitement.

Groupe 1 : patients poursuivant le traitement.

Groupe 2 : patients ayant arrêté le traitement.

La recherche d'une différence significative est faite par le test de Mann Witney, avec un seuil de significativité à 95 %.

(	: GROUPE 1 :	GROUPE 2 :	RECHERCHE	)
(	: MOYENNE :	MOYENNE :	DIFFERENCE	)
(	:	:	SIGNIFICATIVE	)
(	-----	-----	-----	)
( AGE	: 41,2	: 53,2	: NS	)
( ANC. DE LA MALADIE	: 4 ans	: 6 ans 1/2	: NS	)
( ANC. DE LA POUSSEE	: 5 mois	: 7 mois	: NS	)
( RAIDEUR MATINALE	: 105	: 80	: NS	)
( REVEILS NOCTURNES	: 2,7	: 2,7	: NS	)
( RITCHIE	: 9,2	: 6,3	: NS	)
( LEE	: 10,3	: 5,6	: p = 0,03	)
( D D S	: 15,8	: 21	: NS	)
( GLOBULES ROUGES (10 <sup>9</sup> /l)	: 4,42	: 4,36	: NS	)
( HEMOGLOBINE (g/100 ml)	: 12,8	: 13,6	: NS	)
( HEMATOCRITE	: 36,01	: 38,06	: NS	)
( V G M	: 86,42	: 90	: NS	)
( T C M H	: 28,6	: 30,2	: NS	)
( C C M H	: 33,1	: 39,9	: NS	)
( GLOBULES BLANCS (10 <sup>9</sup> /l)	: 7,79	: 8,51	: NS	)
( PLAQUETTES (10 <sup>9</sup> /l)	: 419,6	: 315,5	: NS	)
( IgG	: 14,6	: 13,9	: NS	)
( IgM	: 1,87	: 2,09	: NS	)
( P. ALCALINES	: 107	: 110	: NS	)
( T G P	: 21,8	: 24,4	: NS	)
( T G O	: 18	: 19,8	: NS	)
( V S	: 38,7	: 31,1	: NS	)

NS : différence non significative

Comparaison du groupe bons répondeurs au groupe des patients ayant arrêté le traitement.

Seul l'indice de Lee varie de façon significative (Test de Mann Witney, p = 0,03). Il est plus élevé chez les patients qui répondent bien au traitement.

1) ANALYSE.

a) Raideur matinale.

Elle baisse de façon significative dans tous les groupes étudiés, ceci dès le premier mois de traitement. Cette amélioration persiste ultérieurement.

b) Réveils nocturnes.

Le nombre de réveils nocturnes baisse de façon significative dans tous les groupes étudiés dès le premier mois de traitement.

c) Ritchie.

Il diminue de façon significative dans tous les groupes étudiés dès le premier mois de traitement, sauf dans le groupe des formes axiales où il est un peu perturbé au départ.

d) Lee.

Il baisse de façon significative dès le premier mois de traitement dans tous les groupes étudiés, sauf les formes axiales où il ne subit aucune amélioration significative.

e) Distance doigt-sol.

Elle diminue de façon significative à partir de M<sub>1</sub>, dans tous les groupes étudiés. Cette amélioration persiste ultérieurement. Il y a donc une action de la salazopyrine sur le squelette axial.

f) Distance nuque-mur -  
distance menton-sternum.

Ces éléments cliniques ne sont que rarement perturbés chez les patients de notre étude. Ils ne constituent donc pas un bon élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique de la sulphasalazine dans cette étude.

g) Globules rouges, hémoglobine, hématocrite.

Ils restent dans les limites de la normale, sans augmentation significative.

h) VGM, TCMH, CCMH.

Il n'existe pas de variation significative.

i) IgA, IgM, IgG.

Aucune variation significative n'est retrouvée, mais les contrôles ont été irréguliers.

j) Phosphatases alcalines, TGO, TGP.

Pas de variation significative.

Remarquons 7 patients (N.2,6,23,26,30,31,32), qui, à l'inclusion, ont des phosphatases alcalines supérieures à 150 UI/l. Un seul arrêtera le traitement pour augmentation des phosphatases alcalines (patient N.31).

EVOLUTION DES MOYENNES DES DIFFERENTS PARAMETRES CLINIQUES ET  
BIOLOGIQUES EN FONCTION DU TEMPS

	J1	M1	M3	M6	M12	M18	M24	M30
RAIDEUR MATINALE	91,2	33,9	32,6	34,3	24,2	8,3	0	0
REVEILS NOCTURNES	2,7	0,9	0,7	0,93	0,1	0,1	0	0
RITCHE	7,7	4,4	3,54	2,3	1,9	2	2,75	3
LEE	7,7	5,5	3,7	3,4	3	2,8	2	1
D.D.S	30	9,8	8,29	7,8	5,6	2,2	0	0

VS	36	26	26	22	12	10	8	7
G ROUGES	4,4	4,3	4,3	4,4	4,4	4,5	4,4	4,6
HEMOGLOBINE	13,1	12,7	12,9	13,3	13,3	13,5	13,6	13,6
HEMATOCRITE	38,5	38,1	38,3	39,1	39,5	43,9	39,3	41
V.G.M	88,4	88,9	89,1	90,1	90,4	92,4	91	89,5
T.C.M.H	30,6	29,7	30,4	30,5	30,9	30,7	30	30,8
C.C.M.H	34,2	33,3	33,6	33,7	33,7	32,9	33	32,3
G BLANCS	8,2	7,1	7,2	6,6	6,7	7,4	6,5	5,4
PLAQUETTES	366	355	347	329	357	310	328	338

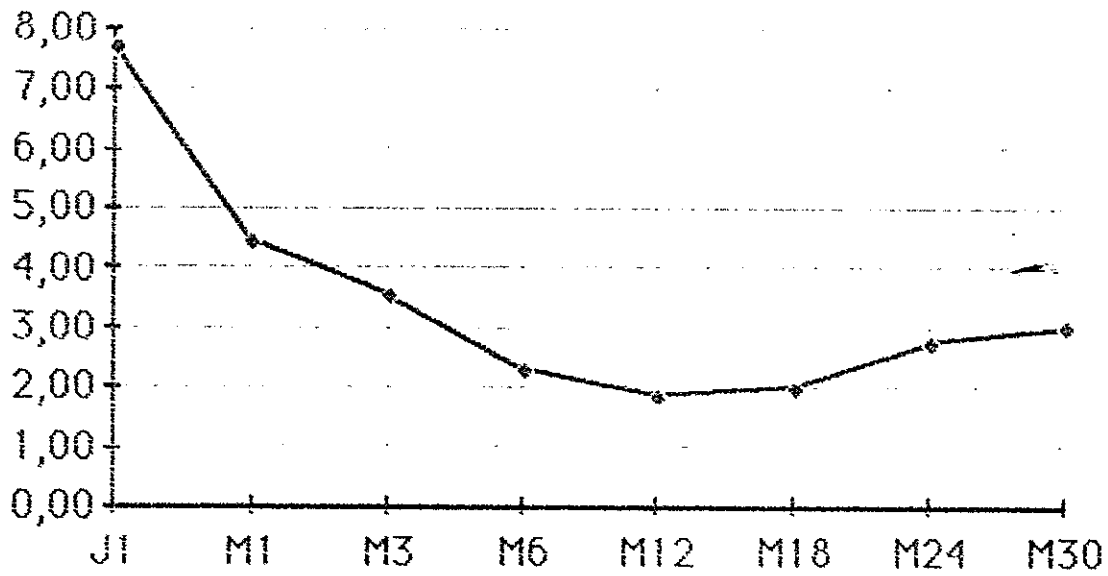
P.ALCALINES	110	113	113	85	107	77	91	82,5
T.G.O	19	22,7	17,9	21,5	18,1	17,9	10,7	25
T.G.P	23,3	23,7	18,1	18,1	18,4	16,8	12	14,5

IG G	14,3	14,7	13,6		12,7	13,8	10,2	9,6
IG M	3,2	3,1	2,1		3,2	2,7	1,7	6,5
IG A	1,9	2,1	2,3		2,6	2,4	0,9	0,5

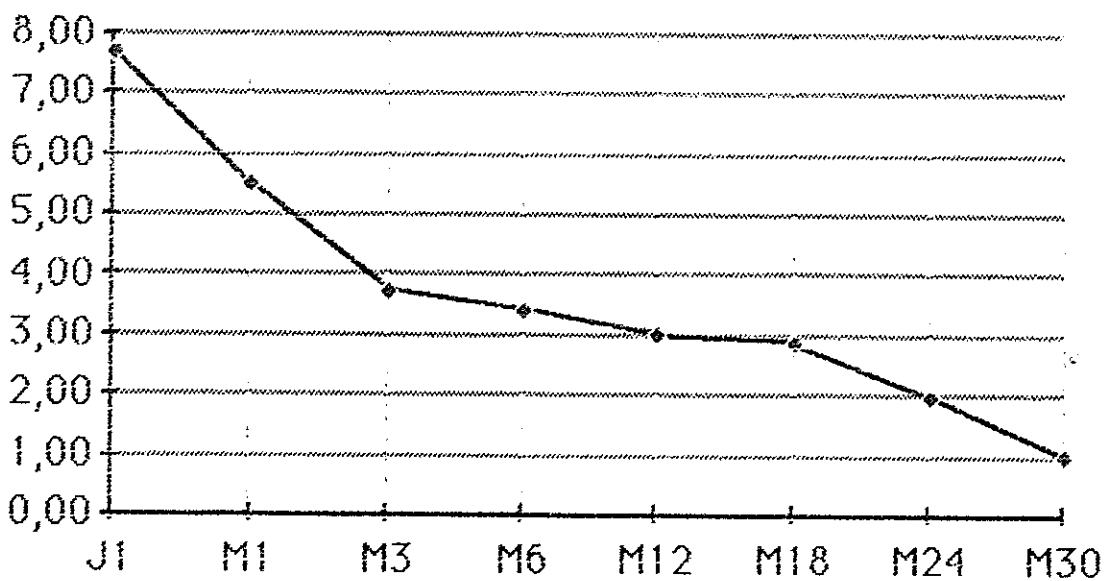
**GRAPHIQUES D'EVOLUTION DES  
PRINCIPAUX PARAMETRES.**

---

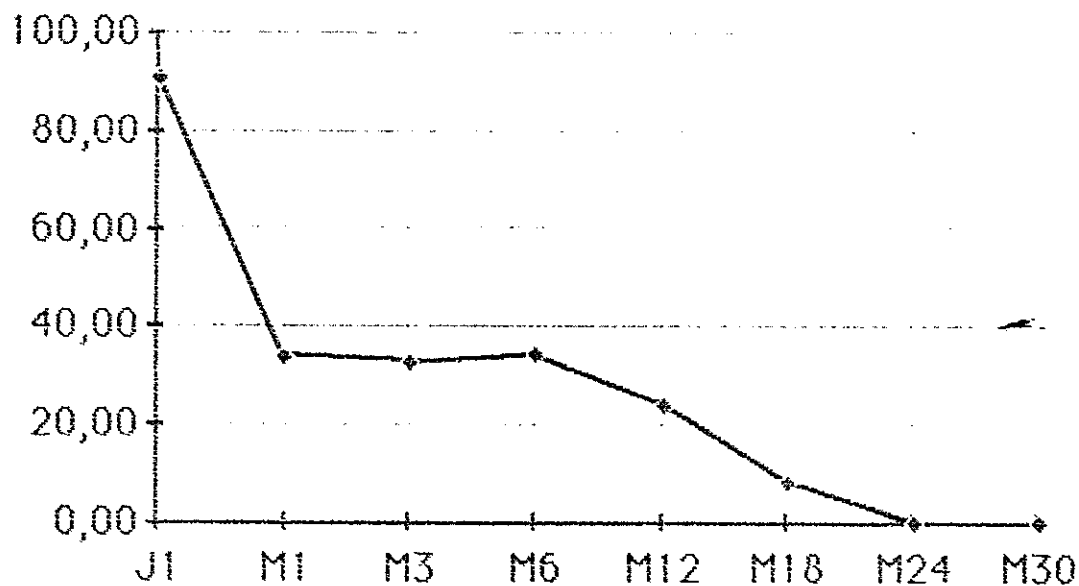
### RITCHIE



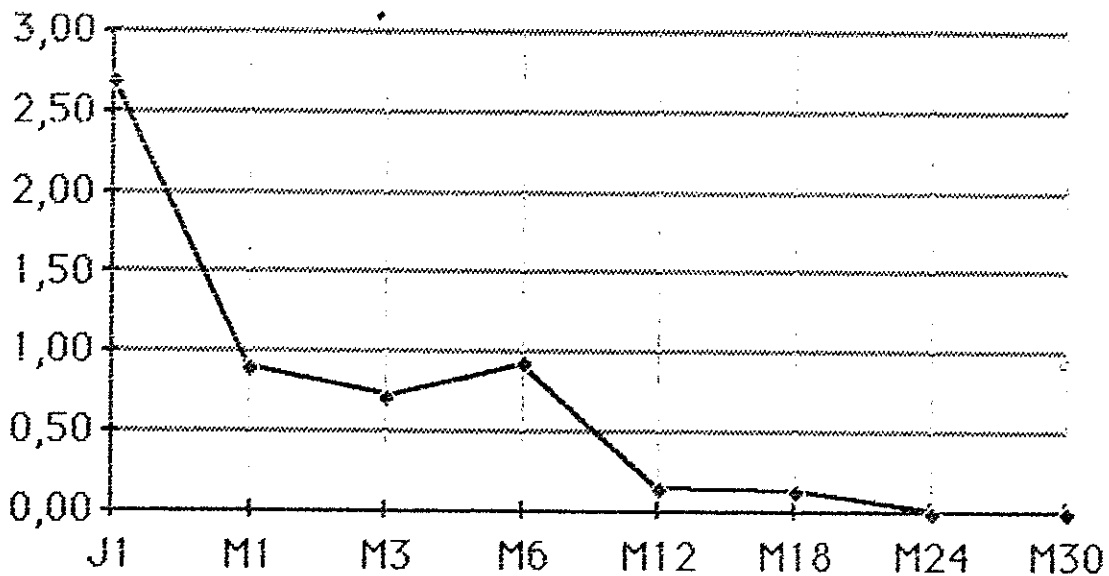
### LEE



### RAIDEUR MATINALE

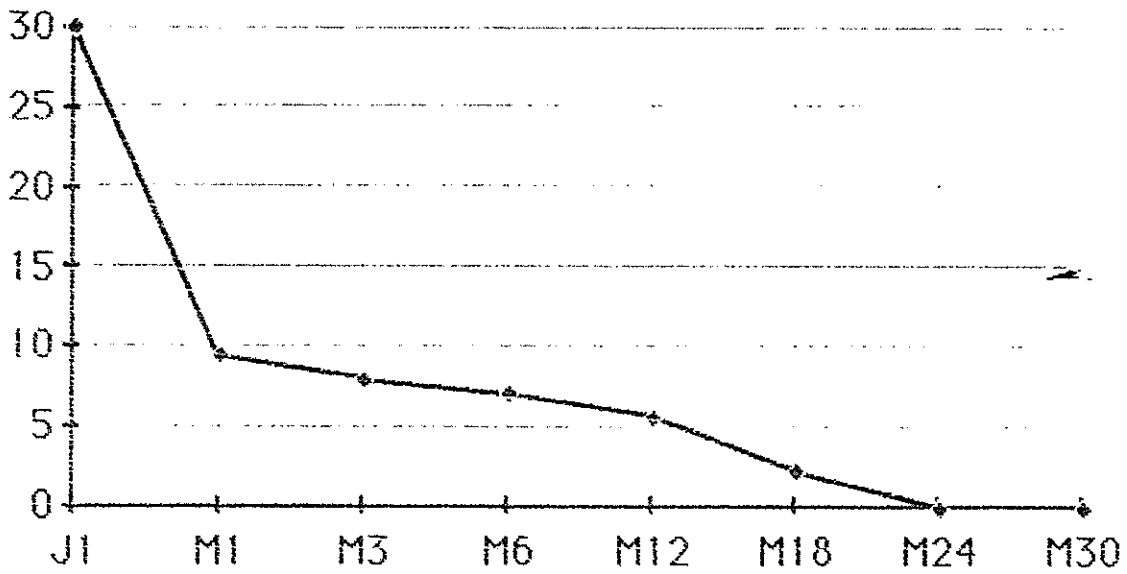


### REVEILS NOCTURNES

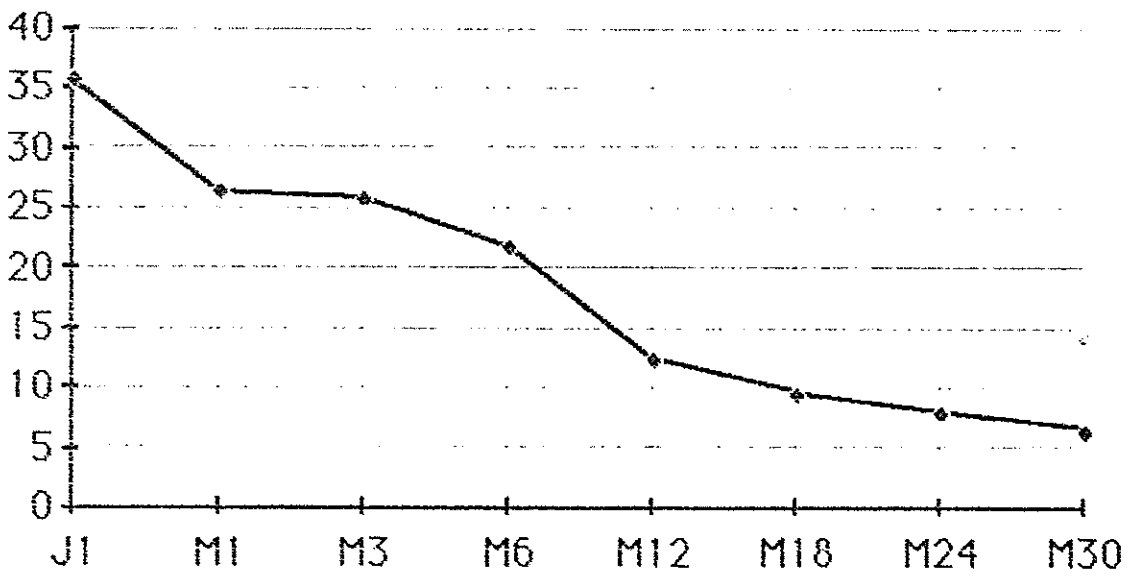




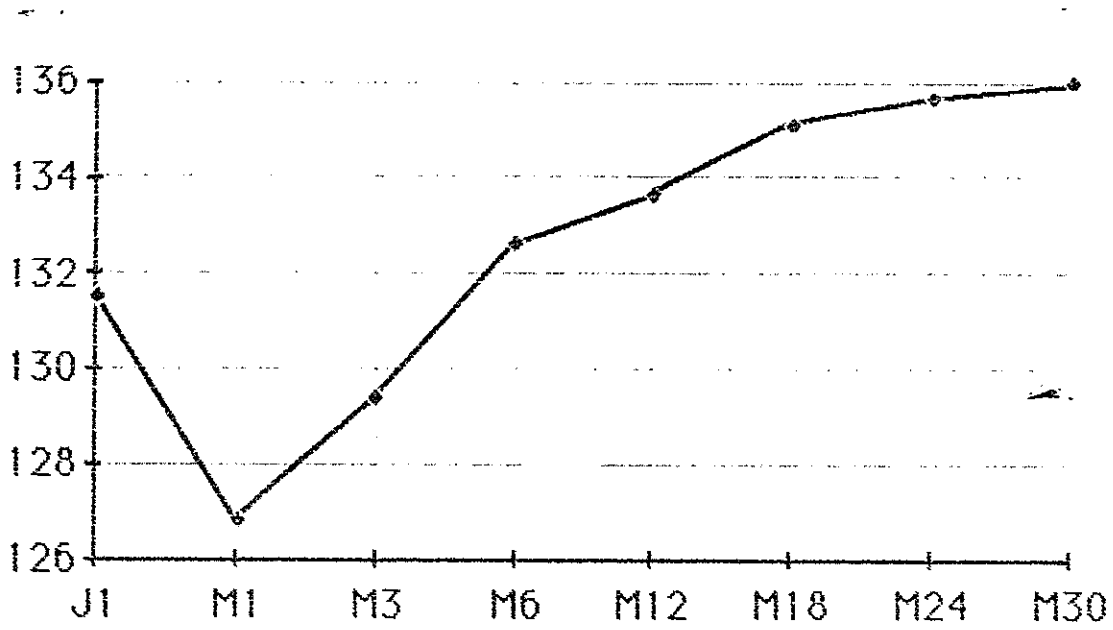
### DDS



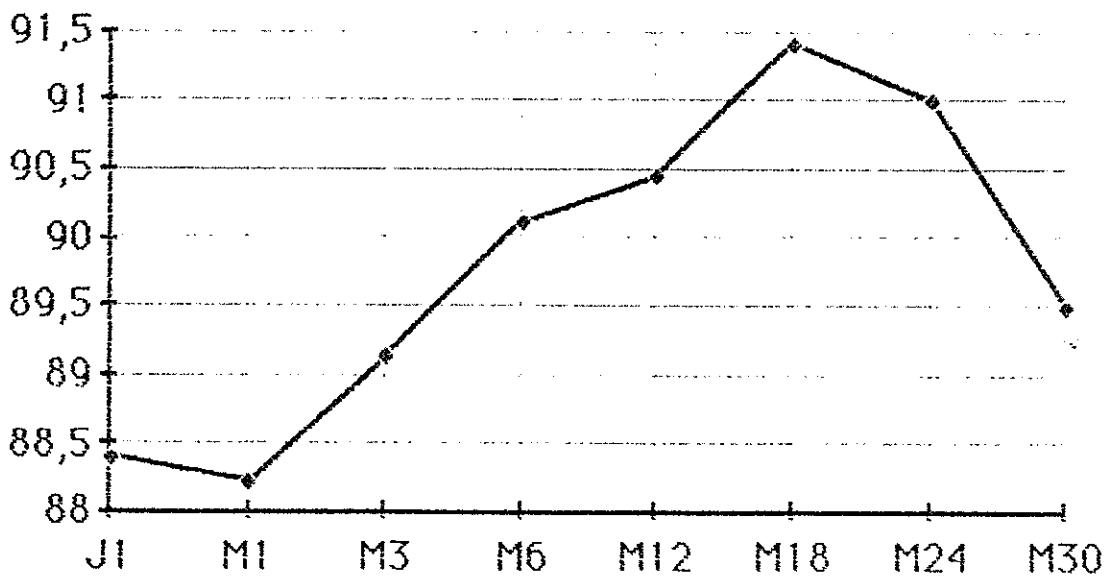
### VS



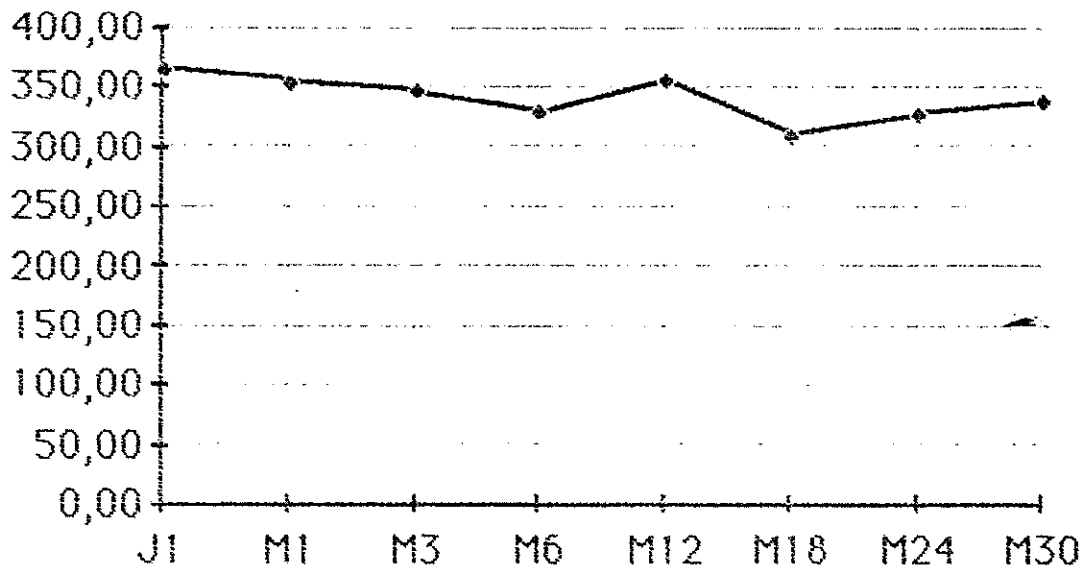
### HEMOGLOBINE



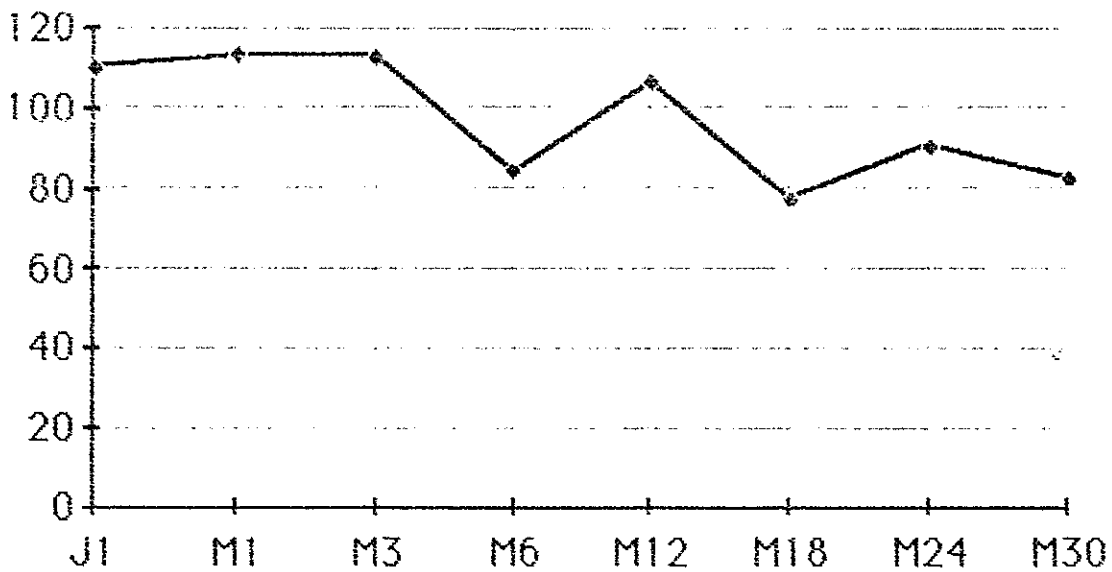
### VGM



## PLAQUETTES



## PHOSPHATASES ALCALINES



## **AU TOTAL.**

Dans cette étude, la sulphasalazine est jugée efficace chez 45 % des sujets. Elle est efficace au-delà de 12 mois, chez 44 % des patients (14/32, de ce calcul a été exclu le patient N.33, qui n'a pas le recul suffisant).

La population étudiée est hétérogène, mais tous les patients consomment des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le sevrage des AINS a été obtenu dans 30 % des cas.

L'efficacité s'observe dans tous les groupes étudiés :

- spondylarthropathies,
- spondylarthrites ankylosantes,
- les formes axiales,
- les formes périphériques.

L'amélioration est précoce et est significative pour tous les paramètres cliniques et pour la VS dès le premier mois de traitement. La seule exception est les formes axiales, où il n'existe pas d'amélioration significative de l'indice de Lee et de l'indice de Ritchie et où la VS n'est améliorée significativement qu'après 18 mois de traitement. Mais la sulphasalazine est tout de même efficace sur les manifestations axiales des spondylarthropathies, comme en témoigne l'amélioration significative de la distance doigt-sol dans tous les groupes étudiés.

55 % des patients (18 malades) ont abandonné le traitement :

- . 18 % (6) pour inefficacité,
- . 37 % (12) pour effets secondaires où prédominent les troubles digestifs. Aucun effet secondaire grave n'a été observé.

## LES ESSAIS THERAPEUTIQUES

---

## LES ESSAIS THERAPEUTIQUES DE LA SULPHASALAZINE AU COURS DES SPONDYLARTHROPATHIES. [136,140].

Les premières publications de N. SVARTZ entre 1942 et 1947 sur le traitement en essai ouvert de 475 polyarthrites rhumatoïdes et spondylarthropathies diverses par la sulphasalazine conduent à de bons résultats [217].

La posologie initiale était de 6 g/jour, puis réduite à 1 ou 1,5 g/jour, dès qu'étaient constatées une amélioration clinique et une diminution de la vitesse de sédimentation. Le traitement devait durer au moins deux ans.

En 1947, des questionnaires furent adressés aux patients et 307 réponses ont été recueillies :

- 194 patients (63 %) étaient devenus asymptomatiques ou étaient très améliorés,
- 89 patients (29 %) n'avaient pas été soulagés par le traitement,
- 24 patients (8 %) étaient décédés.

De nombreux patients avaient abandonné le traitement. Les effets secondaires étaient nombreux, en particulier digestifs. Elle signalait quelques cas de leucopénie, ainsi que des cas de fièvre avec exanthème.

En 1950, KUZELL et coll. [124] font part de leur expérience à propos de la sulphasalazine dans le traitement des rhumatismes inflammatoires.

#### PATIENTS ET METHODE.

Trente patients atteints soit de polyarthrite rhumatoïde, soit de spondylarthrite ankylosante sont traités par la sulphasalazine à une posologie de 1,5 à 4 g/jour. Beaucoup d'entre eux prennent en plus des salicylés.

Ces malades sont suivis pendant une période de 2 à 12 mois.

#### RESULTATS.

Quatorze d'entre eux (46,6 %) sont cliniquement améliorés par le traitement dès les quinze premiers jours. Mais la tolérance du produit est médiocre, notamment sur le plan digestif. Par contre, il y a peu de variation de la vitesse de sédimentation.

Quatorze malades (46,6 %) abandonnent le traitement pour inefficacité et deux (6,6 %) pour effets secondaires (anémie, troubles nerveux).

#### CONCLUSION.

Efficacité moindre par rapport aux sels d'or, mais avec une toxicité réduite.

En 1984, AMOR et coll. [3] rapportent leur expérience au cours du traitement par la sulphasalazine de 8 patients atteints de spondylarthrite ankylosante à forme périphérique résistant au traitement anti-inflammatoire.

#### PATIENTS ET METHODE.

L'âge moyen au début du traitement est de 29 ans. Le traitement a duré 16 semaines à 2 g/jour (4 patients) ou 3 g/jour (4 patients). Les paramètres cliniques et biologiques sont contrôlés à J0 et à la 16ème semaine.

#### RESULTATS.

La sulphasalazine a été efficace chez 6 patients sur 8 (75 %). Il a été noté une diminution significative de la durée de la raideur matinale, du nombre d'articulations douloureuses, de la V.S.. La diminution de consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est de 30 %. L'amélioration clinique survient entre 4 et 8 semaines. Il n'a pas été rapporté d'effet secondaire.

#### CONCLUSION.

La sulphasalazine semble efficace après 4 mois de traitement sur les spondylarthrites ankylosantes à forme périphérique. L'efficacité est clinique mais aussi biologique, avec diminution du syndrome inflammatoire. D'autres études en double aveugle sont nécessaires pour confirmer ces résultats.



En 1986, MIELANTS et coll. [149] étudient l'action de la sulphasalazine chez 48 patients atteints soit d'arthrite réactionnelle, soit de spondylarthrite ankylosante à manifestations périphériques et résistant aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

#### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 48 patients (33 hommes, 15 femmes). 32 sont porteurs d'une arthrite réactionnelle, 16 d'une spondylarthrite ankylosante répondant aux critères de Rome. 37 patients ont bénéficié d'une iléoscopie qui a mis en évidence une inflammation de l'iléon et du caecum chez 33 malades. Tous ont un traitement anti-inflammatoire depuis au-moins trois mois. Aucun patient n'est en rémission quand il entre dans l'étude. En fonction du poids, la sulphasalazine est donnée à une dose de 2 à 4 g/jour. A J0, puis tous les trois mois, sont effectués un bilan clinique et biologique.

La durée moyenne de l'étude a été de 10 mois (3 à 24 mois).

#### RESULTATS.

21 patients (43 %) sont entrés en rémission. Cette rémission apparaît après 3 mois et surtout 6 mois de traitement (sauf 2 cas de rémission à un an). 21 autres patients ont une amélioration clinique et biologique. Les effets bénéfiques ne surviennent qu'après 2 mois de traitement. Il y a 6 échecs thérapeutiques (12 %). Les effets secondaires ont été rares. 5 patients ont eu des troubles gastro-intestinaux sans nécessité d'arrêter le traitement. On remarque aussi une leucopénie transitoire.

### CONCLUSION.

Cette étude ouverte confirme la bonne efficacité de la sulphasalazine dans les spondylarthrites ankylosantes et les arthrites réactionnelles. L'absence d'effets secondaires graves en fait un futur traitement de fond. L'efficacité est à confirmer par des études en double aveugle.

En 1986, FELTELIUS et coll. [79], dans une étude contrôlée en double aveugle comparent la sulphasalazine au placebo dans la spondylarthrite ankylosante.

### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 37 patients (28 hommes, 9 femmes), atteints de spondylarthrite ankylosante en poussée et répondant aux critères de New-York. Tous les patients ont un syndrome inflammatoire avec une VS > 30 à la première heure (ou haptoglobine > 2 g/l, orosomucoïde > 1,2 g/l) et une raideur rachidienne > 30 mn.

Par randomisation, deux groupes sont formés. 19 patients sont sous placebo, 18 patients sous sulphasalazine. Le traitement est débuté à dose progressive en augmentant de 0,5 g chaque semaine jusqu'à une dose maximum de 3 g/jour.

Au départ, il est effectué un bilan clinique et biologique qui est renouvelé à la 3ème, 6ème et 12ème semaine.

**RESULTATS.**

Chez l'ensemble des patients, il y a une amélioration des constantes cliniques. Cette amélioration apparaît après 8 à 12 semaines de traitement. L'amélioration est plus importante dans le groupe traité par sulphasalazine. Mais une différence significative entre les deux groupes est retrouvée pour le nombre de réveils nocturnes, l'haptoglobine et l'orosomucoïde.

Quatre patients de chaque groupe ont interrompu le traitement.

Les causes d'arrêt :

	Groupe sulphasalazine	Groupe placébo
INEFFICACITE	0	1
NAUSEES	0	2
RASH isolé	1	1
RASH et fièvre	2	0
RASH et nausées	1	0
TOTAL	4	4

Les effets secondaires rapportés sont essentiellement digestifs et conduisent rarement à l'arrêt du traitement.

**CONCLUSION.**

Pour les auteurs, la sulphasalazine est donc une alternative dans le traitement de fond de la spondylarthrite ankylosante.

En 1987, **STROEMANN** et coll. [214] rapportent leur expérience dans une étude ouverte de 100 spondylarthropathies traitées par sulphasalazine.

#### PATIENTS ET METHODE.

55 patients sont atteints de rhumatisme psoriasique, 29 de spondylarthrite ankylosante (avec 14 formes périphériques) et 16 syndromes de Reiter. La dose de sulphasalazine est de 0,5 g/jour, en augmentant chaque semaine de 0,5 g jusqu'à une dose de 2 g/jour. Un bilan clinique et biologique est pratiqué à J0, au 2ème mois, 4ème mois, 6ème mois et à 30 semaines de traitement.

#### RESULTATS.

On observe une amélioration significative de la raideur matinale, de l'index articulaire, du score clinique, de la VS. Les meilleurs résultats sont obtenus dans le syndrome de Reiter et le rhumatisme psoriasique. L'efficacité clinique apparaît entre 5 et 15 semaines de traitement chez 40 % des patients.

21 % des patients arrêtent le traitement pour effets secondaires. Ils apparaissent surtout entre la 3ème et la 7ème semaine.

EFFETS SECONDAIRES.

(	:	S.P.A.	:	R. PSORIASIQUE	:	REITER	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Troubles digestifs	7	:	4	:	0	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Malaise	4	:	1	:	0	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Migraine	5	:	1	:	0	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Vertiges	1	:	2	:	0	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Dyspnée	0	:	1	:	0	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Rash cutané	1	:	0	:	0	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Leucopénie	1	:	0	:	0	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Vomissements	1	:	0	:	0	)
(	-----	-----	-----	-----	-----	-----	)
(	Prurit	1	:	0	:	0	)

CONCLUSION.

Bonne efficacité de la sulphasalazine dans le rhumatisme psoriasique et le syndrome de Reiter. L'action semble moindre dans les spondylarthrites ankylosantes.

En 1987, DOUGADOS et coll. [55], dans une étude en double aveugle étudient l'efficacité de la sulphasalazine dans les formes axiales de spondylarthrite ankylosante comparée au placebo.

### PATIENTS ET METHODE.

60 patients ont été inclus dans l'étude. Ils répondent tous aux critères de New-York de spondylarthrite ankylosante. Aucun ne souffre d'arthrite périphérique, ni d'entérocologie inflammatoire. Tous consomment des anti-inflammatoires. Le traitement est introduit à posologie progressivement croissante jusqu'à la dose de 2 g/jour. Un bilan clinique et biologique est pratiqué à J0, M1, M3, M6. Deux critères ont été considérés comme majeurs pour juger de l'efficacité du traitement : l'appréciation globale du patient, la diminution de consommation des AINS.

### RESULTATS.

Les deux groupes sont comparables au départ et ont été établis par randomisation. La sulphasalazine est jugée efficace chez 50 % des malades, ce qui est significativement plus élevé que dans le groupe placebo. La sulphasalazine a permis ainsi une diminution significative de la prise d'AINS. On remarque une variation significative de l'indice fonctionnel et du dosage pondéral des IgG. Le délai d'efficacité est fixé à trois mois.

8 patients sur 60 ont dû interrompre le traitement pour l'apparition d'effets secondaires.

TABLEAU : Nombre et raisons de l'interruption du traitement.

( MOTIF D'ARRET DU TRAITEMENT	:	P	:	S	)
(-----	:		:		)
( INEFFICACITE	:	3	:	2	)
( EFFETS SECONDAIRES	:	3	:	5	)
( Nausées	:	0	:	3	)
( Epigastralgies	:	1	:	0	)
( Rash cutané	:	1	:	0	)
( Augmentation des transaminases	:	0	:	1	)
( Anémie	:	1	:	0	)
( Douleurs abdominales	:	0	:	1	)
(-----	:		:		)
( TOTAL	:	6	:	7	)

D'autres effets secondaires minimes ont été observés, mais de fréquence égale dans les deux groupes. On remarque une augmentation significative du VGM dans le groupe traité par sulphasalazine.

#### CONCLUSION.

Cette étude suggère que la sulphasalazine est un traitement efficace des formes axiales de spondylarthrite ankylosante. D'autres études sont nécessaires pour juger de l'efficacité à long terme.

En 1988, NISSILA et coll. [166] publient une étude en double aveugle contre placebo sur l'efficacité de la sulphasalazine dans la spondylarthrite ankylosante.

#### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 85 patients, atteints de spondylarthrite ankylosante, répondant aux critères de New York. Il y a 55 formes périphériques et 30 formes axiales. Ce sont des formes "actives" avec une VS > 30 mm à la première heure, une CRP > 20 mg/l et une raideur matinale > 30 mn. Par randomisation, deux groupes sont obtenus. Dans le premier groupe, 43 patients sont traités par sulphasalazine en débutant le traitement à 0,5 g/24 H et en augmentant chaque semaine la dose de 0,5 g jusqu'à une dose de 2-3 g/jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Le deuxième (42 patients) reçoit un placebo. Ces deux groupes sont homogènes.

Un bilan clinique et biologique est pratiqué à J0, à la 3ème, 8ème, 16ème et 26ème semaines.

- RESULTATS.

On observe une amélioration des paramètres cliniques et biologiques dans les deux groupes. Cette amélioration est plus nette dans le groupe traité par sulphasalazine. La différence est significative par rapport au groupe placebo pour la raideur matinale, l'expansion thoracique. La différence est ainsi significative par la VS, les IgG, IgA, IgM.

L'efficacité semble meilleure dans les formes périphériques, sans cependant de différence significative avec les formes axiales. Dans chaque groupe, 5 patients ont arrêté le traitement (12 %).

LES CAUSES D'ARRET DU TRAITEMENT.

(	:	SULPHASALAZINE	:	PLACEBO	)
( Eruption cutanée	:	2	:	1	)
( Douleur abdominale	:	0	:	1	)
( Inefficacité	:	0	:	1	)
( Perdu de vue	:	1	:	1	)
( Ne veut plus poursuivre le traitement	:	2	:	1	)
( TOTAL	:	5	:	5	)

CONCLUSION.

Amélioration clinique et biologique au cours de la phase active de la spondylarthrite ankylosante. Par contre, l'effet à long terme n'est pas connu.



En 1988, **BOHNKER** et coll. [26] publient un cas de spondylarthropathie soulagée par une petite dose de sulphasalazine.

#### PATIENT ET METHODE.

Il s'agit d'un pilote d'hélicoptère ayant un long passé lombalgique et porteur de l'antigène HLA B27. A la radio, il existe une sacro-iliite droite de stade III. Le diagnostic d'arthrite réactionnelle, plutôt que de spondylarthrite ankylosante est retenu par l'auteur devant les antécédents familiaux de maladie inflammatoire digestive et l'atteinte sacro-iliaque unilatérale. Il est mis sous 500 mg de sulphasalazine par jour.

#### RESULTATS.

Bonne amélioration des douleurs lombaires qui résistaient aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

#### CONCLUSION.

Bonne action de la sulphasalazine à faible dose sur cette spondylarthropathie de forme axiale.

En 1988, **TRNAVSKY** et coll. [226] publient une étude ouverte sur l'efficacité de la sulphasalazine chez 18 patients atteints d'arthrite réactionnelle.

### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 18 patients (15 hommes, 3 femmes) porteurs de formes sévères d'arthrite réactionnelle. Tous ont une polyarthrite asymétrique périphérique faisant suite à une infection digestive ou urogénitale. Ces arthrites évoluent depuis plus de 5 mois. La sulphasalazine est donnée à dose progressive en débutant à 0,5 g/jour, en augmentant de 0,5 g chaque semaine, jusqu'à la dose de 2 g/jour. Tous prennent des anti-inflammatoires dont 6 sont sous corticoïdes à faible dose. Un contrôle clinique et biologique complet est effectué à J0 puis au 1er, 2ème, 3ème, 6ème et 9ème mois.

### RESULTATS.

15 des 18 patients (83 %) ont une amélioration significative aussi bien clinique que biologique. A 3 mois, on observe une amélioration significative du nombre d'articulations douloureuses. Les critères biologiques s'améliorent significativement à partir du 6ème mois. Les AINS et les corticoïdes ont été stoppés chez les 15 patients dans un intervalle de 4 à 7 mois après le début du traitement. 3 patients (20 %) ont arrêté le traitement : 2 pour inefficacité et 1 pour thrombopénie (  $90 \cdot 10^9/l$  ) spontanément résolutive à l'arrêt du traitement.

2 patients ont développé une leucopénie transitoire entre 3 et 5 mois de traitement. Deux patients ont eu des troubles digestifs en début de traitement.

### CONCLUSION.

Très bonne efficacité de la sulphasalazine au cours de formes périphériques d'arthrite réactionnelle permettant un sevrage des anti-inflammatoires.

En 1988, FARR et coll. [70] nous font part d'une étude ouverte de la sulphasalazine dans le rhumatisme psoriasique.

#### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 34 patients (18 hommes, 16 femmes) atteints de rhumatisme psoriasique en phase active, mal contrôlé par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Après une période de surveillance d'un mois, le traitement est débuté à la dose de 0,5 g/jour en augmentant chaque semaine la dose de 0,5 g, jusqu'à une dose de 2 g/jour. Les bilans clinique et biologique sont pratiqués à M-1, J0, M1, M2, M3, M6, M12.

#### RESULTATS.

Une réponse clinique favorable est observée chez 23 des patients (67 %). Une amélioration significative des paramètres cliniques apparaît entre le 1er et le 3ème mois.

L'amélioration significative de la VS et de la CRP n'est que temporaire.

Il n'y a pas d'efficacité sur les lésions cutanées du psoriasis (7 patients sont améliorés, 8 patients sont aggravés).

Huit patients (23,5 %) arrêtent le traitement pour effet secondaire.

TABLEAU : effets secondaires ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Troubles digestifs	4
Troubles digestifs et macrocytose	1
Rash cutané	1
Purpura	1
Augmentation des enzymes hépatiques + Rash, fièvre et leucopénie	1

---

8 arrêts pour effets secondaires

Effets secondaires ayant entraîné une diminution de la

posologie :

Troubles digestifs	4
Modification du goût	2
Rash	1
T. du sommeil	1

#### CONCLUSION.

Bonne efficacité clinique de la sulphasalazine dans le rhumatisme psoriasique apparaissant dès le premier mois de traitement. L'efficacité biologique est plus tardive, moins nette.

En 1989, TAYLOR et coll. [222] comparent dans une étude en double aveugle l'action de la sulphasalazine à celle d'un placebo dans la spondylarthrite ankylosante.

#### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 40 spondylarthrites ankylosantes actives répondant aux critères de New York. Les formes évoluées avec fusion des sacro-iliaques et plus de trois syndesmophytes sont exclues de l'étude. Les deux groupes sont randomisés et homogènes.

Un bilan clinique et biologique est pratiqué initialement et à M3, M6, M12. Des clichés radiographiques sont pratiqués en début et fin d'étude.

### RESULTATS.

Dès le 3ème mois, il y a une amélioration significative de la VS, CRP, orosomucoïde dans le groupe traité par sulphasalazine. A 12 mois, il y a une amélioration significative des douleurs, de la raideur matinale et une baisse du taux d'IgA. Dans le groupe placebo, seule la VS est significativement améliorée. Il n'y a pas de différence entre les images radiologiques des deux groupes.

### CONCLUSION.

Efficacité clinique et biologique de la sulphasalazine sur les spondylarthrites ankylosantes en évolution. L'action sur la destruction osseuse nécessite d'autres études.

En 1988, ZWILLICH et coll. [241] publient une étude ouverte sur l'action de la sulphasalazine sur 55 spondylarthropathies et l'incidence des atteintes digestives chez les sujets HLA B27.

### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de formes périphériques avec 2 spondylarthrites ankylosantes et 3 arthrites réactionnelles, résistant aux anti-inflammatoires non stéroïdiens depuis plus de trois mois. Une surveillance clinique et biologique est pratiquée à J0, M1, M3, M6, M12. Les 5 patients ont bénéficié d'une coloscopie.

Le traitement par sulphasalazine est débuté de façon progressive en augmentant de 0,5 g chaque semaine jusqu'à une dose de 2 à 3 g/jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

### RESULTATS.

Une inflammation colique est trouvée chez tous les patients, même en l'absence de lésion macroscopique. Ces lésions ne semblent pas en rapport avec la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

On remarque une amélioration significative de l'indice fonctionnel, de la raideur matinale et une augmentation significative du taux d'hémoglobine. Un patient est en rémission, 2 sont améliorés. Un patient atteint de spondylarthrite ankylosante a arrêté le traitement pour inefficacité et troubles digestifs. Au cours des arthrites réactionnelles, le traitement n'a pas été efficace chez un patient.

### CONCLUSION.

L'inflammation colique est fréquente au cours de la spondylarthrite ankylosante et des arthrites réactionnelles. Le traitement a été efficace chez 3 patients sur 5 (60 %) dans ces formes périphériques résistant aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

En 1989, DAVIS et coll. [47], dans une étude en double aveugle contre placebo, étudient l'action de la sulphasalazine dans la spondylarthrite ankylosante (23 formes axiales et 7 formes périphériques).

### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 30 spondylarthrites ankylosantes (26 hommes, 4 femmes) répondant aux critères de New York, en phase active clinique et biologique. Par randomisation, sont obtenus deux groupes homogènes de 15 patients.

La premier groupe reçoit la sulphasalazine à dose progressivement croissante, en débutant à 0,5 g/jour, puis en augmentant chaque semaine de 0,5 g, jusqu'à une dose de 2 g/jour. Le deuxième groupe reçoit un placebo. Un bilan clinique et biologique est fait à J0 et M3.

### RESULTATS.

Deux patients ont arrêté le traitement, un pour nausées, l'autre spontanément et tous les deux appartiennent au groupe placebo. Dans le groupe traité par sulphasalazine, on remarque une amélioration significative de plusieurs paramètres cliniques (raideur, distance occiput-mur, réveils nocturnes, intensité douloureuse). Dans le sang, il y a une diminution significative de la VS, du taux d'IgA, du complexe IgA-alpha 1 antitrypsine. Aucun paramètre n'est amélioré significativement dans le groupe placebo.

### CONCLUSION.

Bonne efficacité à court terme de la sulphasalazine sur les formes axiales de spondylarthrite ankylosante. La baisse des IgA et du complexe IgA-alpha 1 antitrypsine reflète le mode d'action de la molécule.

En 1990, CORKILL et coll. [38] nous font part d'une étude en double aveugle contre placebo de la sulphasalazine dans la spondylarthrite ankylosante.

#### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 62 spondylarthrites ankylosantes (54 hommes, 8 femmes) répondant aux critères de New York et nécessitant la prise quotidienne d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'antalgiques. Le traitement est mis en route de façon progressive en augmentant la posologie de 0,5 g/jour chaque semaine. Un contrôle clinique et biologique (VS, NFS, bilan hépatique, Ig) a lieu à J0, M1, M2, M3, M6, M9, M12.

#### RESULTATS.

Le seul paramètre modifié de façon significative est le nombre d'articulations périphériques douloureuses dans le groupe traité par sulphasalazine. Aucune variable biologique n'est améliorée de façon significative et prolongée. Les arrêts pour effets secondaires ont été nombreux.

#### LES EFFETS SECONDAIRES.

Transitoires, peu invalidants

(	:	S.A.S.P.	:	Placébo	)
(	-----	-----	-----	-----	)
(	Troubles digestifs	12	:	6	)
(	Céphalées	5	:	2	)
(	Dépression	1	:	2	)
(	Autres	1	:	1	)
(	-----	-----	-----	-----	)
(	NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	14 (45 %)	:	8 (25 %)	)



Entraînant l'arrêt du traitement.

(	:	S.A.S.P.	:	Placébo	)
(	-----	-----	-----	-----	)
(	Troubles digestifs	5	:	8	)
(	Céphalées	5	:	0	)
(	Dépression	1	:	1	)
(	Leucopénie	1	:	0	)
(	Autres	5	:	4	)
(	-----	-----	-----	-----	)
(	NOMBRE TOTAL DE PATIENTS :	12 (38 %)	:	9 (29 %)	)

### CONCLUSION.

La sulphasalazine n'améliore pas les spondylarthrites ankylosantes et le traitement de base reste les anti-inflammatoires et la gymnastique d'entretien.

En 1990, FARR et coll. [71] rapportent les résultats d'une étude en double aveugle contre placebo de la sulphasalazine dans le rhumatisme psoriasique.

### PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 30 polyarthrites séro-négatives, associées à un psoriasis, non contrôlées par un traitement anti-inflammatoire seul. Il existe chez tous ces patients un syndrome inflammatoire avec une VS > 30 mm à la première heure ou une CRP > 15 mg/l. Sont également présents 2 des 3 critères cliniques suivants : durée de la raideur matinale > 30 mn, 3 articulations douloureuses ou fluxionnaires, sensibilité ou douleur aux mouvements d'au moins 3 articulations.

Les patients sont vus à 1 mois après l'inclusion dans le protocole, puis à J0, M1, M2, M3, M6. En plus de l'examen clinique, il est pratiqué un contrôle de la VS, CRP, Ig, NFS, bilan hépatique et rénal.

### RESULTATS.

Dans le groupe sous salazopyrine, on note 5 bons résultats (33 %), 7 améliorations partielles (46 %). Dans le groupe placebo, il n'y a pas de bon répondeur, mais 4 patients ont une amélioration partielle (27 %).

L'amélioration des paramètres cliniques sous salazopyrine apparaît dès le premier mois de traitement (raideur matinale, score clinique, index articulaire, nombre d'articulations douloureuses). Cette amélioration est significative et stable dans le temps. La chute de la VS ne devient significative qu'au troisième mois de traitement. La diminution de la C R P n'est que temporairement significative au deuxième mois. On note une baisse significative des IgA dès le troisième mois de traitement, des IgG au sixième mois. Il n'y a pas de variation importante des IgM.

Dans le groupe placebo, aucun paramètre n'est amélioré significativement.

Les effets secondaires sont modérés. 6 patients dans chaque groupe ont arrêté le traitement, mais seulement 3, dans le groupe Salazopyrine pour effet secondaire. On observe un rash cutané, un purpura, des troubles gastro-intestinaux.

L'action sur les lésions psoriasiques est variable et ne permet aucune conclusion.

**TABLEAU : Effets secondaires.**

Arrêt du traitement .

(	:	S.A.S.P.	:	Placébo	)
(	-----	-----	-----	-----	)
(	Troubles digestifs	1	:	0	)
(	Rash cutané	1	:	0	)
(	Purpura	1	:	0	)
(					)

Réduction des doses.

(	:	S.A.S.P.	:	Placébo	)
(	-----	-----	-----	-----	)
(	Troubles digestifs	3	:	1	)

CONCLUSION.

Efficacité clinique et biologique sur les manifestations rhumatologiques du rhumatisme psoriasique. La sulphasalazine constitue une alternative aux traitements conventionnels.

En 1990, FRASER et coll. [90] publient une étude ouverte sur l'efficacité de la sulphasalazine dans la spondylarthrite ankylosante.

PATIENTS ET METHODE.

Il s'agit de 20 patients (16 hommes, 4 femmes) porteurs d'une spondylarthrite ankylosante à forme périphérique, répondant aux critères de New York.

Le traitement est prolongé 24 semaines. Un bilan clinique et biologique est pratiqué à J0, à la 6ème, 12ème, 24ème, 30ème et 36ème semaine, c'est-à-dire que les deux dernières visites ont lieu 6 et 9 semaines après arrêt de la sulphasalazine.

### RESULTATS.

L'amélioration clinique et biologique devient significative dès le troisième mois. Elle se confirme au sixième mois. Sont significativement améliorés : l'indice de Ritchie, l'expansion thoracique, la VS, la CRP, les IgA. Il y a aussi une diminution significative des plaquettes. Trois patients ont arrêté prématurément le traitement : 1 pour élévation des transaminases, 1 pour nausées, 1 pour neutropénie.

Après arrêt du traitement, il y a une augmentation significative à la 36ème semaine : de la VS, CRP, des plaquettes. Sur les 17 patients terminant l'étude, 60 % veulent reprendre le traitement et sont satisfaits de l'efficacité.

### CONCLUSION.

Bonne efficacité sur les manifestations périphériques de la spondylarthrite ankylosante.

J'ai résumé dans les tableaux suivants les principales données fournies par les essais thérapeutiques les plus récents.

LES ETUDES EN DOUBLE AVEUGLE CONTRE PLACEBO  
ELEMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES AMELIORES SIGNIFICATIVEMENT

AUTEUR	GROUPE SASP	GROUPE PLACEBO	GROUPE SASP/AU GROUPE PLACEBO
FELTELIUS 1986 (79)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur matinale (3 mois)</li> <li>• Expansion thoracique (3 mois)</li> <li>• Réveils nocturnes (9 mois)</li> <li>• Haptoglobine (3 mois)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réveils nocturnes (3 mois)</li> <li>• Haptoglobine (3 mois)</li> <li>• Orosomucoïde (3 mois)</li> </ul>
DOUGADOS 1987 (55)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consommation d'AINS (6 mois)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indice fonctionnel (6 mois)</li> <li>• Dosage pondéral des IgG (6 mois)</li> </ul>
NISSILA 1988 (166)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur matinale (6 mois)</li> <li>• Douleurs lombaires (6 mois)</li> <li>• Expansion thoracique (6 mois)</li> <li>• Indice de Schoëber (6 mois)</li> <li>• Distance doigt-sol (6 mois)</li> <li>• Nbre d'articulations fluxionnaires (6 mois)</li> <li>• V.S. (6 mois)</li> <li>• C.R.P. (6 mois)</li> <li>• Ig (6 mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indice de Schoëber (6 mois)</li> <li>• Distance doigt-sol (6 mois)</li> <li>• Nombre d'articulations fluxionnaires (6 mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur matinale (6 mois)</li> <li>• Expansion thoracique (6 mois)</li> </ul>
TAYLOR 1989 (222)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur matinale (12 mois)</li> <li>• Douleurs articulaires (12 mois)</li> <li>• V.S. (3 mois)</li> <li>• C.R.P. (3 mois)</li> <li>• IGA (12 mois)</li> <li>• Orosomucoïde (3 mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V.S. (12 mois)</li> </ul>	

<p>DAVIS 1989 (47)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Score de la raideur (3 mois)</li> <li>• Intensité douloureuse (3 mois)</li> <li>• Distance occiput-mur (3 mois)</li> <li>• Réveils nocturnes (3 mois)</li> <li>• Iga (3 mois)</li> <li>• Complexe Iga, antitrypsine (3 mois)</li> <li>• C.R.P. (3 mois).</li> </ul>		
<p>CORKILL 1990 (38)</p>	<p>Amélioration temporaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs périphériques (à 1 mois)</li> <li>• Indice de Schoeber (à 1 mois)</li> <li>• V.S. (à 6 mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iga (à 12 mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V.S. (de 1 à 6 mois)</li> <li>• Iga (de 2 à 3 mois)</li> <li>• Douleurs périphériques (à 1 mois)</li> <li>• Igm (de 2 à 6 mois)</li> <li>• Igg (à 3 mois)</li> </ul>
<p>FARR 1990 (71)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur matinale (1 mois)</li> <li>• Score clinique (1 mois)</li> <li>• Score articulaire (1 mois)</li> <li>• Nombre d'articulations douloureuses (1 mois)</li> <li>• C.R.P. (au 2è et 3è mois)</li> <li>• V.S. (3 mois)</li> <li>• Baisse des globules blancs (entre 1 et 2 mois, au 6è mois)</li> <li>• Igg (6 mois)</li> <li>• Iga (2 mois)</li> </ul>		

U

4.

LES ETUDES EN DOUBLE AVEUGLE CONTRE PLACEBO

AUTEUR	DIAGNOSTIC TYPE	REPARTITION SASP-PLACEBO	AGE MOYEN	DOSE	DUREE	AMELIORATION/ PLACEBO
FELTELIUS 1986 (79)	S.P.A. Formes axiales	P : 19 S : 18	P : 36 S : 41	3 g/jour	3 mois	8 semaines
DOUGADOS 1987 (55)	S.P.A. formes axiales	P : 30 S : 30	P : 39 S : 39,2	2 g/jour	6 mois	12 semaines
NISSILA 1987 (166)	S.P.A. 55 formes périphér. 30 formes axiales	P : 42 S : 43	P : 39,1 S : 36,5	2-3 g/jour	6 mois	12 semaines
TAYLOR 1989 (223)	S.P.A.	P : 20 S : 20		2 g/jour	12 mois	12 semaines
DAVIS 1989 (47)	S.P.A.	P : 15 S : 15	P : 40 S : 35	2 g/jour	3 mois	12 semaines
CORKILL 1990 (38)	Rhumatisme psoriasique Forme périphérique	P : 30 S : 32	P : 28,2 S : 37,4	2 g/jour	12 mois	Pas d'amélioration prolongée
FARR 1990 (71)	Rhumatisme psoriasique	P : 15 S : 15	P : 50 S : 42	2 g/jour	12 mois	4 à 12 semaines

u  
r

LES ETUDES OUVERTES

AUTEUR	EFFECTIF	ARRETS PREMATURES	EFFETS SECONDAIRES AVEC ARRET DU TRAITEMENT	FACTEURS AVEC UNE AMELIORATION SIGNIFICATIVE
AMOR 1984 (3)	8	0	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur articulaire (4 mois)</li> <li>• Nombre d'articulations douloureuses (4 mois)</li> <li>• V.S. (4 mois)</li> </ul>
MIELANTS 1986 (149)	48	0	0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre d'articulations fluxionnaires</li> <li>• V.S.</li> <li>• C.R.P.</li> </ul>
STROEHMANN 1987 (214)	100	21 arrêts pour effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs 10</li> <li>• Malaises 5</li> <li>• Migraines 8</li> <li>• Vertiges 3</li> <li>• Dyspnée 1</li> <li>• Dermatose 1</li> <li>• Leucopénie 1</li> <li>• Prurit 1</li> <li>• Vomissements 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre d'articulations douloureuses</li> <li>• Index fonctionnel</li> <li>• V.S.</li> </ul>
ZWILLICH 1988 (24)	5	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur matinale (12 mois)</li> <li>• Index fonctionnel (12 mois)</li> <li>• Hémoglobine (12 mois)</li> </ul>
FARR 1988 (70)	34	8 pour effets secondaires 3 pour inefficacité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs 5</li> <li>• Rash cutané 1</li> <li>• Augmentation des transaminases, fièvre</li> <li>• Purpura 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raideur matinale (1 mois)</li> <li>• Score articulaire (3 mois)</li> <li>• Index articulaire (3 mois)</li> <li>• Score clinique (1 mois)</li> <li>• Nbre d'articulations douloureuses lors du mouvement (1 mois)</li> </ul>
TRNAVSKY 1988 (226)	18	2 pour ineff. 1 pour thrombo- pénie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombopénie 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nbre articulations douloureuses (3 mois)</li> <li>• Intensité douloureuse (6 "mois)</li> <li>• V.S. (3 mois)</li> <li>• C.R.P. (6 mois)</li> <li>• IgG (6 mois)</li> <li>• IgA (6 mois)</li> </ul>



LES ETUDES OUVERTES

AUTEUR	NOMBRE DE PATIENTS	AGE MOYEN	FORME	DUREE DE L'ETUDE	POSOLOGIE	PROPORTION D'AMELIORATION	DELAI D'AMELIORATION
AMOR 1984 (3)	8	29	S.P.A. Formes périphériques	16 semaines	2 ou 3 g/jour	6/8 (75 %)	4 à 8 semaines
MIELANTS 1986 (149)	48	25	32 A.R. 16 S.P.A. Formes périph.	3 à 24 mois	2 à 4 g/jour	42/48 (85 %)	8 à 12 semaines
STROEHMAN 1987 (214)	100	41	55 Rhum. Psor. 29 S.P.A. 16 Sr Reiter	30 semaines	2 g/jour	40 (40 %)	3 à 7 semaines
ZWILLICH 1988 (214)	5	36	2 S.P.A. 3 A.R. Formes périph.	3 à 12 mois	3 g/jour	3/5 (60 %)	2,5 à 12 mois
FARR 1988 (70)	34	40	Rhum. Psor. Formes périph.	12 mois	2 g/jour	23/34 (67 %)	4 à 12 semaines
TRNAVSKY 1988 (226)	18	28,7	A.R. Formes périph.	9 mois	2 g/jour	15/18 (83 %)	4 à 7 mois
FRASER 1990 (90)	20	32	S.P.A. à manif. périph.	24 semaines	2 à 3 g/jour	10/20 (50 %)	3 à 6 mois
AU TOTAL	233				2 à 4 g/jour	139/233 (60 %)	

LES ETUDES EN DOUBLE AVEUGLE CONTRE PLACEBO.

LES EFFETS SECONDAIRES AYANT ENTRAINE L'ARRET DU TRAITEMENT.

	FELTELIUS (79)		DOUGADOS (55)		NISSILA (166)		TAYLOR (223)		DAVIS (47)		CORKILL (38)		FARR (71)	
	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S	P	S
TROUBLES DIGESTIFS	2	0	1	4	1	0			1	0	8	5	0	2
RASH CUTANE	1	1	1	0	1	2							0	1
RASH CUTANE + FIEVRE	0	2												
RASH CUTANE + NAUSEES	0	1												
PURPURA													0	1
ANEMIE			1	0										
LEUCOPENIE											0	1		
AUGMENTATION TRANSAMINASES:			0	1										
CEPHALEES											0	5		
DEPRESSION											1	1		
EFFETS SECONDAIRES NON PRECISES							0	3			4	5		
AU TOTAL	3/19	4/19	3/30	5/30	2/42	2/43	0/20	3/20	1/15	0/15	13/30	17/32	0/15	4/15
		21 %		17 %		5 %		15 %		0 %		53 %		26 %

ce qui donne 35 arrêts pour effets secondaires dans le groupe Salazopyrine pour un effectif de 157 ( 22 %).

AU TOTAL.

La majorité des études conclue à l'efficacité sur les paramètres cliniques et biologiques de la sulphasalazine dans les spondylarthropathies.

Les études ouvertes montrent une efficacité dans 60 % des cas, avec une amélioration significative de certains paramètres dès le premier mois de traitement. La posologie employée varie entre 2 et 3 g de salazopyrine par 24 heures. Les effets secondaires conduisent à l'arrêt du traitement dans 34 cas sur 235 patients (15 %). Dès l'arrêt du traitement, ces effets secondaires sont rapidement résolutifs. Il n'a pas été enregistré d'effet secondaire grave.

Les études en double aveugle contre placebo arrivent aux mêmes conclusions. Il y a une amélioration de certains paramètres cliniques et biologiques à partir du troisième ou du sixième mois de traitement. Les effets secondaires conduisent à l'arrêt du traitement dans, en moyenne, 22 % des cas.

L'efficacité semble plus importante dans les formes périphériques, mais aucune différence significative n'est retrouvée avec les formes axiales [136].

A court terme, l'efficacité est certaine. Par contre, aucune étude ne permet de conclure à l'efficacité de la Salazopyrine après plusieurs années de traitement.

Ces résultats sont comparables à ceux observés dans la polyarthrite rhumatoïde. Il existe une amélioration précoce des paramètres biologiques et cliniques. Les effets secondaires conduisent à l'arrêt du traitement dans 20 à 30 % des cas. Dans la polyarthrite rhumatoïde, il est en plus démontrée une action à long terme. La Salazopyrine serait un peu moins efficace que les sels d'or, mais mieux tolérée.

**LES AUTRES INDICATIONS**

---

## **LES AUTRES INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR SULPHASALAZINE.**

### **1) - DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES DIGESTIVES.**

#### **a) TRAITEMENT DES PUSSEES EVOLUTIVES DE LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE.**

Plusieurs études contrôlées attestent sa supériorité par rapport au placebo avec amélioration des signes cliniques, endoscopiques et histologiques [174,177].

D'excellents résultats sont également obtenus à la dose de 2 g/jour en traitement d'entretien dans la prévention de nouvelles poussées ulcéro-hémorragiques.

#### **b) DANS LA MALADIE DE CROHN**

la sulphasalazine est efficace au cours des poussées avec localisation colique. Elle n'est pas efficace dans la prévention des poussées.

### **2) - LES AUTRES INDICATIONS.**

La polyarthrite rhumatoïde [19,74,95,101,103,124,139,162,186,187,207,208,209,225,236]. Plusieurs études ont montré la supériorité de la sulphasalazine par rapport au placebo comme traitement de fond.

D'autres indications sont anecdotiques : arthrite chronique juvénile [59], la sclérodermie [213], le pyoderma gangrenosum [205], le psoriasis [105,106].

## LES EFFETS SECONDAIRES

---

## LES EFFETS SECONDAIRES.

Nous bénéficions ici de l'expérience des gastro-entérologues. La fréquence des effets secondaires de la sulphasalazine est similaire dans les entéropathies et les maladies rhumatismales. Cette fréquence varie entre 20 et 30 % [5,13].

Les effets sont précoces et apparaissent surtout dans les trois premiers mois après la mise en place du traitement. Ils sont très variés et le plus souvent bénins [5,197].



## I - LES EFFETS SECONDAIRES LES PLUS FREQUENTS :

### LES TROUBLES DIGESTIFS.

Ils sont bénins. Ce sont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des épigastralgies, une anorexie, des troubles du goût. Il s'agit de la principale cause d'abandon du traitement. On en rapproche les manifestations nerveuses à type de céphalées, d'instabilité, de vertiges, d'insomnie, de malaise général et de dépression souvent associés.

Toutes ces manifestations seraient d'origine centrale et proportionnelles à la concentration sanguine de sulfapyridine. Ces effets secondaires sont donc plus fréquents lors de posologie > 2 g/jour et chez les acétyleurs lents [189,204,220]. PULLAR et coll. [189] les retrouvent chez 20 % des acétyleurs lents et seulement 6 % des acétyleurs rapides. Il n'y a pas de relation entre les effets secondaires graves et le type d'acétylation [5,204].

## II - LES EFFETS SECONDAIRES CUTANES.

Ils surviennent généralement quelques semaines après l'introduction de la sulphasalazine, mais peuvent apparaître à n'importe quel moment du traitement.

Les rashes cutanés sont les plus fréquents : sur une étude de 292 patients traités par la sulphasalazine, 19 ont présenté un rash cutané [20].

Ces éruptions sont maculo-papuleuses ou urticariennes et sont habituellement peu invalidantes. Elles disparaissent en quelques jours, sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement. Cependant, elles peuvent s'accompagner de fièvre, d'adénopathies ou de malaise.

Il faut alors arrêter le traitement et rechercher une hypersensibilité généralisée à la sulphasalazine avec atteinte hépatique, réversible en quelques jours.

Plusieurs protocoles de désensibilisation ont été réalisés [20,53], chez les patients présentant un rash. Ils ont été efficaces dans la majorité des cas.

Des complications cutanées plus sévères sont rencontrées, mais beaucoup plus rares.

\* L'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson [168]. Comme son nom l'indique, l'érythème polymorphe comprend des lésions diverses, habituellement arrondies, plus ou moins oedémateuses, dont la teinte varie du rouge au bleuâtre ; l'aspect caractéristique est la cocarde formée par des cercles concentriques de couleurs différentes.

\* Le syndrome de Stevens-Johnson, plus grave, s'accompagne de lésions bulleuses intra-buccales, se rompant facilement en laissant des érosions douloureuses. Les autres muqueuses peuvent être touchées. Des signes généraux sont présents avec essentiellement de la fièvre.

\* Le syndrome de Lyell ou la nécrolyse épidermique toxique [98]. Après une phase prodromique de quelques jours à deux semaines, survient un érythème fébrile, puis des bulles se forment et le décollement est déclenché par la pression du doigt sur la peau (signe de NIKOLSKY). Le derme est rapidement mis à nu par de vastes décollements. Les complications infectieuses sont fréquentes et l'évolution est mortelle dans un tiers des cas.

Il est important de distinguer ce syndrome de la nécrolyse épidermique staphylococcique : la nécrolyse toxique se caractérise histologiquement par un décollement profond, dermo-épidermique, tandis que le plan de clivage est intra-épidermique au cours des syndromes staphylococciques. Parmi les trois cas décrits [109,142,169], on note un décès, chez un homme de 39 ans, présentant, associée au syndrome de Lyell, une agranulocytose et une anémie.

\* Erythème pigmenté fixe [123] : la lésion décrit une forme ovale, de contour bien limité, évoluant rapidement vers une teinte rouge sombre ou violacée et s'accompagnant de sensation de chaleur. La lésion récidive toujours au même endroit et peut atteindre les muqueuses. L'étiologie est médicamenteuse. Un cas a été rapporté par **KANWAR** en 1987 [123]. Il s'agit d'un patient de 38 ans, qui a présenté cinq épisodes d'érythème pigmenté fixe sur le gland, alors qu'il était traité par 2 g de sulphasalazine depuis 2 ans.

\* Pigmentation cutanée [238]. **YELL** et coll. ont décrit en 1968 le cas d'une patiente de 73 ans, traitée par 4 g/jour de sulphasalazine et présentant une pigmentation jaune de la peau, ainsi qu'une coloration jaune du sérum. Les fonctions hépatiques, notamment la bilirubine, étaient normales, mais la patiente avait une insuffisance rénale, qui s'est majorée lors du traitement et a entraîné une augmentation de la concentration sérique en sulphasalazine. Une séance de dialyse péritonéale a permis de retrouver la coloration initiale de la peau en quelques jours.

\* L'alopecie est mentionnée plusieurs fois [8,27,84].

BREEN [27] rapporte deux épisodes d'alopecie chez une femme de 27 ans, à sept ans d'intervalle, quelques mois après le début du traitement par sulphasalazine. Les cheveux ont repoussé un mois après l'arrêt du médicament lors des deux épisodes. Cette relation sulphasalazine - alopecie, a été récemment remise en cause par FISH [84], qui a tenté une réintroduction de la sulphasalazine chez une patiente deux mois après un épisode d'alopecie sans récurrence. On peut se demander si la poussée de la maladie inflammatoire et le stress qu'elle engendre, ne sont pas plus responsables de l'alopecie que le médicament.

### III - TROUBLES HEMATOLOGIQUES.

#### 1) - ANEMIE PAR CARENCE EN ACIDE FOLIQUE

[6,18,77,88,96,102,107,130,134,137,177,184,199].

La carence en acide folique est responsable d'une anémie macrocytaire. Sous Salazopyrine, son incidence est peu importante, mais sa fréquence est plus élevée au cours des entérocopathies chroniques que dans les rhumatismes inflammatoires. Ceci est lié à un défaut d'apport (régime, anorexie), à un défaut d'absorption et à une consommation accrue de l'acide folique dans les tissus inflammatoires. La sulphasalazine n'interviendrait que comme facteur annexe et n'explique pas à elle seule, la survenue d'une anémie [102]. Plusieurs mécanismes d'action sont évoqués :

- Une inhibition compétitive de la folate conjugase (enzyme de la bordure en brosse jéjunale) par la sulphasalazine, réduisant l'hydrolyse des polyglutanates en monoglutatanates [6,88,102],

- Une diminution de l'absorption intestinale des monoglutanates [88,102,220]. En 1973, **FRANKLIN** et coll. [88] montrent qu'in vitro, la sulphasalazine inhibe l'absorption de l'acide folique sur une anse isolée d'intestin de rat. La sulfapyridine et l'acide 5 aminosalicylique n'ont pas cette propriété. Cette action sur l'absorption est confirmée par des travaux plus récents [6,18,107].

- Une inhibition des trois enzymes hépatiques du métabolisme de l'acide folique [102].

- Une hémolyse induite avec perte en folate intraglobulaire.

- **LEDERER** et coll. [130] suggèrent, devant la persistance chez deux patients d'une anémie macrocytaire sous salazopyrine et apport en acide folique, une action toxique directe sur la moëlle osseuse. L'anémie n'a été réversible qu'à l'arrêt de la sulphasalazine. Ces observations sont en contradiction avec la majorité des auteurs qui conseillent, en cas d'anémie macrocytaire, un apport en acide folique pour améliorer ou éviter, l'aggravation de l'anémie [115].

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, **GRINDULIS** et **Mc CONKEY** [102] remarquent que des doses inférieures ou égales à 2 g/jour ne s'accompagnent d'aucun cas d'anémie. Par contre, dès la douzième semaine, il y a une augmentation du volume globulaire moyen, sans modification des taux sériques en folate et vitamine B12.

Pour LONGTREH et coll. [134], il existe une corrélation entre le taux d'acide folique globulaire (qui reflète mieux les concentrations tissulaires que la folatémie), le VGM et la posologie de la sulphasalazine. Il s'agit donc d'un effet dose dépendant.

Quelques cas d'anémie macrocytaire par carence en vitamine B12 ou mixte sont décrits.

## 2) - ANEMIE HEMOLYTIQUE.

L'anémie hémolytique habituellement peu intense [97,220] est un effet secondaire bien connu du traitement par sulphasalazine, dont la fréquence est diversement appréciée selon les auteurs : 3,76 % pour DAS et coll. ; 43 % pour GOODACRE ; 52 % pour VAN HEES et coll. [91,97, in 159].

Dans 40 % à 50 % des cas, ces anémies sont accompagnées de corps de Heinz (il s'agit des constituants dégradés des globules rouges qui précipitent et forment des inclusions au contact de la membrane globulaire). Ces accidents sont sévères, surtout chez les sujets atteints d'un déficit en G6PD [36,97], sinon ils se réduiront le plus souvent à une discrète altération globulaire sans manifestations cliniques, accompagnée d'une érythropoïèse compensatrice [97,220,231].

Le mécanisme est habituellement non auto-immun, avec une réaction entre l'hémoglobine, les composants hydroxylés de la sulfapyridine [13,231]. Il s'agit donc d'un mécanisme dose dépendant, survenant plus volontiers chez les acétyleurs lents [220]. En effet, ces troubles apparaissent pour des concentrations sanguines élevées, correspondant à une posologie supérieure à 2 g/jour.

L'anémie hémolytique régresse rapidement à l'arrêt du traitement. L'anémie hémolytique auto-immune est plus exceptionnelle. Elle est liée à une hypersensibilité de type II [231].

Il faut remarquer que la présence de corps de Heinz n'est pas nécessairement liée à une hémolyse et que toute hémolyse n'entraîne pas une anémie.

### 3) - AGRANULOCYTOSE.

C'est la complication la plus grave du traitement par sulphasalazine du fait du risque infectieux [120] ~~mettant~~ mettant en jeu le pronostic vital. Depuis 1979, une trentaine de cas a été publiée [75], dont 6 cas mortels [220].

L'agranulocytose survient habituellement au cours des deux premiers mois de traitement. Pour FARR et coll. [75] et MARABANI et coll. [144], les agranulocytoses et les leucopénies seraient plus fréquentes au cours du traitement des rhumatismes inflammatoires que des entéropathies.

Elle est souvent découverte à l'occasion d'une fièvre avec altération de l'état général et rash cutané [142]. Au myélogramme, l'hypoplasie ou l'aplasie se limitent à la lignée blanche. Cette aplasie est réversible après arrêt du traitement en 1 à 2 semaines. Les décès sont en nette régression, ceci est en rapport avec une meilleure surveillance hématologique et une meilleure réanimation.

4) - LEUCOPENIE.

Comme les agranulocytoses, elle survient préférentiellement dans les premiers mois de traitement [144]. Quelquefois, son apparition est tardive. Les leucopénies, pour la majorité des auteurs, ne nécessitent pas l'arrêt du traitement, mais une diminution de la posologie et une surveillance accrue. Mais, peut-on prendre le risque d'une agranulocytose ?

La pathogénie des atteintes de la lignée blanche n'est pas connue. Plusieurs hypothèses sont proposées :

- Une action toxique de la sulphasalazine sur la moëlle osseuse. La toxicité est alors dose dépendante et donc plus fréquente chez les acétyleurs lents.

- Plus souvent, il est retenu un mécanisme immunologique [75,220]. FARR et coll. [75] avancent l'hypothèse d'anticorps anti-leucocytes induits lors de précédentes expositions aux sulfamides. Pour étayer cette thèse, ils citent le cas d'un homme de 43 ans, atteint de spondylarthrite ankylosante, traité depuis un mois par 2 g de sulphasalazine par jour et qui a développé une neutropénie sans anomalie au myélogramme.

- D'autres hypothèses ont été avancées, comme l'inhibition de facteurs de l'hématopoïèse, une interférence dans le métabolisme cellulaire [220]. Il est possible que certains groupes HLA (DR2) exposent à ce type d'accident [24].

Donc, même si les agranulocytoses sont exceptionnelles sous salazopyrine, toute leucopénie doit attirer l'attention du clinicien.



5) - LES AUTRES ANOMALIES PORTANT SUR LA LIGNEE ROUGE.

Réticulocytose : sans anémie, elle est le témoin d'une hémolyse infra-clinique.

Méthémoglobinémie [220].

Sulfhémoglobinémie [220].

Anémie d'origine centrale : un cas a été rapporté sous sulphasalazine à la dose de 1 g/24 H, apparu après deux mois de traitement. Le myélogramme a révélé une disparition de la lignée rouge, sans atteinte des autres lignées. Le retour à la normale s'est fait en six semaines, après arrêt de la SASP. C'est la sulfapyridine qui est mise en cause dans cet accident, puisqu'il n'y a pas eu de récurrence sous 5 ASA [7]. Un autre cas a été publié chez une femme de 31 ans, qui était sous SASP : 3 g/jour, l'aplasie étant survenue après 6 semaines de traitement [60].

6) - AUTRES ANOMALIES CONCERNANT LA LIGNEE BLANCHE.

Il s'agit de syndromes mononucléosiques [119] et d'hyperéosinophilie, inconstamment retrouvés au cours des complications immuno-allergiques de la sulphasalazine et en-dehors de tout contexte viral.

7) - THROMBOPENIE.

Il existe d'exceptionnels cas de thrombopénie centrale rapportés en Gastro-Entérologie [174]. PENAJ et coll. [172] rapportent un cas de thrombopénie périphérique liée à la sulphasalazine d'origine immunologique. En Rhumatologie, FARR [72] rapporte deux cas, AMOS [5] un au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

D'autres troubles hématologiques sont possibles, comme une pancytopénie, une nécrose réversible de la moëlle osseuse [228].

#### IV - LES COMPLICATIONS PULMONAIRES.

Elles sont exceptionnelles. Leur fréquence semble plus importante au cours des colites inflammatoires que dans les rhumatismes inflammatoires. Ceci serait lié à une susceptibilité des R C H à faire des complications pulmonaires. FARR et coll. [72], sur une série de 200 polyarthrites rhumatoïdes ne mentionnent aucune complication pulmonaire. J'ai retrouvé dans la littérature, 25 observations [10,21,46,78,86,92,128,160,173,215].

C'est sous le terme de pneumonie à éosinophiles, de pneumopathie d'hypersensibilité ou immuno-allergique, ~~de~~ de fibrose pulmonaire que sont étiquetés les effets secondaires pulmonaires de la sulphasalazine. Dans 60 % des cas, les troubles apparaissent dans les six mois après la mise en place du traitement, quelques fois, après plusieurs années de traitement [86].

Le tableau clinique est dominé par une altération de l'état général, avec un amaigrissement, mais surtout trois signes qui doivent retenir l'attention, malgré leur manque de spécificité :

FIEVRE

TOUX

DYSPNEE.

Ils peuvent être associés à des douleurs thoraciques, Wheezing, asthénie avec perte de poids, cyanose et palpitations. Les crépitants à l'auscultation ne sont pas constants. La radio pulmonaire peut montrer des infiltrats diffus bilatéraux.

L'origine de ces troubles pulmonaires semble une réaction d'hypersensibilité de type I ou III, comme en témoignent :

\* la chronologie et le caractère monomorphe des manifestations d'intolérance,

- \* La fréquente éosinophilie,
- \* la normalisation rapide à l'arrêt du traitement et la reprise des mêmes symptômes à la réintroduction de la sulphasalazine,
- \* l'absence d'autre étiologie,
- \* les tests de transformation lymphoblastique positifs à la salazopyrine [128].

La salazopyrine, mais aussi la 5 ASA peuvent être toutes deux incriminées à l'origine de ces troubles [215].

L'hypothèse de l'hypersensibilité est discutée [10], les troubles pulmonaires pouvant apparaître au décours d'une désensibilisation "efficace" pour une éruption cutanée typiquement allergique. Le bilan infectieux est toujours négatif, la VS est souvent élevée. Les biopsies montrent des pneumopathies interstitielles avec un infiltrat modéré.

De ces manifestations allergiques, on distingue les fibroses pulmonaires qui sont exceptionnelles et parfois mortelles [46,174].

Il n'y a aucun cas publié au cours des spondylarthropathies.

Dans le tableau suivant, nous avons résumé les caractéristiques de 25 observations, bien documentées de la littérature.

[10,21,46,78,86,92,128,160,173,215].

(	:	:	Observations	)
(	-----	-----	-----	)
(	Age moyen d'apparition	49 ans	de 23	)
(	:	:	à 72 ans	)
(	-----	-----	-----	)
(	Posologie	1 à 8 g/jour	68 % entre	)
(	:	:	2 et 4 g/jour	)
(	-----	-----	-----	)
(	Délai d'apparition après la	12 mois	de 1 mois 1/2)	)
(	mise en place du traitement	:	à 8 ans	)
(	:	:	70% avant	)
(	:	:	6 mois	)
(	-----	-----	-----	)
(	Les signes : leur fréquence	:	:	)
(	(sensibilité)	:	:	)
(	:	:	:	)
(	FIEVRE	68 %	:	)
(	:	(17 obs./25)	:	)
(	-----	-----	-----	)
(	TOUX	88 %	:	)
(	:	(14 obs./17)	:	)
(	-----	-----	-----	)
(	DYSPNEE	76 %	:	)
(	:	(19 obs./25)	:	)
(	-----	-----	-----	)
(	ASSOCIATION TOUX-DYSPNEE	58 %	:	)
(	:	(10 obs./17)	:	)
(	-----	-----	-----	)
(	ASSOCIATION FIEVRE-DYSPNEE	52 %	:	)
(	:	(13 obs./25)	:	)
(	-----	-----	-----	)
(	EOSINOPHILIE > 500/mm <sup>3</sup>	60 %	:	)
(	:	(15 obs./25)	:	)
(	-----	-----	-----	)

## V - HEPATOTOXICITE DE LA SULPHASALAZINE.

Les troubles hépatiques sont classiques au cours du traitement par salazopyrine. Les élévations modérées (inférieures à deux fois la normale) des enzymes hépatiques sont fréquentes.

PULLAR et coll. [191] sur une série de 103 polyarthrites rhumatoïdes ont remarqué 5 élévations des transaminases. Il s'agit d'un trouble isolé, sans signe clinique, qui ne nécessite pas l'arrêt du traitement, mais juste une surveillance accrue. Souvent, il est difficile d'affirmer l'origine iatrogène de ces perturbations, car une atteinte hépatique peut se voir au cours de la polyarthrite rhumatoïde [74], des rectocolites hémorragiques [122,231].

Par contre, les perturbations majeures des fonctions hépatiques sont beaucoup plus rares. On dénombre une vingtaine d'observations dans la littérature [29,31,33,74, 85,104,122, 125,127,132,135,141,151,161,193]. Ces troubles apparaissent en général dans le premier mois après la mise en place du traitement. Quelquefois, ils sont plus tardifs pouvant n'apparaître qu'après plusieurs années [29,132].

Le tableau clinique se rapproche souvent de celui d'une hépatite virale et rappelle une réaction d'hypersensibilité.

Presque constamment, il y a une fièvre, un rash cutané. On peut voir également des arthralgies, un malaise, des troubles digestifs, des céphalées. Mais l'ictère est rare. A l'examen, il existe fréquemment une hépatomégalie et des adénopathies. Les perturbations biologiques hépatiques sont souvent de type mixte, avec une cytololyse prédominante. La bilirubine est souvent normale [85].

Il n'y a aucun stigmate d'infection virale, malgré la possibilité de syndrome mononucléosique associé [127]. On peut avoir une hyperleucocytose avec hyperéosinophilie ou hyperlymphocytose. La ponction biopsie hépatique montre soit une hépatite granulomateuse [29,85,161], soit plus souvent une nécrose préférentiellement centrolobulaire, un infiltrat inflammatoire portal et parenchymateux, quelques fois une cholestase intra-canalaire.

A l'arrêt de la sulphasalazine, l'amélioration clinique est rapide (quelques jours). Le bilan biologique se normalise en quelques semaines. Lors de la réintroduction du médicament, le délai de réapparition des manifestations d'intolérance est plus court.

L'évolution peut malheureusement être fatale. Deux décès sont à déplorer dans des tableaux d'insuffisance hépato-cellulaire et d'encéphalopathie hépatique respectivement 8 jours et 5 mois après l'arrêt de la sulphasalazine. La nécrose hépatocytaire est alors majeure [127,193].

L'origine de ces troubles semble immuno-allergique ; plaident en faveur de cette hypothèse [104] :

- \* la chronologie des signes par rapport à la prise du médicament, et surtout le délai raccourci lors de la réintroduction de la salazopyrine,

- \* la richesse du tableau clinique, l'existence d'une hyperéosinophilie,

- \* les données de la biopsie cutanée avec un aspect de vascularite [135,193], un infiltrat vasculaire par des histiocytes, éosinophiles, lymphocytes [151],

\* la diminution des fractions C3 et C4 du complément [194], la présence d'immuns complexes circulants, TTL positif [151].

Le mécanisme exact n'est pas connu, mais la sulfapyridine semble le plus souvent en cause [31]. FICH et coll. [85] ont pu reproduire des manifestations d'intolérance une heure et demie après un lavement à la 5 ASA, mais sans anomalie du bilan hépatique.

Dans la spondylarthrite ankylosante, un cas est rapporté par DOUGADOS et coll. [55] d'une élévation modérée des transaminases, sans que l'on puisse être formel sur la relation de cause à effet.



Dans le tableau suivant, j'ai noté les caractéristiques moyennes d'après 18 cas de la littérature avec des troubles hépatiques, bien documentés [29,31,33,74,85,104,122,125,127,132,135,141,151, 161,193].

		REMARQUES
<hr/>		
( Age moyen	: 27 ans	: de 8 à 72 ans )
( Posologie moyenne	: 2,7 g	: de 0,5 à 4 g/j )
(	:	: 60 % ont 1 dose )
(	:	: comprise entre )
(	:	: 2 et 3 g/jour )
<hr/>		
( <u>Signes cliniques :</u>	:	:
( <u>Fréquence</u>	:	:
( Fièvre	: 72 % des cas	: 13 cas sur 18 )
( Rash cutané	: 61 % des cas	: 11 cas sur 18 )
( Adénopathies	: 44 % des cas	: 8 cas sur 18 )
<hr/>		
( <u>Anomalies biologiques :</u>	:	:
( <u>Fréquence</u>	:	:
( Elévation T G O	: 100 %	: de 1,5 à 70 )
(	:	: fois la normale )
( Elévation T G P	: 44 %	: 8 cas sur 18 )
(	:	: de 1,5 à 128 )
(	:	: fois la normale )
( Elévation Phosph. alca.	: 87 %	: 13 cas sur 15 )
(	:	: de 1,5 à 20 )
(	:	: fois la normale )
( Elévation bilirubine	: 35 %	: 6 cas sur 17 )
(	:	: de 1,5 à 7 )
(	:	: fois la normale )
( Elévation leucocytes	: 50 %	: 6 cas sur 12 )
(	:	: jusqu'à 42 10 <sup>9</sup> /l )
( Elévation éosinophiles	: 50 %	: 5 cas sur 10 )
(	:	: jusqu'à 11 10 <sup>9</sup> /l )

## VI - PANCREATITES AIGUES.

Souvent annoncées par des douleurs abdominales. Une seule observation dans la littérature est bien documentée : elle concerne une femme de 29 ans, atteinte d'une maladie de Crohn et chez qui chaque réintroduction de la sulphasalazine aboutit à une pancréatite clinique et biologique [25]. D'autres cas sont publiés avec une imputabilité probable [9,68,216]. Un cas fatal est décrit chez une femme de 37 ans, au cours d'une rectocolite hémorragique ; six semaines après le début du traitement par sulphasalazine (2 g/jour), apparaît un ictère et des douleurs abdominales. L'échographie montre une masse mal limitée de la tête du pancréas. Lors de l'intervention, une nécrose extensive du pancréas est découverte. Malgré un traitement symptomatique, elle décède au bout de 72 heures. Il n'y avait pas d'autre cause favorisant l'apparition d'une pancréatite chez cette femme [68]. Il s'agit d'accident immuno-allergique indépendant de la dose imputable le plus souvent, semble-t-il, à la sulfapyridine. Mais dans plusieurs observations, c'est la 5 ASA qui est en cause [100,181].

## VII - MODIFICATION DE LA FERTILITE MASCULINE.

Bien peu de descriptions récentes [133]. Il est indiscutable que la sulphasalazine modifie la fertilité masculine.

Il s'agit [52] d'oligospermie (diminution du nombre des spermatozoïdes), d'asthénospermie (diminution de mobilité des spermatozoïdes) et tératospermie (augmentation des formes anormales). On rencontre souvent des spermatozoïdes "megalo" à grosse tête.

Le taux élevé de spermatozoïdes à grosses têtes serait lié à un défaut de synthèse des acides nucléiques [39] et à une relative hyposmolarité du liquide séminal.

Mais le spermogramme seul n'est pas un bon reflet de la fertilité [212]. Sa normalité n'exclue pas une hyperfertilité, d'où la nécessité dans ce cas, de pratiquer un test de pénétration des spermatozoïdes. C'est un test sensible (85 %) et assez spécifique (89 %) [32]. Notons que les dosages hormonaux sont toujours normaux [23,133], il n'a pas été retrouvé d'anticorps anti-spermatozoïdes [133,230]. Une biopsie testiculaire a été pratiquée et était normale [187]. Il y a une latence de deux mois entre le début du traitement et l'hypofertilité. C'est une action réversible. L'amélioration sur le spermogramme apparaît en un mois après l'arrêt du traitement ; elle devient significative en deux mois. Le test de pénétration des spermatozoïdes se normalise en trois mois.

Ces perturbations, pour la majorité des auteurs, seraient liées à la sulfapyridine [32]. Mais une action de la 5 ASA n'est pas écartée. Plusieurs hypothèses sont avancées pour le mécanisme d'action :

- \* L'action anti-folique de la sulfapyridine entraînant un défaut de maturation des spermatozoïdes,

- \* l'inhibition du métabolisme des prostaglandines par la fraction salycilée de la sulphasalazine [23,39] et l'on connaît la corrélation entre concentration basse en prostaglandine dans le liquide séminal et stérilité,

- \* L'action directe toxique sur les spermatozoïdes.

Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins de sulfapyridine et les anomalies spermatiques [236].

Dans les rhumatismes inflammatoires, nous n'avons pas d'étude sur cet effet secondaire. Il est indispensable de prévenir du risque de stérilité réversible tout patient en âge de procréer avant d'instituer ce traitement.

La fertilité féminine n'est pas modifiée par le traitement par sulphasalazine.

#### VIII - LA TERATOGENICITE DE LA SULPHASALAZINE.

La sulphasalazine et ses métabolites passent la barrière placentaire [33,43,54]. Les concentrations sériques sont identiques dans le sang foetal et maternel.

Plusieurs études concluent à l'inocuité de la sulphasalazine pendant la grossesse [154,177,178]. Mais il faut citer plusieurs observations où la sulphasalazine a été mise en cause.

\* CRAIXI et coll. [41] rapportent le cas d'une femme atteinte d'une colite ulcéreuse et traitée par 3 g/jour de sulphasalazine qui a mis au monde un enfant hydrocéphale porteur d'une fente palatine. L'enfant décéda au bout de dix minutes.

\* NEWMAN et CORREY [165] rapportent le cas d'une femme atteinte d'une colite ulcéreuse et traitée par 1 g/jour de sulphasalazine pendant sa grossesse. L'enfant est né avec une coarctation de l'aorte et une communication inter-ventriculaire ; il est décédé au bout de dix jours. Ils citent également le cas de deux jumeaux mort-nés. L'un porteur de malformation rénale, l'autre de malformations rénale et pulmonaire.

Leur mère atteinte d'une maladie de Crohn était traitée pendant toute la grossesse par 1 g de sulphasalazine.

\* En 1988, HOO et coll. [114] publient le cas d'une femme de 30 ans, traitée par 1,5 g/jour de sulphasalazine et qui a donné naissance à un enfant porteur d'une dysmorphie faciale chez qui, ultérieurement, a été trouvée une communication interventriculaire et une coarctation de l'aorte.

La sulphasalazine passe peu dans le lait maternel, où elle apparaît sous forme libre non métabolisée. Sa concentration, bien que faible, est corrélée à la concentration sérique. Aucun cas d'ictère nucléaire n'a été publié, mais pour DAS et coll. [43] et HENSLEIGH [110], il est préférable d'éviter l'utilisation de la sulphasalazine à l'approche de l'accouchement, car les dérivés sulfatés entrent en compétition avec la bilirubine sur les sites de liaison avec l'albumine et il existe un risque d'ictère nucléaire.

La sulphasalazine ne semble pas toxique pour le fœtus, puisqu'il ne semble pas y avoir d'augmentation des malformations ni des ictères nucléaires. Néanmoins, je crois indispensable de rester sur l'idée qu'un médicament n'est jamais anodin, surtout chez la femme enceinte et donc que son indication doit être bien pesée.

## IX - LUPUS INDUIT.

En 1965, **ALARCON-SEGOVIA** et coll. [1] rapportent 8 cas de rectocolite hémorragique chez qui ont découverts des cellules LE. Dans 7 cas existaient des manifestations systémiques de lupus. 5 de ces patients étaient alors traités par sulphasalazine (posologie > 4 g/jour) et pour 4 d'entre eux, les manifestations systémiques (polyarthrite, polynévrite) ont disparu à l'arrêt du médicament.

En 1977, **GRIFFITH** et coll. [99] rapportent le cas d'une femme traitée depuis plusieurs années par 3 g/jour de sulphasalazine pour une rectocolite hémorragique et chez qui apparaissent des manifestations lupiques. Cependant, dans la description, on ne compte que 3 critères de l'ARA pour le diagnostic de lupus (polyarthrite non érosive, élévation du titre des FAN et des Ac anti DNA). Les signes cliniques et biologiques ne disparaissent qu'en six mois. La même symptomatologie réapparaît deux mois après la réintroduction du produit.

En 1980, **CRISP** et coll. [42] rapportent le cas d'une femme atteinte de rectocolite hémorragique traitée depuis deux ans par sulphasalazine (3 g/jour), chez qui apparaît un lupus avec 4 critères de l'ARA (polyarthrite non érosive, polysérite, élévation du titre des FAN et des Ac anti DNA). A l'arrêt de la sulphasalazine, les manifestations disparaissent rapidement.

En 1982, **CARR LOCKE** [30] décrit le cas d'une jeune femme de 17 ans, atteinte d'une maladie de Crohn traitée depuis un an par 3 à 4 g de sulphasalazine, chez qui apparaît un lupus avec 4 critères de l'ARA (polyarthrite non érosive, leucopénie, élévation du titre des FAN et des anticorps anti-DNA).

A l'arrêt, les arthralgies disparaissent en 4 semaines. Le bilan immunologique se normalise en 3 mois.

En 1982, **YAN MEULE** et coll. [231] publient le cas d'une fillette de 12 ans, atteinte d'une pancolite ulcéreuse traitée par 1 g/jour de sulphasalazine, chez qui apparaît au bout d'un an, un lupus avec 4 critères de l'ARA (polyarthrite non érosive, pleurésie, élévation du titre des FAN et des Ac anti-DNA). Ces manifestations disparaissent progressivement après l'arrêt de la sulphasalazine.

En 1988, **CLEMENTZ** et coll. [35] décrivent le cas d'un homme de 43 ans, atteint d'une rectolite hémorragique, traité depuis 6 ans par sulphasalazine (1 g/jour), chez qui apparaît un lupus avec 3 critères de l'ARA (polysérite, élévation des titres des FAN et des anticorps anti-DNA natifs). Après un épisode de tamponade, et l'arrêt de la sulphasalazine, l'ensemble des signes cliniques régresse en 4 à 6 mois.

En 1988, **DEBOEVER** et coll. [48] rapportent le cas d'un homme de 56 ans, traité depuis 9 mois par sulphasalazine (3 g/jour) pour colite ulcéreuse, chez qui apparaît un lupus avec 3 critères de l'ARA (tamponade, présence de cellules LE, élévation du titre des FAN). Tout se normalise en trois mois après l'arrêt du traitement.

Dans ces observations, il existe des arguments en faveur de l'induction d'un lupus par la sulphasalazine :

\* l'absence d'histoire suggérant un lupus primitif avant l'administration du médicament,

\* l'apparition de FAN et d'au-moins un signe clinique évocateur de lupus,

\* la rapide amélioration clinique (sauf dans un cas), suivie d'une amélioration biologique, après l'arrêt du médicament.

\* dans un cas nous notons une récurrence lors de la réintroduction du médicament.

Les signes cliniques sont souvent superposables avec surtout des signes articulaires, de la fièvre, des éruptions cutanées, des pleurésies, des péricardites, mais l'atteinte rénale est rare. A l'encontre de ce que l'on pensait, il y a quelques années, les anticorps anti-DNA natifs sont fréquents dans les lupus induits. Par contre, les anticorps anti-DNA sont exceptionnels [35]. Les anticorps anti-histone sont évocateurs d'un lupus médicamenteux que s'ils sont isolés.

L'interprétation du lupus induit n'est pas univoque. Pour certains, il s'agit de la révélation d'un terrain lupique par un médicament [1]. Mais il semble plus probable que le lupus induit révèle un terrain génétique différent du lupus idiopathique. Cela serait un phénomène dose dépendant, plus fréquent chez les acétyleurs lents [30,35,99].

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, PULLAR et coll. [189] notent une thrombopénie avec FAN +, sans que l'on puisse conclure à un lupus. Il n'y a pas de cas publié au cours des spondylarthropathies.



X - LES AUTRES EFFETS SECONDAIRES.

Il a été rapporté de façon anecdotique d'autres effets secondaires.

DIARRHÉE SANGLANTE avec fièvre et vomissements non liés à une poussée évolutive de la maladie chez deux enfants atteints d'une rectocolite hémorragique. Le mécanisme est inconnu [235].

NEUROLOGIQUES

Syndrome confusionnel et atteinte cordonale postérieure accompagnés de signes généraux (fièvre, rash cutané, céphalées, troubles digestifs), régressifs au bout de trois semaines d'arrêt de la sulphasalazine prescrite à la dose de 3 g/jour [221,232].

Crises de type grand mal [112].

Hémi-parésie transitoire [112].

Troubles psychotiques.

CYANOSE [218,220].

Elle peut apparaître lorsque la concentration sérique de sulfapyridine est élevée. Elle est liée à la liaison du sulfanamiol avec la partie porphyrique de l'hémoglobine.

COLORATION JAUNE DES SECRETIONS .

Liée à l'amiline (colorant jaune) utilisée dans les comprimés de salazopyrine, pouvant altérer les lentilles de contact et nécessitant leur remplacement fréquent [112].

BAISSE SELECTIVE DES IgA SÉRIQUES [53,198].

SYNDROME DE RAYNAUD [220].

CARDIOLOGIQUES : palpitations - tachycardie [220,230].

RENAUX : ils sont exceptionnels. CHESTER et coll.

[33] signalent une néphropathie interstitielle aiguë d'origine immuno-allergique vraisemblable, avec insuffisance rénale réversible, chez une malade traitée par sulphasalazine depuis trois semaines pour rectocolite hémorragique. Cette atteinte rénale s'accompagnait d'une hépatite avec fièvre, éosinophilie périphérique témoignant du caractère immuno-allergique. L'existence de protéinurie, d'hématurie peut être liée à une toxicité des sulfamides [232].

#### XI - ORIGINE DES EFFETS SECONDAIRES.

Classiquement, c'est la sulfapyridine qui est impliquée dans la genèse des effets secondaires de la sulphasalazine. En fait, l'utilisation de préparation ne contenant que de la 5 ASA a mis en évidence des effets secondaires allergiques et non allergiques liés à cette molécule [69,196]. Des impuretés dans le médicament sont aussi incriminées [182].

#### XII - LA DESENSIBILISATION.

La survenue d'effets secondaires d'origine immuno-allergique (fièvre, éruptions cutanées) a incité certains auteurs à pratiquer une désensibilisation par la sulphasalazine [20,113,219,220].

Elle est à proscrire lors d'effets secondaires graves (toxicité pulmonaire, hépatique, agranulocytose, éruption cutanée sévère) où le traitement doit être définitivement stoppé.

La méthode consiste à réintroduire la sulphasalazine en débutant à très faible dose et en augmentant progressivement la posologie. La méthode la plus rigoureuse est celle d' **HOLDSWORTH** [113]. Elle utilise des comprimés à 1, 10 et 100 mg. La posologie de départ est de 1 mg, et on double régulièrement la dose en faisant des paliers de 10 et 100 mg. Ainsi, la dose quotidienne de 500 mg est obtenue en 5 semaines.

D'autres méthodes sont plus faciles à mettre en oeuvre, en utilisant les comprimés habituels à 500 mg [219,220]. On débute alors le traitement par 1/4 de comprimé par jour et on augmente d'1/4 de comprimé tous les trois jours (ce même protocole peut être utilisé en utilisant une base de 1/8e de comprimé). Ces désensibilisations permettent d'obtenir une posologie d'entretien de 2 à 3 g/j dans plus de 80 % des cas, mais elles ne sont pas anodines et exposent à des accidents allergiques graves d'où la nécessité d'une étroite surveillance.

## **LES RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

---

## LES RECOMMANDATIONS PRATIQUES.

La connaissance d'une allergie vraie aux sulfamides ou à l'acide acétylsalicylique, ainsi qu'un déficit en G.6.P.D. sont des contre-indications absolues. La sulphasalazine peut être prescrite pendant la grossesse, ce qui constitue une exception parmi les traitements de fond.

Compte-tenu des effets secondaires, certaines conditions d'utilisation doivent être précisées :

- 1) Il faut une augmentation progressive des doses : 500 mg la première semaine ; ajouter 500 mg par jour, par palier hebdomadaire, jusqu'à une dose de 2-3 g/j,
- 2) La surveillance biologique sera renforcée les trois premiers mois : NFS - plaquettes - transaminases tous les 15 jours pendant trois mois, puis toutes les six semaines.
- 3) Il faut une répartition des prises dans la journée.
- 4) L'utilisation de sulphasalazine sous forme entéro-soluble réduit les troubles dyspeptiques.
- 5) Il faut éduquer les malades sur la bénignité des troubles digestifs. Une macrocytose isolée, qui est fréquente, ne constitue pas un motif d'arrêt du traitement, en l'absence d'anémie associée. Une leucopénie, souvent transitoire, doit faire réduire temporairement la posologie et impose une surveillance clinique et biologique plus fréquente. Elle peut imposer l'arrêt définitif de la sulphasalazine.

Malgré leur fréquence, les effets secondaires de la sulphasalazine sont moins graves que ceux de la D-Pénicillamine ou des sels d'or, notamment par le caractère exceptionnel de l'atteinte rénale. La réduction des doses par fractions de 500 mg permet souvent la poursuite du traitement en cas de manifestations dépendantes de la dose. Une supplémentation en acide folique est justifiée en cas de grossesse et chez les personnes âgées.

## **CONCLUSION**

---

Après l'analyse des résultats de notre étude, je pense que la sulphasalazine a sa place parmi les traitements de fond des spondylarthropathies.

A la posologie de 2 - 3 g/jour, elle est efficace aussi bien dans les formes axiales que périphériques. L'amélioration clinique et biologique se manifeste dès le premier mois de traitement.

Les effets secondaires sont le plus souvent bénins et surviennent volontiers dans les trois premiers mois de traitement. Néanmoins, de graves complications peuvent survenir (agranulocytose, syndrome de Lyell), d'où la nécessité d'une surveillance clinique, d'une numération formule sanguine, d'un bilan hépatique réguliers.



B I B L I O G R A P H I E

---

- 1 - ALARCON-SEGOVIA D., HERSKOVIC T., DEARING W.H.,  
BARTOLOMEW L.G., CAIN J.C., SHORTER R.G.  
Lupus erythematosus cell phenomenon in patients with chronic  
ulcerative colitis.  
Gut 1965 ; 6 : 39-45.
- 2 - AMOR B., DOUGADOS M., MIJIYAWA M.  
Critères de classification des spondylarthropathies.  
Rev. Rhum., 1990, 57 (2), 85-89.
- 3 - AMOR B., KAHAN A., DOUGADOS M., DELRIEU F.  
Sulphasalazine and ankylosing spondylitis.  
Ann. Intern. Med., 1984, 101, 878.
- 4 - AMOS R.S., BAX D.E., GREAVES M.S.  
Sulphasalazine for rheumatoid arthritis. Studies on dose,  
acetylator phenotype and efficacy.  
DRUGS, 1986, 32, suppl.1 : 58.
- 5 - AMOS R.S., PULLAR T., BAX D.E., SITUNAYAKE D., CAPPEL H.A.,  
Mc CONKEY B.  
Sulphasalazine for rheumatoid arthritis : toxicity in 774  
patients monitored for 11 years.  
Br. Med. J., 1986, 293 : 420-423.
- 6 - ANONYMUS.  
Sulfasalazine inhibits folate absorption.  
Nutr. Rev., 1988, sep ; 46 (9) : 320-3.
- 7 - ANTILLA P.M., VALIMAKI M., PENTIKAINEN P.J.  
Pure-red-cell aplasia associated with sulphasalazine but not  
5 aminosalicylic acid.  
Lancet, 1985, 2 (8462) : 1006.
- 8 - ATTAR A., ANURAS S.  
Sulfasalazine and hair loss.  
Gastroenterology, 1981, 80 : 1102.
- 9 - AUBRY A., ALANDRY C., LEMIERE C.  
Acute pancreatitis during treatment with salazosulfapyridine.  
Presse Med., 1989, Jan 21 ; 18 (2) : 80.
- 10 - AVERBUCH M., HALPERN Z., HALLACK A., TOPILSKY M., LEVO Y.  
Sulfasalazine pneumonitis.  
Am. J. Gastroenterol, 1985, 80 : 343-345.
- 11 - AZAD KAHN A.K., PIRIS J., TRUELOVE S.C.  
An experiment to determine the active therapeutic moiety of  
sulphasalazine.  
Lancet, 1977, 2 (8044) : 892-895.
- 12 - AZAD KHAN A.K., TRUELOVE S.C., ARONSON J.K.  
The disposition and metabolism of sulphasalazine  
(salicylazosulfapyridine) in man.  
Br. J. Clin. Pharmac., 1982, 13 : 523-528.

- 13 - BACHRACH W.H.  
Sulfasalazine : I. an historical perspective.  
Am. J. Gastroenterol., 1988, 83 (5) : 487-496.
- 14 - BARANOVSKII P.V., VYSITSKII I.I.u, BOLIUKH M.Z.  
Effect of salazosulfapyridine (sulfasalazine) on the  
function of the complement system in rats with adjuvant  
arthritis.  
Farmakol. Tolsikol. 1989, 52 (1) : 65-7.
- 15 - BARRETT K.E., TASHOF T.L., METCALFE D.D.  
Inhibition of IgE-mediated mast cell degranulation by  
sulphasalazine.  
European J. Pharmacol., 1985, 107 : 279-281.
- 16 - BATESON M.  
Megaloblastic anaemia associated with sulphasalazine  
treatment.  
Br. Med. J., 1977, 2 (6080) : 190.
- 17 - BAUDOIN Ph., LANDUREAU M.  
Critères de diagnostic de la pelvispondylite rhumatismale  
sans atteinte radiologique des sacro-iliaques. Propositions  
de mise à jour.  
Rev. Rhum., 1979, 46 (6) : 403-412.
- 18 - BAUM C.L., SELHUB J., ROSENBERG I.H.  
Antifolate actions of sulfasalazine on intact lymphocytes.  
J. Lab. Clin. Med., 1981, 97 : 779-84.
- 19 - BAX D.E., AMOS R.S.  
Sulphasalazine : a safe, effective agent for prolonged  
control of rheumatoid arthritis. A comparaison with sodium  
aurothiomalate.  
Ann. Rheum. Dis., 1985, 44 : 194-198.
- 20 - BAX D.E., AMOS R.S.  
Sulphasalazine in rheumatoid arthritis : desensitising the  
patient with a skin rash.  
Ann. Rheum. Dis., 1986, 45 : 139-140.
- 21 - BERLINER S., NEEMAN A., SHOENFELD Y., ELDAR M., ROUSSO I.,  
KADISH U., PINKHAS J.  
Salazopyrin induced eosinophilic pneumonia.  
Respiration, 1980, 39 : 119-120.
- 22 - BIRD H.A., DIXON J.J., PICKUP M.E., RHIND V.M., LOWE J.R.,  
LEE M.R., WRIGHT V.  
A biochemical assessment of sulphasalazine in rheumatoid  
arthritis.  
J. Rheumatol. 1982, 9 : 36-45
- 23 - BIRNIE G.G., Mc LEOD T.I.F., WATKINSON G.  
Incidence of sulphasalazine induced male infertility.  
Gut 1981, 22 : 452-455.

- 24 - **BLIDDAL H., EIBERG B., HELIN P., SVEJGAARD A.**  
HLA types in patients with rheumatoid arthritis developing leucopenia after both gold and sulphasalazine treatment.  
Ann. Rheum. Dis., 1989, 48 (7) : 539-41.
- 25 - **BLOCK M.B., GENANT H.K., KIRSNER J.B.**  
Pancreatitis as an adverse reaction to salicylazosulfapyridine.  
N. Engl. J. Med., 1970, 282 : 380-381.
- 26 - **BOHNER B.K., JOCHUM J.J., SIEFERT A.M., KELLY J.L.**  
HLA B27 positive helicopter pilot with reactive arthritis responsive to sulfasalazine.  
Aviat Space Environ. Med., 1988, 59, 653.
- 27 - **BREEN E.G., DONNELLY S.**  
Alopecia associated with sulphasalazine (Salazopyrin).  
Br. Med. J., 1986, 292 : 802.
- 28 - **CALIN A., MARDER A., BECKS E. et al.**  
Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 healthy controls.  
Arthritis Rheum., 1983, 26, 1460.
- 29 - **CALLEN J.P., SODERSTROM R.M.**  
Granulomatous hepatitis associated with salicylazosulfapyridine therapy.  
South Med. J., 1978, 71 : 1159-1160.
- 30 - **CARR LOCKE D.L.**  
Sulfasalazine induced lupus syndrome in a patient with Crohn's disease.  
Am. J. Gastroenterol., 1982, 77 : 614-616.
- 31 - **CHALLIER P., GRANVEAU C., LEROY D., FONTAINE J.L.**  
Toxidermie et hépatite chez un enfant traité par la salazosulfapyridine pour une rectocolite hémorragique.  
Presse Med., 1989, 18 (15) : 778.
- 32 - **CHATZINOFF M., GUARINO J.M., CORSON S.L., BATZER F.R., FRIEDMAN L.S.**  
Sulfasalazine induced abnormal sperm penetration assay reversed on changing to 5-aminosalicylic acid enemas.  
Dig. Dis. Sci., 1988, 33 (1) : 108-110.
- 33 - **CHESTER A.C., DIAMOND L.H., SCHREINER G.E.**  
Hypersensitivity to salicylazosulfapyridine : renal and hepatic toxic reactions.  
Arch. Intern. Med., 1978, 138 : 1138-1139.
- 34 - **CHEVREL B.**  
Salazopyrine et grossesse. Peut-on, doit-on traiter la rectocolite hémorragique au cours de la grossesse et du postpartum par la Salazopyrine ?  
Med. Chir. Dig., 1983, 12 : 589-591.

- 35 - CLEMENTZ L.G., DOLIN B.J.  
Sulfasalazine induced lupus erythematosus.  
Am. J. Med., 1988, 84 : 535-38.
- 36 - COHEN S.M., ROSENTHAL D.S., KARP P.J.  
Ulcerative colitis and erythrocyte G 6 P D deficiency :  
salicylazosulfapyridine provoked hemolysis.  
Jama, 1968, 205 : 528-530.
- 37 - COMER S.S., JASIN H.E.  
In vitro immunomodulatory effects of sulfasalazine and its  
metabolites.  
J. Rheumatol., 1988, 15 : 580-586.
- 38 - CORKILL M.M., JOBANPUTRA P., GIBSON T., MACFARLANE D.G.  
A controlled trial of sulphasalazine treatment of chronic  
ankylosing spondylitis : failure to demonstrate a clinical  
effect see comments.  
Br. J. Rheumatol., 1990, 29 (1) : 41-5.
- 39 - COSENTINO M.J. CHEY W.Y., TAKIHARA H., COCKETT A.T.K.  
The effects of sulfasalazine on human male fertility  
potential and seminal prostaglandins.  
J. of Urol., 1984, 132 : 682-686.
- 40 - COWLING P., EBRINGER R., EBRINGER A.  
Association of inflammation with elevated serum IgA in  
ankylosing spondylitis.  
Ann. Rheum. Dis., 1980, 39 : 545-549.
- 41 - CRAXI A., PAGLIARELLO F.  
Possible embryotoxicity of sulphasalazine.  
Arch. Intern. Med., 1980, 140 : 1674.
- 42 - CRISP A.J., HOFFBRAND B.I.  
Sulfasalazine induced systemic lupus erythematosus in a  
patient with Sjögren syndrome.  
J. R. Soc. Med., 1980, 73 : 60-61.
- 43 - DAS K.M., DUBIN R.  
Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine.  
Clin. Pharmacokinet, 1976, 1 : 406-425.
- 44 - DAS K.M., EASTWOOD M.A., Mc MANUS J.P.A., SIRCUS W.  
The role of the colon in the metabolism of salicylazo-  
sulfapyridine.  
Scand. J. of Gastroenterol, 1974, 9 : 137-141.
- 45 - DAVID-CHAUSSE J.  
La pelvispondylite sans altération radiologique des sacro-  
iliaques.  
Rhumatologie, 1983, 35 (2) : 129-132.
- 46 - DAVIES D., Mc FARLANE A.  
Fibrosing alveolitis and treatment with sulphasalazine.  
Gut, 1974, 15 : 185-188.

- 47 - DAVIS M.J., DAWES P.T., BESWISK E., LEWIN I.V., STANWORTH D.R.  
Sulphasalazine therapy in ankylosing spondylitis : its effect on disease activity, immunoglobulin A and the complex immunoglobulin A-alpha-1-antipyrsin.  
Br. J. Rheumatol., 1989, 28 : 410-13.
- 48 - DEBOEVER G., DEVOGELAERE R., HOLVOET G.  
Sulphasalazine induced lupus-like syndrome with cardiac tamponade in a patient with ulcerative colitis letter.  
Am. J. Gastroenterol., 1989, 84 (1) : 85-6.
- 49 - DELAMERE J.P., FARR M., GRINDULIS K.A.  
Sulfasalazine induced IgA deficiency in rheumatoid arthritis  
Br. Med. J., 1983, 286 : 1547-1548.
- 50 - DEL SOLDATO P., CAMPIERI M., BRIGNOLA C., BAZZOCCHI C., GIONCHETTI P., LANFRANCHI G.A., TAMMA M.  
A possible mechanism of action of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel diseases : interaction with oxygen free radicals.  
Gastroenterology, 1985, 89 (5) : 1215-16.
- 51 - DEW M.J., HUGHES P., HARRIES A.D., WILLIAMS G., EVANS B.K., RHODES J.  
Maintenance of remission in ulcerative colitis with oral preparation of 5-aminosalicylic acid.  
Br. Med. J., 1982, 285 : 1012.
- 52 - DIDOLKAR A.K., KEIZER-ZUCKER A., SUNDARAM K., BARDIN C.W.  
Effect of sulfasalazine and its analogs on fertility in male rats.  
Contraception 1988,37 (5) : 539-48.
- 53 - DOR P.J., VERVLOET D., ARNAUD A. CHARPIN J.  
Réaction d'hypersensibilité à la salazosulfapyridine : intérêt de la désensibilisation après des tests réalistes.  
Presse Med., 1984, 13 : 1749.
- 54 - DOUGADOS M., BOUMIER P., AMOR B.  
Sulphasalazine in ankylosing spondylitis - a double blind controlled study in 60 patients.  
Br. Med. J., 1986, 293 : 911-14.
- 55 - DOUGADOS M., BOUMIER P., AMOR B.  
Traitement de la spondylarthrite ankylosante par la salazosulfapyridine. Une étude en double aveugle contrôlée chez 60 malades.  
Rev. Rhum., 1987, 54 : 255-260.
- 56 - DOUGADOS M., GAUDOUEN Y., BLAN M., BOUMIER P., RAICHVARG D., AMOR B.  
Vitesse de sédimentation globulaire et immunoglobulines sériques au cours de la pelvispondylite rhumatismale.  
Rev. Rhum., 1987, 54 (3) : 273-278.

- 57 - DOUGADOS M., OUDART F., JUNGERS F., VALLEE Ph.,  
CHEVROT A., AMOR B.  
Spondylarthrite ankylosante et maladie de Berger. Une  
association fortuite ?  
Rev. Rhum., 1987, 54 (3), 285-287.
- 58 - DOURY P., PATTIN S., EULRY F.  
La conduite du traitement médicamenteux de la  
spondylarthrite ankylosante.  
Dans "la spondylarthrite ankylosante. Actualités  
nosologiques et thérapeutiques" sous la direction de  
L. SIMON, C. HERISSON.  
Paris, Masson Edit., 1988 : 132-139.
- 59 - DULGEROGLU M.  
Sulfasalazine in juvenile rheumatoid arthritis.  
J. Rheumatol., 1988, 15 (5) : 881.
- 60 - DUNN A.M., KERR G.D.  
Pure red cell aplasia associated with sulphasalazine.  
LANCET, 1981, 5 (2), 288.
- 61 - DUQUESNOY B.  
Les anomalies immunologiques de la spondylarthrite  
ankylosante.  
Presse Med., 1986, 14 : 1067-68.
- 62 - EASTMOND G.J., WILLSHAW H.E., BURGESS S.E.P., SHINEBAUM R.,  
COOKE E.M., WRIGHT V.  
Frequency of faecal klebsiella aerogenes in patients with  
ankylosing spondylitis and controls with respect to  
individual features of the disease.  
Ann. Rheum. Dis., 1980, 39 : 118-23.
- 63 - EBRINGER A.  
The crosstolerance hypothesis in IR-gene systems, rheumatic  
fever and ankylosing spondylitis.  
Riv. Biol., 1982, 75 : 197-229.
- 64 - EBRINGER A.  
La spondylarthrite ankylosante, HLA B27 et la théorie de la  
tolérance croisée.  
Rev. Rhum., 1983, 50 (11) : 763-769.
- 65 - EBRINGER A., HAYES J., COWLING P., EBRINGER P.  
Serum IgA as a marker of disease activity in ankylosing  
spondylitis.  
Clin. Rheumatol., 1982, 1, 52.
- 66 - EBRINGER R.W., CAWDELL D.R., COWLING P., EBRINGER A.  
Sequential studies in ankylosing spondylitis. Association  
of klebsiella pneumoniae with active disease.  
Ann. Rheum. Dis., 1979, 37 : 146-151.

- 67 - EL YAZIGI A., CHALEBY K., MARTIN C.R.  
A simplified and rapid test for acetylator phenotyping by use of the peak height ratio of two urinary caffeine metabolites.  
Clin. Chem., 1989, 35 (5) : 848-51.
- 68 - FAINTUCH J., MOTT C.B., MACHADO M.C.C.  
Pancreatitis and pancreatic necrosis during sulfasalazine therapy.  
Int. Surg., 1985, 70 : 271-272.
- 69 - FARDY J.M., LLOYD D.A., REYNOLDS R.P.  
Adverse effects with oral 5-aminosalicylic acid.  
J. Clin. Gastroenterol., 1988, 10 (6) : 635-7.
- 70 - FARR M., KITAS G.D., WATERHOUSE L., JUBB R., FELIX-DAVIES D., BACON P.A.  
Treatment of psoriatic arthritis with sulphasalazine : a one year open study.  
Clin. Rheumatol., 1988, 7 (3) : 372-7.
- 71 - FARR M., KITAS G.D., WATERHOUSE L., JUBB R., FELIX-DAVIES D., BACON P.A.  
Sulphasalazine in psoriatic arthritis : a double-blind placebo controlled study.  
Br. J. Rheumatol., 1990, 29, 46-49.
- 72 - FARR M., SCOTT D.G.I., BACON P.A.  
Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritides treated with sulphasalazine.  
DRUGS 1986, 32 (suppl.1) : 49-53.
- 73 - FARR M., SCOTT D.L., BACON P.A.  
Sulfasalazine desensitisation in rheumatoid arthritis.  
Br. Med. J., 1982, 284 : 118.
- 74 - FARR M., SYMMONS D.M.P., BACON P.A.  
Raised serum alkaline phosphatase and aspartate transaminase levels in two rheumatoid patients treated with sulfasalazine  
Ann. Rheum. Dis., 1985, 44 : 798-800.
- 75 - FARR M., SYMMONS D.P.M., BLAKE D.R., BACON P.A.  
Neutropenia in patients with inflammatory arthritis treated with sulfasalazine.  
Ann. Rheum. Dis., 1986, 45 : 761-764.
- 76 - FARR M., TUNN E., BACON P.A., SMITH D.H.  
Hypogammaglobulinemia and thrombocytopenia associated with sulfasalazine therapy in rheumatoid arthritis.  
Ann. Rheum. Dis., 1986, 45 : 761-764.
- 77 - FARR M., TUNN E.J., SYMMONS D.P., SCOTT D.G., BACON P.A.  
Sulphasalazine in rheumatoid arthritis : haematological problems and changes in haematological indices associated with therapy.  
Br. J. Rheumatol., 1989, 28 (2), 134-8.



- 78 - FARRE J.M., PEREZ T., HAUTEFEUILLE P., TONNEL F.,  
DUQUESNOY B., DELCAMBRE B.  
Pleurésie à éosinophiles induite par la salazosulfapyridine.  
Presse Med., 1989, 18 : 987-88.
- 79 - FELTELIUS N., HALLGREN R.  
Sulphasalazine in ankylosing spondylitis.  
Ann. Rheum. Dis., 1986, 45 : 396-9.
- 80 - FELTELIUS N., HALLGREN R.  
Circulating inhibitor bound elastase in patients with  
ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis and the  
influence of sulphasalazine treatment.  
Ann. Rheum. Dis., 1988, 47, 10-14.
- 81 - FELTELIUS N., HALLGREN R., SJOBERG O.  
T lymphocytes in ankylosing spondylitis and the influence of  
sulphasalazine treatment.  
Clin. Rheumatol., 1987, 6 : 545-552.
- 82 - FELTELIUS N., HALLGREN R., VENGE P.  
Raised circulating levels of the eosinophil cationic protein  
in ankylosing spondylitis : relation with the inflammatory  
activity and the influence of sulphasalazine treatment.  
Ann. Rheum. Dis., 1987, 46, 403-407.
- 83 - FELTELIUS N., LINDH U., VENGE P., HALLGREN R.  
Ankylosing spondylitis : a chronic inflammatory disease with  
iron overload in granulocytes and platelets.  
Ann. Rheum. Dis., 1986, 45 : 827-31.
- 84 - FICH A., ELIAKIM R.  
Does sulfasalazine induce alopecia ?  
J.Clin. Gastroenterol., 1988, 10 (4), 465-70.
- 85 - FICH A., SCHWARTZ J., BRAVEMAN D., ZIFRONI A.,  
RACHMILEWITZ D.,  
Sulfasalazine hepatotoxicity.  
Am. J. Gastroenterol., 1984, 79 : 401-402.
- 86 - FOURNIER P., BARRAILLER E., DESFOSSES G., AERTS J.,  
FABRE C., PASQUIER P.  
Pneumopathies dues à la salazosulfapyridine. Revue de la  
littérature. A propos d'une observation personnelle.  
Rev. Med. Interne, 1988, 9 (4) : 405-9.
- 87 - FRANCOIS R.J.  
Le diagnostic précoce de la spondylarthrite ankylosante.  
Bases anatomo-radiologiques.  
Rhumatologie, 1983, 35 : 121-27.
- 88 - FRANKLIN J.L., ROSENBERG I.H.  
Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel  
disease : effect of salicylazosulfapyridine (azulfidine).  
Gastroenterology, 1973, 64 : 517-525.

- 89 - FRANSSEN M.J.A.M., VAN DE PUTTE L.B.A., GRIBNAU F.W.J.  
IgA serum levels and disease activity in ankylosing  
spondylitis : a prospective study.  
Ann. Rheum. Dis., 1985, 44 : 766-771.
- 90 - FRASER S.M., STURROCK R.D.  
Evaluation of sulphasalazine in ankylosing spondylitis -  
an interventional study see comments.  
Br.J. Rheumatol., 1990, 29 (1) : 37-9.
- 91 - GABOR E.P.  
Hemolytic anemia as adverse reaction to salicylazo-  
sulfapyridine.  
N. Engl. J. Med., 1973, 289 : 1372.
- 92 - GEBOREK P., MONTI M., SANDBLAD F., WOLLHEIM F.A.  
Acute alveolitis and sulphasalazine in rheumatoid arthritis.  
Clin. Exp. Rheumatol., 1984, 2 : 279-280.
- 93 - GECZY A.F., ALEXANDER K., BASHIR H.V. et al.  
HLA B27, klebsiella and ankylosing spondylitis : biological  
and chemical studies.  
Immunol. Rev., 1983, 70 : 23.
- 94 - GHOZLAN R., DUPUIS M., SCHWAK A., JORRO P.,  
LECARPENTIER C., GUILLON C.  
Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par la  
salazosulfapyridine (salazopyrine). Etude ouverte de 34  
patients pendant 6 mois.  
Rev. Rhum., 1988, 55 : 127-130.
- 95 - GOEI THE H.S., STEVEN M.M., VAN DER LINDEN S.M., CATS A.  
Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing  
spondylitis : a comparison of the Rome, New York and  
modified New York criteria in patients with a positive  
clinical history screening test for ankylosing spondylitis.  
Br.J. Rheumatol., 1985, 24 : 242-249.
- 96 - GOLBERG J.  
Sulfasalazine and folate deficiency.  
JAMA 1983, 249 : 729.
- 97 - GOODACRE R.L., ALI M.A.M., VANDERLINDEN B., HAMILTON J.D.,  
CASTELLI M., SEATON T.  
Hemolytic anemia in patients receiving sulfasalazine.  
Digestion, 1978, 17 : 503-508.
- 98 - GORDON A.G.  
Drug dependent binding of circulating antibodies in drug-  
induced toxic epidermal necrolysis.  
LANCET, 1981, 18 : 151-152.
- 99 - GRIFFITH I.D., KANE S.P.  
Sulphasalazine induced lupus syndrome in ulcerative colitis.  
Br. Med. J., 1977, 2 (6096) : 1188-1189.

- 100 - GRIMAUD J.C., MAILLOT A., BREMONDY A., THERVET L., SALDUCCI J.  
Faut-il toujours accuser la sulfapyridine ? A propos d'un cas de pancréatite aiguë induite par la mésalazine.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1989, 13 : 432.
- 101 - GRINDULIS K.A., Mc CONKEY B.  
Outcome of attempts to treat rheumatoid arthritis with gold, penicillamine, sulfasalazine or dapsone.  
Ann. Rheum. Dis., 1984, 43 : 398-401.
- 102 - GRINDULIS K.A., Mc CONKEY B.  
Does sulphasalazine cause folate deficiency in rheumatoid arthritis.  
Scand. J. Rheumatol., 1985, 14 : 265-270.
- 103 - GINDULIS K.A., SCOTT D.L., ROBINSON M.W., BACON P.A., Mc CONKEY B.  
Serum amyloid A protein during the treatment of rheumatoid arthritis with second line drugs.  
Br. J. Rheumatol., 1985, 24 : 158-163.
- 104 - GULLEY R.M., MIRZA A., KELLY C.E.  
Hepatotoxicity of salicylazosulfapyridine.  
Am. J. Gastroenterol., 1979, 72 : 561-564.
- 105 - GUPTA A.K., ELLIS C.N., SIEGEL M.T., DUELL E.A., GRIFFITHS C.E., HAMILTON T.A., NICKOLOFF B.J., VOORHEES J.J.  
Sulfasalazine improves psoriasis.  
Arch. Dermatol., 1990, 126 : 487-493.
- 106 - GUPTA A.K., ELLIS C.N., SIEGEL M.T., VOORHEES J.J.  
Sulfasalazine : a potential psoriasis therapy ?  
J. Am. Acad. Dermatol., 1989, 20 : 797-800.
- 107 - HALSTEAD C., GANDHI G., TAMURA T.  
Sulfasalazine inhibits the absorption of folates in ulcerative colitis.  
N. Engl. J. Med., 1981, 305 : 1513.
- 108 - HARRIS J., ARCHAMPONG E.Q., CLARK C.G.  
The effect of salazopyrin on water and electrolyte transport in the human colon measured in vivo and in vitro.  
Gut, 1972, 13 : 855.
- 109 - HENSEN E.J., CLASS F.H.J., VERMEER B.J.  
Drug dependent binding of circulating antibodies in drug induced toxic epidermal necrolysis.  
LANCET 1981, 18 (2) : 151-52.
- 110 - HENSLEIGH P.A., KAUFFMAN R.E.  
Maternal absorption and placental transfer of sulfasalazine  
Am. J. Obstetr. Gynecol., 1977, 127 : 443-444.

- 111 - HEPBURN B.  
What is a disease modifying antirheumatic drug ?  
J. Rheumatol. Suppl., 1988, 16 : 40-2.
- 112 - HERMANN G.G.  
Sulfasalazine : adverse effects.  
Dig. Dis. Sci., 1984, 29 : 781-82.
- 113 - HOLDSTOCK G., CHASTENAY B.F., KRAWITT E.L.  
Functional suppressor T cell activity in Crohn's disease  
and the effects of sulphasalazine.  
Clin. Exp. Immunol., 1982, 48 : 619-624.
- 114 - HOO J.J., HADRO T.A., VON BEHREN P.  
Possible teratogenicity of sulfasalazine.  
N. Eng. J. Med., 1988, 28 : 1128.
- 115 - HOPKINSON N.D., SAIZ GARCIA F.  
Haematological side-effects of sulphasalazine in  
inflammatory arthritis.  
Br. J. Rheum., 1989, 28 : 414-417.
- 116 - HOULT J.R.  
Pharmacological and biochemical actions of sulphasalazine.  
Drugs, 1986, 32 (suppl.1) : 18-26.
- 117 - HOULT J.R., PAGE H.  
5-Aminosalicylic acid, a co-factor for colonic  
prostacyclin synthesis ?  
LANCET, 1981, 1 (2) : 255.
- 118 - HUSBY G., TSUCHIYA N., SCHWIMBECK P.L., KEAT A.,  
PAHLE J.A., OLDSTONE M.B.A., WILLIAMS R.C.  
Cross-reactive epitope with klebsiella pneumoniae  
nitrogenase in articular tissue of HLA B27 + patients  
with ankylosing spondylitis.  
Arthritis Rheum., 1989, 32 (4) : 437-445.
- 119 - IWATSUKI K., ISUGIKI M., TAGAMI H., YAMADA M.  
Infectious mononucleosis-like manifestations : and  
adverse reaction to sulfasalazine.  
Arch. Dermatol., 1984, 120 : 964-965.
- 120 - JACOBSON I.M., KELSEY D.B., BLYDEN G.T., DEMIRJUN Z.N.,  
ISSELBACHER K.I.  
Sulfasalazine induced agranulocytosis.  
Am. J. Gastroenterol., 1985, 80 : 118-121.
- 121 - KAHN M.F.  
Aux frontières des spondylarthropathies.  
Rev. Prat., 1989, 39 (17) : 1493-96.
- 122 - KANNER R.S., TEDESCO F.J., KASLER M.H.  
Azulfidine (sulfasalazine) induced hepatic injury.  
Am. J. dig. Dis., 1978, 23 : 956-958.

- 123 - KANWAR A.J., SINGH M., YUNUS M., BELHAJ M.S.  
Fixed eruption to sulphasalazine.  
*Dermatologica*, 1987 (174), 2 : 104.
- 124 - KUZELL W.C., GARDNER G.M.  
Salicylazosulfapyridine (salazopyrin or azopyrin) in  
rheumatoid arthritis and experimental polyarthritis.  
*Calif. Med.*, 1950, 73 : 476-480.
- 125 - LABADIE H., BEAUGRAND M., FERRIER J.P.  
Hépatite et syndrome mononucléosique liés à la prise de  
salazosulfapyridine.  
*Rev. Med. Int.*, 1986, 7 : 35-40.
- 126 - LANE M.R., ALLAN R.N., PERSE P.E.  
Antibiotic resistance in escherichia coli from patients on  
sulphasalazine.  
*LANCET*, 1988, 18 : 1403-04.
- 127 - LARCAN A., LAMBERT H., JANOT C., PERARNAUD J., DELORME N.,  
TONNEL F.  
Hépatite mortelle au cours du traitement par sulfasalazine.  
*Thérapie*, 1982, 37 : 315-319.
- 128 - LAURENT K., DE JONGHE M., FLEMALE A., KIMBIMBI P.,  
DEFRANCE P., GILLARD C.  
Un nouveau cas de pneumopathie d'hypersensibilité à la  
salazopyrine ?  
*Rev. Pneumol. Clin.*, 1985, 41 : 340-343.
- 129 - LAWSON D.H., HENRY D.A., LOWE J., REAVEY P.,  
RENNIE J. AN., SOLOMON A.  
Acetylator phenotype in spontaneous SLE and rheumatoid  
arthritis.  
*Ann. Rheum. Dis.*, 1979, 38 : 171-173.
- 130 - LEDERER J., KUMPS J.  
Mécanisme d'action de la salicylazosulfapyridine sur  
l'activité de l'acide folique dans la rectolite  
hémorragique.  
*Acta Gastroenterol. Belg.*, 1979, 42 : 73-81.
- 131 - LEE P., JASANI M.K., DICK N.C., BUCHANAN W.W.  
Evaluation of a fonctionnal index in rheumatoid arthritis.  
*Scand. J. Rheumatol.*, 1973, 2 : 71-77.
- 132 - LENNARD T.W.J., FARNDON J.R.  
Sulphasalazine hepatotoxicity after 15 years successful  
treatment for ulcerative colitis.  
*Br. Med. J.*, 1983, 287 : 96.
- 133 - LEVI A.J., FISHER A.M., HUGHES L., HENDRY W.F.  
Male infertility due to sulphasalazine.  
*Lancet*, 1979, 2 (8137) : 276-278.

- 134 - **LONGSTRETH G.F., GREEN R.**  
Folate status in patients receiving maintenance doses of sulfasalazine.  
Arch. Intern. Med., 1983, 143 : 902-904.
- 135 - **LOSEK J.D., WERLIN S.L.**  
Sulfasalazine hepatotoxicity.  
Am. J. Dis. Child., 1981, 135 : 1070-1071.
- 136 - **LOYAU G., GUAYDIER-SOUQUIERES G., COURTHEDUR F., L'HIRONDEL J.L.**  
Traitement de la spondylarthrite ankylosante par la salazopyrine. Etude critique.  
Dans la "spondylarthrite ankylosante. Actualités nosologiques et thérapeutiques" sous la direction de L. SIMON, C. HERRISSON.  
Paris, Masson Edit., 1988 : 126-132.
- 137 - **LYLE W.H.**  
Sulphasalazine in rheumatoid arthritis : haematological problems.  
Br. J. Rheumatol., 1989, 28 (4) : 363-4.
- 138 - **Mc CONKEY B.**  
History of the development of sulphasalazine in Rheumatology.  
Drugs, 1986, 32 (suppl.1) : 12-17.
- 139 - **Mc CONKEY B.**  
Ten years of sulphasalazine use in rheumatoid arthritis.  
Br. J. Rheumatol., 1989, 28 (2) : 175-6.
- 140 - **Mc CONKEY B.**  
Sulphasalazine and ankylosing spondylitis editorial ; comment.  
Br.J. Rheumatol., 1990, 29 (1) : 2-3.
- 141 - **Mac GILCHRIST A.J., HUNTER J.A.**  
Sulphasalazine hepatotoxicity : lack of hypersensitivity response.  
Ann. Rheum. Dis., 1986, 45 : 967-8.
- 142 - **MADDOCK J.L., SLATER D.N.**  
Toxic epidermal necrolysis, agranulocytosis and erythroid hypoplasia associated with sulphasalazine.  
J. R. Soc. Med., 1980, 73 : 587-588.
- 143 - **MANDER H., SIMPSON J.M., Mc LELLAN A., WALKER I.D., GOODACRE J.A., DICK W.C.**  
Studies with an entheses index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis.  
Ann. Rheum. Dis., 1987, 46 : 197-202.
- 144 - **MARABANI M., MADHOK R., CAPELL H.A., HUNTER J.A.**  
Leucopenia during sulphasalazine treatment for rheumatoid arthritis.  
Ann. Rheum. Dis., 1989, 48 (6) : 505-7.

- 145 - MAUGARS Y., PROST A.  
Y-a-t-il des traitements de fond de la spondylarthrite ankylosante.  
Dans "la spondylarthrite ankylosante. Actualités nosologiques et thérapeutiques" sous la direction de L. SIMON, C. HERISSON.  
Paris, Masson Edit., 1988 : 121-126.
- 146 - MIELANTS H., VEYS E.M.  
Inflammation of the ileum in patients with B27 positive reactive arthritis.  
Lancet, 1984, 4 : 288.
- 147 - MIELANTS H., VEYS E.M.  
Sulfasalazine in HLA B27 related reactive arthritis.  
J. Rheumatol., 1985, 12 : 287-293.
- 148 - MIELANTS H., VEYS E.M., CUVELIER C., DE VOS M., BOTELBERGHE L.  
HLA B27 related arthritis and bowel inflammation. Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA B27 related arthritis.  
J. Rheumatol., 1985, 12 : 294-8.
- 149 - MIELANTS H., VEYS E.M., JOOS R.  
Sulphasalazine (salzopyrin) in the treatment of enterogenic reactive synovitis and ankylosing spondylitis with peripheral arthritis.  
Clin. Rheumatol., 1986, 5 : 80-3.
- 150 - MIELANTS H., VEYS E.M., JOOS R., CUVELIER C., DE VOS M.  
Repeat ileocolonoscopy in reactive arthritis.  
J. Rheumatol., 1987, 14 : 456-458.
- 151 - MIHAS A.A., GOLDENBERG D.J., SLAUGHTER R.L.  
Sulfasalazine toxic reactions : hepatitis, fever and skin rash with hypocomplementemia and immune complexes.  
JAMA, 1978, 239 : 2590-2591.
- 152 - MITRANE M.P., SINGH A., SEIBOLD J.R.  
Cholestasis and fatal agranulocytosis complicating sulfasalazine therapy : case report and review of the literature.  
J. Rheumatol., 1986, 13 : 969-972.
- 153 - MODIGLIANI R., RAMBAUD J.C.  
Les nouveaux dérivés de la salazosulfapyridine. Un progrès dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1987, 11 : 325-332.
- 154 - MOGADAM M., DOBBINS W.O., KORELITZ B.I.  
The safety of corticosteroids and sulfasalazine in pregnancy associated with inflammatory bowel disease.  
Gastroenterology, 1980, 78 (5) part.2 : 1224.

- 155 - **MOLL J.M.H.**  
Criteria for ankylosing spondylitis : facts and fallacies.  
Br. J. Rheumatol., 1988, 27 (suppl.II) : 34-38.
- 156 - **MOLL J.M.H., HASLOCK I., MACRAE I.F., WRIGHT V.**  
Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome.  
Médecine, 1974, 53 : 343-63.
- 157 - **MOLL J.M.H., WRIGHT V.**  
New York clinical criteria for ankylosing spondylitis : a statistical evaluation.  
Ann. Rheum. Dis., 1973, 32 : 354-363.
- 158 - **MOORE P.K., HOULT J.R.S., LAURIE A.S.**  
Prostaglandins and mechanism of action of sulphasalazine in ulcerative colitis.  
Lancet, 1978, 2 (8080) : 98-99.
- 159 - **MORVAN C.**  
Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde par la Salazopyrine.  
Thèse Med. Limoges, 1987, N.139, 235.
- 160 - **MOSELEY R.H., BARWICK K.W., DOBULER K., DE LUCAS V.A.**  
Sulfasalazine induced pulmonary disease.  
Dig. Dis. Sci., 1985, 30 : 901-904.
- 161 - **NAMIAS A., BHALOTRA R., DONOWICTZ M.**  
Reversible sulfasalazine induced granulomatous hepatitis.  
J. Clin. Gastroenterol., 1981, 3 : 193-198.
- 162 - **NEUMANN V., GRINDULIS K.A., HUBBALL S., Mc CONKEY B., WRIGHT V.**  
Comparison between penicillamine and sulfasalazine in rheumatoid arthritis.  
Br. Med. J., 1983, 287 : 1099-1102.
- 163 - **NEUMANN V., SHINEBAUM R., COOKE E.M., WRIGHT V.**  
Effects of sulphasalazine on faecal flora in patients with rheumatoid arthritis : a comparison with penicillamine.  
Br.J. Rheumatol., 1987, 26 : 334-7.
- 164 - **NEUMANN V., TAGGART A.J., LE GALLEZ P., ASTBURY C., HILL T., BIRD H.A.**  
A study to determine the active moiety of sulfasalazine in rheumatoid arthritis.  
J. Rheumatol., 1986, 13 : 285-287.
- 165 - **NEWMAN N.M., CORREY J.F.**  
Possible teratogenicity of sulfasalazine.  
Med. J. Aust., 1983, 11 : 528-529.



- 166 - NISSILA M., LEHTINEN K., LEIRISALO-REPO M., LUUKKAINEN R., MUTRU O., YLI-KERTTULA U.  
Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis.  
Arthritis Rheum., 1988, 31 : 1111-1116.
- 167 - NORDSTROM D.M., WEST S.G., FREEMAN S. et al.  
HLA B27 positive enterogenic reactive arthritis ; response of arthritis and microscopic colitis to sulphasalazine (SS)  
Arthritis Rheum., 1987, 30,S24.
- 168 - PEARL R.K., NELSON R.L., PRASAD M.L., ORSAY C.P., ABCARIAN H.  
Serious complications of sulfasalazine.  
Dis. colon rectum,1986, 29 : 201-202.
- 169 - PEARS J.S., MORLEY K.D.  
Fatal hypersensitivity reaction to sulphasalazine.  
Br. J. Rheumatol., 1989, 28 (3). : 274-5.
- 170 - PEASE C.T., FORDHAM J.N., CURREY H.L.F.  
Polymorphonuclear cell motility, ankylosing spondylitis, and HLA B27.  
Ann. Rheum. Dis., 1984, 43, 279-84.
- 171 - PELISKOVA Z., VACHA J., TRNAVSKY K.  
Sulphasalazine in reactive arthritis : an open trial.  
Br. J. Rheumatol., 1986 (S2), 25 : 49.
- 172 - PENAJ M., GONZALEZ GARCIA J.J., GARCIA ALEGRIA J., BARBADO F.J., VAZQUEZ J.J.  
Thrombocytopenia and sulfasalazine.  
Ann. Int. Med., 1985, 102 : 277-278.
- 173 - PENALBA C., STAMBACH Y.  
La salazosulfapyridine responsable de pneumonie à éosinophiles.  
La Presse Med., 1987, 16 : 80.
- 174 - PEPPERCORN M.A.  
Sulfasalazine : pharmacology, clinical use, toxicity and related new drug development.  
Ann. Int. Med., 1984, 101 : 377-386.
- 175 - PEPPERCORN M.A., GOLDMAN P.  
The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine.  
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1972, 181 : 555-562.
- 176 - PEPPERCORN M.A., GOLDMAN P.  
Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites.  
Gastroenterology, 1973, 64 : 240-245.
- 177 - PEPPERCORN M.A., GOLDMAN P.  
Sulfasalazine.  
N. Engl. J. Med., 1975, 293 : 20-23.

- 178 - PHELIP X., BERTHET J.  
Les rhumatismes inflammatoires chroniques et leur traitement pendant la grossesse.  
Rhumatologie, 1988, 40, 4, 207-214.
- 179 - PHILLIPS P.E.  
The role of infections agents in spondylarthropathies.  
Scand. J. Rheumatol., 1988, 17 : 435-443.
- 180 - POINTUD P., CAUHAPE P., FAVREAU A.  
Agranulocytose au cours d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par sulfasalazine.  
Rev.Rhum., 1989, 56 (7) : 573.
- 181 - POLDERMANS D., VAN BLANKENSTEIN M.  
Pancreatitis induced by disodium azodisalicylate.  
Am. J. Gastroenterol., 1988, 5 : 578-579.
- 182 - POWELL D.R., BURTON B.A.  
Quantitative TLC of salicylazosulfapyridine.  
J. Pharm. Sci., 1974, 63 : 1290-3.
- 183 - PRENDERGAST J.K., SULLIVAN J.S., GECZY A., UPFOLD L.I., EDMONDS J.P., BASHIR H.V., REISS-LEVY E.  
Possible role of enteric organisms in the pathogenesis of ankylosing spondylitis and other seronegative arthropathies  
Infect immun, 1983, 41 (3) : 935-41.
- 184 - PROUSE P., SHAW D., GUMPEL J.M.  
Macrocytic anaemia in patients treated with sulphasalazine for rheumatoid arthritis.  
Br. Med. J., 1987, 294 : 904-905.
- 185 - PULLAR T., CAPELL H.A.  
Sulfasalazine : a "new" anti rheumatic drug.  
Br.J. Rheumatol., 1984, 23 : 26-34.
- 186 - PULLAR T., CAPELL H.A.  
A rheumatological dilemma : is it possible to modify the course of rheumatoid arthritis ? can we answer the question ?  
Ann. Rheum. Dis., 1985, 44 : 134-140.
- 187 - PULLAR T., HUNTER J.A., CAPELL H.A.  
Sulfasalazine in rheumatoid arthritis.  
Lancet, 1985, 1 (8438) : 1167.
- 188 - PULLAR T., HUNTER J.A., CAPELL H.A.  
Toxicity of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis.  
Br. J. Rheumatol., 1985, 24 : 214.
- 189 - PULLAR T., HUNTER J.A., CAPELL H.A.  
Effects of acetylator phenotype on efficacy and toxicity of sulfasalazine in rheumatoid arthritis.  
Ann. Rheum. Dis., 1985, 44 : 831-837.

- 190 - PULLAR T., HUNTER J.A., CAPELL H.A.  
Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis ?  
Br. J. Rheumatol., 1985, 290 : 1535-1538.
- 191 - PULLAR T., HUNTER J.A., CAPELL H.A.  
Sulphasalazine and hepatic transaminases.  
Ann. Rheum. Dis., 1987, 46, 421-424.
- 192 - PULLAR T., ZOMA A., CAPELL H.A., FARIDKHAN M., BROWN D.H., SMITH W.E.  
Alteration of thiol and superoxide dismutase status in rheumatoid arthritis treated with sulphasalazine.  
Br.J. Rheumatol., 1987, 26, 202-206.
- 193 - RIBE J., BENKOV K.J., THUNG S.N., SHEN S.C., LE LEIKO N.S.  
Fatal massive hepatic necrosis : a probable hypersensitivity reaction to sulfasalazine.  
Am. J. Gastroenterol., 1986, 81 : 205-208.
- 194 - RITCHIE D.M., BOYLE J.A., Mc INNES J.M., JASANI M.K., DALAKOS T.C., GRIEVESON P., BUCHANAN W.W.  
Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis.  
Q. J. Med., 1968, 37 : 393-406.
- 195 - ROBERTS W.N., LARSON M.G., LIANG M.H., HARRISSON R.A., BAREFOOT J., CLARKE A.K.  
Sensitivity of anthropometric techniques for clinical trials in ankylosing spondylitis.  
Br. J. Rheumatol., 1989, 28 : 40-45.
- 196 - ROSEAU G.  
Effets indésirables du 5 aminosalicylate.  
Presse Med., 1989, 19 (14) : 700.
- 197 - SACHAR D.B.  
The safety of sulfasalazine : the gastroenterologists experience.  
J. Rheumatol. suppl., 1988, 16 : 14-6.
- 198 - SAVILAHTI E.  
Sulfasalazine induced immunodeficiency.  
Br. Med. J., 1983, 287 : 759.
- 199 - SCHNEIDER R.E., BEELEY L.  
Megaloblastic anaemia associated with sulfasalazine treatment.  
Br. Med.J., 1977, 1 (6077) : 1368-1369.
- 200 - SCHRODER H.  
Simplified method for determining acetylator phenotype.  
Br. Med.J., 1972, 3 : 506-507.

- 201 - SCHRODER H., CAMPBELL D.E.S.  
Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulfapyridine in man.  
Clin. Pharm. Therap., 1972, 13 : 539-551.
- 202 - SCHRODER H., EVANS D.A.P.  
Acetylator phenotype and adverse effects of sulfasalazine in healthy subjects.  
Gut, 1972, 13 : 278-284.
- 203 - SCHRODER H., LEWKONIA R.M., PRICE EVANS D.A.  
Metabolism of salicylazosulfapyridine in healthy subjects and in patients with ulcerative colitis. Effects of colectomy and of phenobarbital.  
Clin. Pharmacol. Ther., 1973, 14 : 802-9.
- 204 - SCOTT D.L., DACRE J.E.  
Adverse reactions to sulfasalazine : the british experience  
J. Rheumatol. suppl. 1988, 16 : 17-21.
- 205 - SCHMUTZ J.L., BARTIN R.H., THESS F., WEBER M., BEUREY J.  
Pyoderma gangrenosum : thérapeutique par salazosulfapyridine.  
Ann. Dermatol. Venereol., 1987, 114 : 869-870.
- 206 - SHARON P., LIGUMSKY M., RACHMILEWITZ D., ZOR U.  
Role of prostaglandins in ulcerative colitis.  
Gastroenterology, 1978, 75 (4) : 638-40.
- 207 - SHELDON P.  
HLA B27 related arthritis, sulphasalazine and rheumatoid arthritis.  
Br.J. Rheumatol., 1987, 26 : 321-28.
- 208 - SHELDON P.J., WEBB C., GRINDULIS K.A.  
Sulphasalazine in rheumatoid arthritis : pointers to a gut-mediated immune effect.  
Br. J. Rheumatol., 1987, 26 (4) : 318-19.
- 209 - SKOSEY J.L.  
Comparison of responses to and adverse effects of graded doses of sulfasalazine in the treatment of rheumatoid arthritis.  
J. Rheumatol. 1988 (suppl.16), 15 : 5-8.
- 210 - SMITH M.D.  
Concentrations of sulfasalazine and its metabolites.  
J. Rheumatol., 1989, 16 (2) : 252-3.
- 211 - SMITH P.R., DAWSON D.J., SWAN C.H.J.  
Prostaglandins and sulfasalazine.  
Lancet, 1978, 2 (8083) : 260.
- 212 - SOULE J.C., GENOT J.Y.  
Anomalies du spermogramme et stérilité dues à la salazopyrine.  
Presse Med., 1981, 10 : 1655-1656.

- 213 - STAVA Z., KOBIKOVA M.  
Salazopyrin in the treatment of scleroderma.  
Br. J. Dermatol., 1977, 96 : 541-544.
- 214 - STROEHMANN I., WUSTENHAGEN E., MARTINI M.  
Die therapie seronegativer oligoarthritis mit  
salazopyrin.  
Z Rheumatol., 1987, 46 : 79-82.
- 215 - SULLIVAN S.N.  
Sulfasalazine lung. Desensitization to sulfasalazine and  
treatment with acrylic coated 5-ASA and azodisalicylate.  
J. Clin. Gastroenterol., 1987, 9 (4) : 461-63.
- 216 - SURYAPRAMATA H., DE VRIES H.  
Pancreatitis associated with sulphasalazine.  
Br. Med.J., 1986, 292 : 732.
- 217 - SVARTZ N.  
The treatment of rheumatic polyarthritis with acid  
azocompounds.  
Rheumatism, 1948, 4, 180-186.
- 218 - SVARTZ N.  
Sulfasalazine : II Some notes on the discovery and  
development of salazopyrin.  
Am. J. Gastroenterol., 1988, 83 (5) : 457-503.
- 219 - TAFFET S.L., DAS K.M.  
Desensitisation of patients with inflammatory bowel disease  
to sulfasalazine.  
Am. J. Med., 1982, 73 : 520-524.
- 220 - TAFFET S.L., DAS K.M.  
Sulfasalazine : adverse effects and desensitisation.  
Dig. Dis. and Sci., 1983, 28 : 833-842.
- 221 - TAGGART A.J., Mc DERMOTT B., DELARGY M., ELBORN S.,  
FORBES J., ROBERTS S.D., AHNFELT N.O.  
The pharmacokinetics of sulphasalazine in young and  
elderly patients with rheumatoid arthritis.  
Scand. J. Rheumatol., 1987, suppl.64, 29-36.
- 222 - TAYLOR H.G., BESWICK E.J., DAVIS M.J., DAWES P.T.  
Sulphasalazine in ankylosing spondylitis - effective in  
early disease ?  
Br. J. Rheumatol., suppl.1, 28, 1989 : 6.
- 223 - TOUBERT A., AMOR B.  
Connaissances actuelles sur l'immunogénétique des  
spondylarthropathies.  
Presse Med., 1990, 19 (16) : 337-38.

- 224 - TREVES R., DESPROGES-GOTTERON R.  
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la  
spondylarthrite ankylosante : indication, efficacité,  
tolérance, incidence sur le pronostic.  
Dans "la spondylarthrite ankylosante. Actualités  
nosologiques et thérapeutiques" sous la direction de  
L. SIMON, C. HERISSON.  
Paris, Masson Edit., 1988, 103-112.
- 225 - TREVES R., MORVAN C., BITAUDEAU P., CLEMENT S., LIOZON E.,  
ARNAUD M., ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F., DESPROGES-GOTTERON R.  
La sulfasalazine ou salazosulfapyridine dans le traitement  
de la polyarthrite rhumatoïde. Etude ouverte chez 46  
malades. Revue de la littérature.  
Rev. Rhum., 1988, 55 (9) : 641-646.
- 226 - TRNAVSKY K., PELISKOVA Z., VACHA J.  
Sulphasalazine in the treatment of reactive arthritis.  
Scand.J. Rheumatol., suppl., 1988, 67 : 76-79.
- 227 - TRULL A., PANAYI G.S., EBRINGER A., EBRINGER R.,  
JAMES D.C.O.  
IgA antibodies to klebsiella in patients with ankylosing  
spondylitis.  
Ann. Rheum. Dis., 1981, 40, 198.
- 228 - VAN DE PETTE J.E.W., CONNAH D.T.E., SHALICROSS T.M.  
Bone marrow necrosis after treatment with sulfasalazine.  
Br. Med. J., 1984, 289 : 798.
- 229 - VAN DER LINDEN S., VALKENBURG H.A., CATS A.  
Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing  
spondylitis. A proposal for modification of the New York  
criteria.  
Arthritis Rheum., 1984, 27 (4) : 361-68.
- 230 - VAN HEULE B.A., CARSWELL F.  
Sulfasalazine induced systemic lupus erythematosus in a  
child.  
Eur. J. Pediatr., 1981, 140 : 66-68.
- 231 - VARLAN E.  
Les effets secondaires de la salazopyrine.  
Med. Chir. Dig., 1983, 12 : 505-508.
- 232 - WALLACE I.W.  
Neurotoxicity associated with a reaction to sulfasalazine.  
Practitioner, 1970, 204 : 850-851.
- 233 - WATKINSON G.  
Sulphasalazine : a review of 40 years' experience.  
Drugs, 1986, suppl.1 : 1-11.
- 234 - WENDLING D.  
Les anomalies intestinales au cours de la spondylarthrite  
ankylosante.  
Presse Med., 1990, 19 (14) : 648-49.

- 235 - WERLIN S.L., GRAND R.J.  
Bloody diarrhea : a new complication of sulfasalazine.  
J. Pediatr., 1978, 92 : 450-451.
- 236 - WILLIAMS H.J.  
Comparisons of sulfasalazine to gold and placebo in the  
treatment of rheumatoid arthritis.  
J. Rheumatol., 1988 (suppl.16), 15 : 9-13.
- 237 - WRIGHT V.  
Seronegative polyarthrititis. A united concept.  
Arthritis Rheum., 1978, 21 : 619-33.
- 238 - YELL J., SHIEL G.D., ULDALL P.R.  
Unusual cause of yellow skin.  
Br. Med. J., 1968, 4 : 452.
- 239 - ZELISSEN P.M.J., HATTUM VAN J., POEN H., SCHOLTEN P.,  
GERRITSE R., VELDE TE E.R.  
Influence of salazosulphapyridine and 5-aminosalicylic  
acid on seminal qualities and male sex hormones.  
Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23 : 1100-1104.
- 240 - ZOMA A.L., MITCHELL W.S., STURROCK R.D.  
Clinical and immunological parameters in ankylosing  
spondylitis. A five year follow-up.  
Ann. Rheum. Dis., 1983, 42 : 222-223.
- 241 - ZWILLICH S.H., COMER S.S., LEE E., ERDMAN W.A.,  
LIPSKY P.E.  
Treatment of the seronegative spondylo-arthropathies with  
sulfasalazine.  
J. Rheumatol. 1988, suppl., 16 : 33-9.

**TABLE DES MATIERES**

---



## TABLE DES MATIERES

---

- INTRODUCTION	p. 12
- POURQUOI UN TRAITEMENT DE FOND AU COURS DES SPONDYLARTHROPATHIES ?	p. 15
- PHARMACOLOGIE DE LA SULPHASALAZINE	p. 16
I - METABOLISME ET PHARMACOCINETIQUE	p. 17
A) Sulphasalazine	p. 17
B) Sulfapyridine	p. 20
C) L'acide 5 amino salicylique	p. 21
D) Acétylation	p. 22
II - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	p. 24
III - PRINCIPE ACTIF DE LA SULPHASALAZINE	p. 26
IV - MODE D'ACTION DE LA SULPHASALAZINE	p. 28
- SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE, NOTION DE SPONDYLARTHROPATHIE	p. 34
LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE	p. 35
LES CRITERES DIAGNOSTIQUES	p. 37
LES CRITERES DE CLASSIFICATION DES SPONDYLARTHROPATHIES	p. 39
EPIDEMIOLOGIE	p. 40
PATHOGENIE	p. 41
- MATERIEL ET METHODE	p. 45
- BILAN INITIAL ET SURVEILLANCE DES 33 PATIENTS	p. 53

- LES RESULTATS	p. 136
I - CARACTERISTIQUES DES MALADES AU DEPART	p. 137
II - RESULTATS GLOBAUX	p. 140
III - ANALYSE STATISTIQUE	p. 151
Graphiques d'évolution des principaux paramètres	p. 157
AU TOTAL	p. 163
- LES ESSAIS THERAPEUTIQUES AU COURS DES SPONDYLARTHROPATHIES (REVUE DE LA LITTERATURE)	p. 164
- LES AUTRES INDICATIONS DE LA SULPHASALAZINE	p. 196
- LES EFFETS SECONDAIRES DE LA SULPHASALAZINE	p. 198
I - LES TROUBLES DIGESTIFS	p. 200
II - LES EFFETS SECONDAIRES CUTANES	p. 200
III - LES TROUBLES HEMATOLOGIQUES	p. 203
IV - LES COMPLICATIONS PULMONAIRES	p. 210
V - HEPATOTOXICITE DE LA SULPHASALAZINE	p. 213
VI - PANCREATITES AIGUES	p. 217
VII - MODIFICATION DE LA FERTILITE MASCULINE	p. 217
VIII - LA TERATOGENICITE DE LA SULPHASALAZINE	p. 219
IX - LUPUS INDUIT	p. 221
X - LES AUTRES EFFETS SECONDAIRES	p. 224
XI - ORIGINES DES EFFETS SECONDAIRES	p. 225
XII - LA DESENSIBILISATION	p. 225
- LES RECOMMANDATIONS PRATIQUES	p. 227
- CONCLUSION	p. 230
- BIBLIOGRAPHIE	p. 232

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.